

1 – GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalıkları (KAH), bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olmaya devam etmektedir. Koroner anjiyografi ve intravasküler ultrasonografi (IVUS) gibi tekniklerin son yıllarda yaygın bir şekilde kullanıma girmesiyle birlikte aterosklerotik kalp hastalıklarının tanı ve tedavisinde oldukça ilerleme sağlanmıştır. Bütün bu ilerlemelere rağmen, aterosklerozun erken safhası ve öncüsü olduğu bilinen endotelial fonksiyon bozukluğunun tanısında kullanılacak standart bir yöntem geliştirilememiştir. Dolayısıyla anjiyografik olarak tıkalıcı darlık saptanmayan fakat klinik olarak göğüs ağrısı tarif eden hasta grubu üzerinde çok fazla durulmamıştır. Ancak, bu hasta grubunda aterosklerozun da öncüsü olan bir takım fizyopatolojik değişikliklerin varlığı gösterilmiştir.

Koroner arter ektazisi (KAE), koroner arterlerde tıkalıcı darlık oluşturmadan göğüs ağrısı yapan sebeplerden biridir. Tanım olarak, koroner arterlerin fokal veya diffüz dilatasyonudur. İskemi, göğüs ağrısı, sol ventrikül disfonksiyonu, aritmi ve ani ölüme yol açabileceğinden dolayı önemli bir hastalık tablosudur. KAE' nin varlığı yıllardır bilinmesine rağmen, etyolojisi tam olarak belirlenememiştir. Hastalığın oluşumunda, % 50 oranında ateroskleroz, % 20–30 konjenital nedenler, % 10–20 ise inflamasyon veya kollajen doku hastalıkları sorumlu tutulmaktadır (1,2). Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda KAE gelişiminde hipertansiyon (1–3) ve familial hiperkolesterolemi (4) önemli risk faktörü olarak görülmesine karşılık, halen KAE gelişimindeki risk faktörlerinin varlığı tam olarak ortaya konulamamıştır. Histopatolojik çalışmalar media tabakasının düz kas hücre tabakası kalınlığının kaybı ve media tabakasındaki elastin fiberlerin parçalanması ve karmaşık yıkım sürecinin dahil olduğu koroner arterlerde anevrizmal dilatasyonu ortaya koymuştur (5-7).

Aortik stiffness aort duvarının mekaniksel gerilimini, elastikiyetini, aortun elastikiyet oranını yansıtır (8,9). Yapılan çalışmalarda, hipertansiyon, diabetes mellitus, aterosklerozis, marfan sendromu, sigara içme ve yaşlanma ile birlikte aortik stiffnesin arttığı gösterilmiştir (10–21). Yine aortik stiffnessin kardiyovasküler mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu ve kardiyovasküler hastalığın işareti olabileceği öne sürülmektedir (22–24). Aortik stiffness ekokardiyografi ile asendan aorta ya da aortik kök üzerinden değerlendirilebilir (25,26).

Aterosklerozun önemli risk faktörlerinden olan DM, sigara, hipertansiyon ve hiperlipidemide arterial stiffness artmış bulunmuştur (11-27). Kardiyovasküler hastalıklar ve arterial stiffness arasındaki ilişki çok sayıda çalışmalarda gösterilmiştir (11,13-15,18,19,22-24). Ayrıca, etiyolojisinde aterosklerozun önemli rol aldığı KAE'li hastalarda da artmış aortik stiffnessin olduğu gösterilmiştir (27).

Aterosklerozun tüm evrelerinde inflamasyonun rol aldığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalar bir inflamatuvar protein olan C-reaktif proteinin (CRP) ateroskleroz için önemli bir belirteç olduğunu desteklemektedir (14,23,27,29-32). Etiyolojisinde inflamasyonun önemli rol aldığı düşünülen aterosklerozda olduğu gibi bir çok inflamatuvar hastalıklarda artmış arterial stiffnessin olduğu gösterilmiştir (28-32). Ayrıca artmış aortik stiffnessin bulunduğu KAE'li hasta grubunda da inflamatuvar bir protein olan CRP düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (28,29). Bu çalışmanın amacı koroner ektazili hastalarda artmış aortik stiffness (katılık)'in inflamatuvar protein olan CRP ilişkisini değerlendirmektir.

2 – GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arterlerin Yapısı, Histolojik ve Fizyolojik Özellikleri

İnsan vücudundaki arterler damar duvarındaki yapısal farklılıklara bağlı olarak, elastik ve müsküler arterler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Elastik arterler genellikle büyük arterlerdir ve yapılarındaki elastik lifler sayesinde genişleyebilme kapasiteleri yüksektir. Sistol sırasında genişleyen arterler, diyastol sırasında tekrar eski hallerine dönerek kan akımının devamlılığını sağlarlar. Elastik arterlere örnek olarak aorta, karotis ve iliak arterler gösterilebilir. Müsküler arterler, orta büyüklükteki damarlar olup, daha az düz kas hücresi içerirler ve genişleyebilme kapasiteleri daha azdır. Ancak elastik arterlerden farklı olarak metabolik ihtiyaçlar değiştiğinde buna cevap olarak damar çapını othereglasyonla artırıp azaltabilmektedir. Müsküler arterlere örnek olarak koroner, brakial, femoral ve radikal arterler verilebilir.

Koroner arterler iyi gelişmiş,  tabakalı bir yapıya sahiptir. Arter duvarındaki bu temel yapıyı intima, media ve adventisya tabakaları oluşturur. İntima; iç kısımda endotel, dışta ise internal elastik lamina tarafından sınırlanır. Media; internal elastik lamina ile eksternal elastik lamina arasında kalan tabakadır. Adventisia ise eksternal elastik laminanın dışında kalan tabakadır.

İntima; endotel, damarsal yapıların i yüzeyini döşeyen, kan elemanları ile direkt temas halinde bulunan, yaşam boyunca travmaya maruz kalan, vücudun en büyük parakrin organı olarak tanımlanabilecek, ite ekstraselüler matrikse gömülü tek sıralı hücre tabakasıdır. İntimanın i yüzeyini düşer ve metabolik olarak aktiftir. Endotel hücrelerinin gömülü olduğu ekstraselüler matriks, tip IV kollajen, laminin, fibronektin ve diğer hücre dışı matriks moleküllerinden oluşur. Bu matriks damar düz kasları tarafından üretilir. Endotel hücreleri hemostaz mekanizmalarında da önemli görevlere sahiptir. Yüzeyinde bulunan heparan sülfat sayesinde antitrombin III'n trombin'e bağlanarak, onu inaktif hale getirmesini sağlar. Ayrıca endotel

hücre yüzeyinde bulunan trombomodulin, trombin'e bağlanarak protein S ve C'yi aktive ederek, antitrombotik özellikler gösterir.

Trombus oluşmaya başladığında, normal endotel hücreleri fizyolojik fibrinolitik mekanizmaları açığa çıkartırlar. Bu durumda doku plazminojen aktivatörlerini üretirler. Bu enzimler plazminojenin fibrinolitik bir enzim olan plazmine aktivasyonunda katalizör görevi görürler. Tanımlanan bu mekanizmalar sayesinde endotel, damar içerisinde kanın akışkanlığının devamını sağlar.

Media; neredeyse tamamen düz kas hücrelerince oluşturulan, internal ve eksternal elastik laminalar arasında bulunan tabakadır. Düz kas hücrelerinin esas fonksiyonu damar tonusu ayarlamak ve metabolik ihtiyaca göre kan akımını düzenlemektir. Diğer bir fonksiyonu da yukarıda belirtilen ekstraselüler matriks proteinlerini üretmektir. Arter çapı arttıkça mediadaki düz kas hücrelerinin sayısı da artmaktadır. Her katman arasında da elastik bir tabaka bulunur. Media tabakasının iç 1/3 bölgesi damar lümeninden, dış 2/3 kısmı da vasa vasorumlar tarafından beslenmektedir. Adventisia; gevşek konnektif dokudan meydana gelir ve arterlerin en dış tabakasını oluşturur. Fibroelastik doku, vasa vasorum ve sinir dokusunu içerir.

2.2. Ateroskleroz

Ateroskleroz, aortadan epikardial koroner arterlere dek değişen büyüklükte sistemik arterleri etkileyen bir intimal hastalıktır. İlerlemiş hastalık tablosunda çeşitli lezyonlar bir arada görülebilir; ancak ateroskleroz temel olarak intimal plaklarla karakterizedir. Bu intimal plakların oluşumundaki temel mekanizma ise düz kas hücrelerinin etkilenmiş arterin intimasında birikimidir. Ancak ateroskleroz oluşumuna bundan başka endotel, kan elemanları ve immünolojik faktörler de katkıda bulunmaktadır.

Çocukluk döneminde başlayıp genellikle orta ve ileri yaş grubunda klinik semptom veren ilerleyici bir hastalık tablosu olup, sonucunda gelişen koroner arter hastalıkları (KAH) gelişmiş ülkelerdeki en önemli mortalite sebebidir (33). Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı dünyada önde gelen mortalite sebepleri listesinde 2020 yılında KAH birinci, inme dördüncü sırayı alacaktır (34).

2.2.a. Aterosklerozun Yapısı:

Aterosklerozun ilerlemiş lezyonlarında üç ana biyolojik değişikliğin sonuçları gözlenir;

- 1- Damar intimasında değişik miktarlarda T lenfosit ve makrofajlarla beraber yoğun düz kas hücresi birikimi,
- 2- Biriken düz kas hücreleri tarafından kollajen, elastik lifler ve proteoglikanların üretimi ile konnektif doku matriksinin oluşturulması,
- 3- Hücre içi ve çevresindeki konnektif dokuya serbest kolesterol ve kolesterol esterlerinin birikimi .

Aterosklerotik lezyonlarda, bu üç patolojik olayın değişik evrelerdeki aktivitesi nedeniyle lezyon içerikleri ve yapısı arasında büyük değişkenlikler görülebilmektedir. Lezyonlardaki konnektif doku, lipid, düz kas hücresi ve lökosit dağılımı lezyonun kararlılığını ve rüptür riskini belirlemektedir. Aterosklerozun erken lezyonları çocukluk çağında yağ çizgileri şeklinde görülürken, yetişkinlerde ve yaşlılarda fibröz plak olarak karşımıza çıkar (35–36). Yağ çizgilerinin ilk tanımlamasını Stary (36), çocuklar ve genç erişkinlerde yaptığı çalışmada göstermiştir. Yağ çizgileri, lipid yüklü makrofajlar, T lenfositlerden (köpük hücreleri) ve lezyon boyutu arttıkça lipid yüklü düz kas hücrelerinden oluşmaktadır. Yağ çizgileri, lipid yükü nedeniyle sarı renkte görülürler. Lipid yükünün de büyük çoğunluğunu kolesterol ve kolesterol esterleri oluşturmaktadır. Bu lipid plazmadaki lipoproteinlerin, endotel hücrelerince taşınıp, makrofajlar ve düz kas hücreleri tarafından hücre içinde depo edilmiş halidir. Yağlı çizgilerin sonuçta hangi yapılara dönüştüğü halen tartışmalı olmakla beraber olgun aterosklerotik plak gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (37). Yaygın intimal kalınlaşma da bir çeşit aterosklerotik lezyondur ve artan oranda düz kas hücreleri ve bunları çevreleyen konnektif doku hücrelerinden oluşur.

Fibröz plaklar; aterosklerozun klinik bulgularından sorumlu en önemli patolojik oluşumdur. Bu yapılar makroskopik olarak soluk, gri renkte ve genellikle yüzeyden kabarıktırlar. Çoğu insanda lümene doğru genişleyerek kan akımını engellerler. Büyük miktarlarda intimal düz kas hücreleri ile birlikte makrofaj ve T lenfositlerden oluşurlar. Düz kas hücreleri fibröz kılıfla örtülmüştürler. Bu kılıfın düz kas hücre makrofajların temel lipid içeriği kolesterol ve kolesterol esterleridir. Prolifere olmuş düz kas hücreleri kollajen, elastik lifler ve proteoglikanlarca

çevrenmiştir. Fibröz plaklar karakterleri ve tabakalar halinde bazal membran, proteoglikan ve kollajenden oluştuğu izlenmiştir. Fibröz kılıftaki bağ dokusu oldukça sıkidır. Bu kılıfın altında düz kas hücreleri, makrofajlar ve T lenfositlerden oluşan hücre topluluğu yer alır. Bu tabakamın altında da nekrotik materyal, kolesterol kristalleri, kalsifikasyon alanları ve büyük köpük hücrelerinin bulunduğu tabaka yer alır. Aterosklerotik plakların yapısal özellikleri plağın hassasiyetini belirlemektedir. Bazı plaklar fibröz yapıca zengin, bazıları da lipid yapıdan zengin olabilmektedir. Örneğin; sigara içen bir insanın süperfisyal femoral arterindeki lezyon yoğun fibrozis gösterirken, hiperkolesterolemisi olan bir insanın koroner arterlerindeki lezyonda büyük miktarda lipide rastlanabilmektedir. Bu durum hassas plak gelişiminde rol oynamaktadır. Hassas plakta rüptür ihtimali daha yüksek olduğu için klinik olarak önem arz etmektedir. Sonuçta bir plaktaki lipidden zengin çekirdeğin büyüklüğü, plak içindeki inflamatuvar hücrelerin yoğunluğu ve düz kas hücre içeriğinin az olmasıyla beraber iyileşmenin bozulması plağın hassasiyetini artırır . Plağın boyutları ve darlığın şiddeti plak hassasiyeti ile ilişkili değildir.

Aterosklerozun oluşma mekanizması net olarak açıklanamamakla birlikte, son zamanlarda patogeneizde rol oynayan esas mekanizmanın endotel hasarı olduğu düşünülmektedir. İlk olarak, Virchow düşük şiddetli bir zedelenmenin arter duvarında inflamasyona yol açtığını ve bunun lümen içeriğinin intimaya geçişini ve orada birikmesini uyardığını ileri sürmüştür. Bu hipoteze göre belirli anatomik lokalizasyonlarda endotelyal hasarın aterosklerotik süreci başlattığı düşünülmektedir. Endotelyal hasar modifiye olmuş lipoproteinler tarafından oluşturulabileceği gibi Herpes virüsler, lezyonlarda gösterilmiş diğer mikroorganizmalar (Klamidya) (38) tarafından da oluşturulabilir. Zedelenme; endotelin geçirgenlik özelliklerinin değişimi, trombojenik olmayan yüzey özelliklerinin bozulması, vazokonstriktör veya vazodilatör maddelerin artmış salınımı ve prokoagulan etkilerin baskın olması gibi değişik endotel fonksiyonlarındaki bozukluk şeklinde görülebilir. Bu işlevlerdeki bozulma aterosklerotik lezyonların gelişimini başlatabilmektedir. Endotel fonksiyonlarında bozukluk ortaya çıktığında kanın şekilli elemanlarından monositler intimanın hasarlı bölgesinde endotele yapışıp endotel hücrelerinin arasından subendotelyal dokuya geçerek makrofaj haline dönüşürler. Yüzeylerinde oluşan reseptörler aracılığıyla esas olarak, okside LDL olmak üzere lipidleri depolarlar.

Sonuçta bu hücreler, köpük hücrelerine dönüşür. Bunlar da yağ çizgilerinin oluşumunu başlatır. Aterosklerozun oluşabilmesi için TGF- β gibi düz kas hücre proliferasyonunu önleyen ajanlarla trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) gibi uyarıcılar arasındaki dengenin uyarıcılar lehine bozulması gereklidir. Hasarlı endotel, makrofaj ve trombositler tarafından PDGF salgılanır ve böylece düz kas hücre proliferasyonu artar. Proliferasyona uğrayan bu düz kas hücreleri de intimaya göç ederek, fibromusküler bir lezyonu başlatabilir.

2.3. Koroner Arter Ektazisi

Koroner arter ektazisi (KAE), epikardiyal koroner arterlerin aynı arterdeki normal bir segmentten veya diğer bir normal epikardiyal koroner arterden 1.5–2.0 kat lümen genişlemesi ile ortaya çıkan tıkayıcı olmayan lezyonlar olarak tanımlanmıştır (1–2).

2.3.a. Epidemiyoloji, Etyoloji ve Anjiyografik Görünüm:

Epikardiyal koroner arterlerde eşlik eden stenozun olmadığı varsayıldığında KAH şüphesi ile koroner anjiyografi uygulanan hastalarda KAE sıklığı % 0.3 ile % 4.9 arasında bulunmuştur (3,39). İzole KAE, eşlik eden KAH, valvüler kalp hastalığı, kardiyomyopatiler ve diğer kalp hastalıklarının bulunmadığı klinik durumları ifade eder. Bütün KAE'lerinin yaklaşık onda birini oluşturur. İzole KAE'nin koroner anjiyografik sıklığı % 0.1 ile % 0.32 arasında saptanmıştır (40).

Epikardiyal koroner arterlerdeki anatomik yerleşim yerlerine bakıldığında; sıklık sırasına göre proksimal ve mid RCA (% 40–87), LAD (%25–50), CX (%24–50) ve LM'dir (%7) (1–2,39,40). Ayrıca KAE erkeklerde daha sık görülmektedir (4,40,41–42). Diabetes Mellitus (DM) varlığı ise KAE gelişimini önlüyor gibi görünmektedir. Bunun sebebi de DM'un damar duvarında daha çok intima tabakasını etkilemesi, media tabakasında daha az hasara yol açması ve endotel bağımlı fonksiyonların bozulmasıyla ortaya çıkan nitrik oksit (NO) salınımındaki azalmanın damar dilatasyonunu önlediği şeklinde açıklanmaktadır (42). KAE anjiyografik olarak sakküler ve füziform şekilde görülür. Füziform KAE'de damar genişlemesi longitudinal olarak izlenirken; sakküler KAE'de genişleme transvers çap boyunca izlenir (1).

Etyolojide en sık öne sürülen sebep, vakaların yaklaşık % 50'sinde ateroskleroz olmuştur. Lokalize bir alanda anjiyografik olarak önemsiz ateromatöz lezyondan, yaygın ve önemli stenotik lezyonlara kadar süreklilik arz eden lezyon spektrumu KAE ile ilişkili bulunmuştur (1–2). Olguların çoğunda da stenoz öncesinde ve sonrasında KAE saptanmıştır (40). Yapılan bazı çalışmalarda hipertansiyonun (HT), KAE gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (1,3). Ancak daha kapsamlı çalışmalarda bu bulgu doğrulanmamıştır (4,40). Bir çalışmada ise familial hiperkolesterolemili, çocuklarda KAE prevalansında artış saptanmıştır (4). Son yıllarda KAE ile ilgili yapılan bir çalışmada da anjiotensin dönüştürücü enzimi gen delesyon polimorfizminin bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (43). Etyolojide, vakaların % 20–30'un takayasu arteriti ve konjenital kardiyak hastalıklarla ilişkili konjenital koroner anomalilerin rol oynadığı bulunmuştur (42,43). KAE % 10–20 olguda Kawasaki hastalığı , inflamatuvar hastalıklara bağlanmıştır. Kalan % 10–20 olgu ise sklerodermanın kalp tutulumu , poliarteritis nodoza , sistemik lupus eritematozus (44) , Ehlers-Danlos sendromu (45) gibi kollajen ve konnektif doku hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur. Çok nadiren de perkütan girişimler sonrası , lazer anjiyoplasti ve koroner atektomiye takiben oluşabileceği bildirilmiştir (46). Ancak etyolojik faktörlerin araştırılmasına yönelik yoğun çalışmalara rağmen bu patolojinin sebebi halen tam olarak aydınlatılamamıştır.

2.3.b. Histopatolojik ve Fizyopatolojik Bulgular:

KAE patogenezindeki temel mekanizma, koroner arter media tabakasının musküloelastik komponentlerinin fonksiyonel kaybıdır. Aterosklerozda plak materyalinin media tabakasına yayılımı ile birlikte intimal proliferasyon oluşması KAE'ne yol açan mekanizmadır. Stenoz öncesi ve sonrası KAE gelişimi için fizyopatolojik mekanizma olarak, damar media tabakasındaki incelmeye ve aterosklerotik yıkılmaya bağlı damar duvarındaki artmış gerilim sonucunda progresif damar dilatasyonu ileri sürülmüştür (47). Ancak KAE gelişimi için koroner arter stenozu veya aterosklerozun bulunması şart değildir. Aterosklerotik olmayan KAE bulunan hastalarda yapılan çalışmalarda temel histopatolojik değişiklikler, intima tabakasının sağlam olması ve damar duvarının zayıflaması ile

sonuçlanan media tabakasının yaygın dejenerasyonu, düz kas hücrelerinin hyalinize kollajen doku ile yer değiştirmesi olarak saptanmıştır (25).

KAE oluşumunu açıklamaya yönelik yapılan diğer çalışmalarda ise ateroskleroza bağlı ortaya çıkan endotelial hasarın makrofajlar ve metalloproteinler gibi inflamatuvar mediatörleri aktiveleştirerek, damarın media tabakasında dejenerasyona yol açtığını, bu yapısal değişikliklerin de endotelden NO ve diğer vazodilatör ajanların salınımına yol açarak, belli bir segmentte damar dilatasyonu oluşturduğunu saptamışlardır (47,48). Markis (3) ve ark. tarafından bir vakanın postmortem incelemesinde ektazik segmentte yaygın hyalinizasyon, yağ birikimi, intima ve media tabakasının yıkımı, fokal kalsifikasyon ve fibrozis, kolesterol kristalleri, intramural kanama tespit edilmiştir. Media tabakasının kabaca sağlam olduğu alanlarda KAE'nin oluşmadığı saptanmıştır.

2.3.c. Klinik Semptomlar ve Bulgular:

İzole KAE'nin en karakteristik klinik semptomu egzersiz anginasıdır. Bu semptomu ilginç kılan da anjiyografik olarak epikardial koroner arterlerde anlamlı stenoz olmadan gelişmesidir. Bu semptomun ortaya çıkma mekanizmasını açıklayan en önemli hipotez de KAE'de değişikliğe uğramış koroner akım ile birlikte gelişen koroner yetersizlik ve ortaya çıkan intrakoroner trombusun distal koroner yatağa embolizasyonudur. İzole KAE'de en önemli komplikasyonu olan Q dalgalı miyokard infarktüsünde infarktla ilişkili arterin trombotik oklüzyonu anjiyografik olarak gösterilmiştir (1,39).

Distal mikroembolizasyon ve koroner perfüzyon bozukluğuna bağlı gelişen ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm, ayrıca epikardial koroner arterlerin akut oklüzyonuna bağlı akut sol ventrikül disfonksiyonu gelişebileceği bildirilmiştir (49). Ayrıca yapılan bir çalışmada ektazik alanların vazo spazma daha yatkın olduğu saptanmıştır (50). KAE ile ilgili yapılan geçmiş çalışmalarda yavaş koroner dolaşım, girdap akım ve kontrast maddenin yavaş temizlenmesi tipik anjiyografik özellikler olarak belirlenmiştir. Bu tablonun fizyopatolojik açıklaması da dilate segmentlerde laminar akımın türbülant akıma dönüşmesi şeklinde açıklanmıştır (51). Bu türbülant akım sonucunda kan akım hızının kritik bir noktanın altına düşmesiyle viskozite artar ve bu da eritrosit agregasyonuna, trombositlerin ve koagülasyon sisteminin aktivasyonuna yol açar (46). İzole KAE'de yavaşlamış ve gecikmiş akım

anjyografik olarak gösterilmiş ve bu fenomen “yavaş akım” yani “slow flow” olarak tanımlanmıştır (25). Yukarıda açıklanan bu fizyopatolojik değişikliklere bağlı olarak, izole KAE’de miyokard enfarktüsü ve iskemisi, sol ventrikül disfonksiyonu ve ani ölüm gelişebilmektedir. Son yıllarda endotelial disfonksiyonu ile koroner arter hastalıkları arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmaya yönelik çalışmalar ilgi odağı haline gelmiştir. Daha önce bahsedilen klinik son noktaların da endotelial fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak, geliştiği düşünülmektedir. KAE’de de endotel fonksiyonlarının bozulmuş olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (47,48).

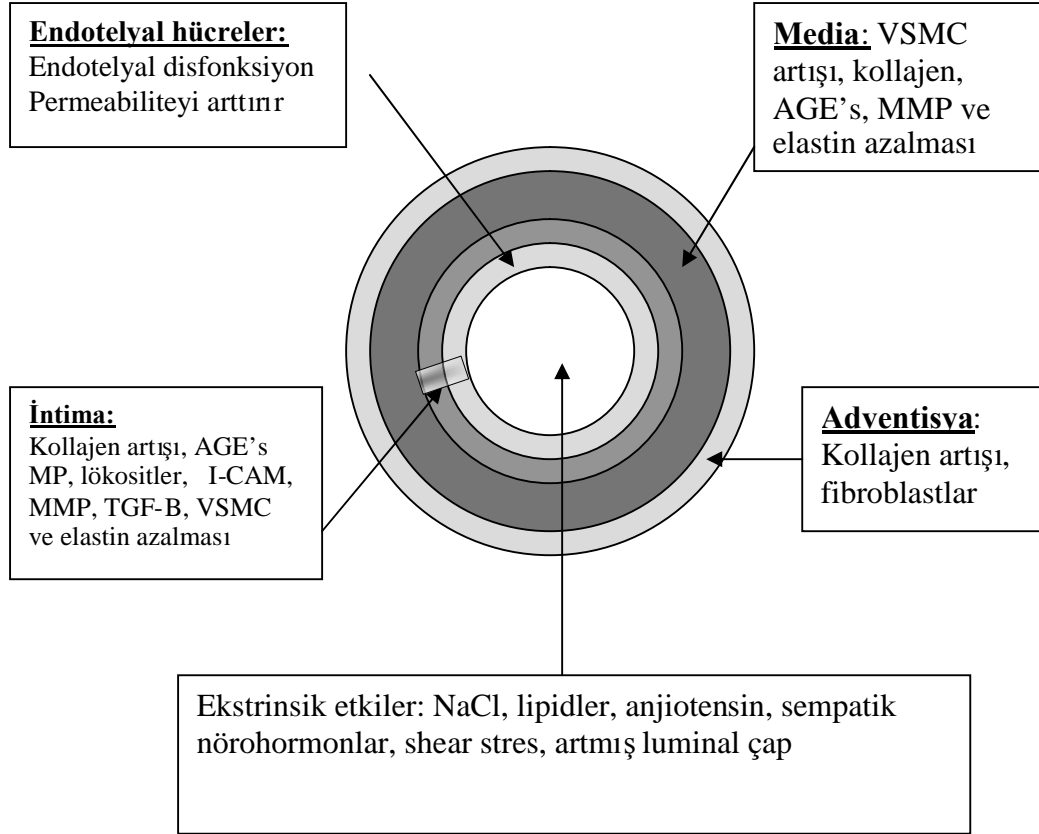
2.4. Arteriyal Stiffness

Arteriyal stiffness (AS), distensibilite veya kompliyans; büyük arterlerin nabız basıncı karşısında genişleme kabiliyetinin göstergeleridir. Arteriyal stiffness; sigara içimi, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelir (52-56). Artmış AS veya azalmış distensibilite; damar sistemin yaygın aterosklerotik tutulumunun göstergesidir (57,58). Yaşlanma ve kan basıncının damar üzerine etkileri elimine edildikten sonra artmış AS; koroner arter hastalığı (58), serebrovasküler (59) ve periferik damar aterosklerozun göstergesidir (60). Genellikle, AS olarak kullanılan bu terim yerine arterial kompliyans, distensibilite ya da elastisite azalma terimleri de kullanılabilir. Bu terimler, sinonim olmamasına rağmen, sıklıkla birbirinin yerine kullanılabilir. AS aynı zamanda yaşlanma ve metabolik bozukluklarla da ilişkilidir.

AS artması kronik renal yetmezlik, ateroskleroz, DM gibi birçok hastalığın ve yaşlanma sürecinin sonucudur (52-55). AS, total mortalitenin bir göstergesi olmanın yanı sıra; renal hastalık, stroke, demans, kalp yetmezliği ve Mİ gibi vasküler hastalıklar için de belirleyici öneme sahiptir (56–61). Son zamanlarda Safar (62) ve ark. AS stressle ve istirahatte olan enerji tüketimine, yalnızca katkıda bulunmakla kalmayıp, aynı zamanda yaşlılarda ortostatik hipotansiyon ve daha fazla nefes darlığı oluşumuna katkıda bulunduğunu rapor etmişlerdir.

2.4.a. Arterial stiffnessin mekanizmaları:

Arterial stiffness, damar duvarındaki hüresel ve yapısal elementlerdeki değışikliklerin, dinamik ve karmaşık etkileşimi ile gelişir (Şekil 1).



Şekil-1: Arterial Stiffnessin lokalizasyonları ve multipl sebeplerin özeti

Bu damarsal değışiklikler glikoz regülasyonu, tuz ve hormonlar gibi ekstrensik faktörler olduğu kadar, hemodinamik güçler tarafından da etkilenirler (63). Stiffness damar ağacın her yerinde aynı değildir, periferik damarlardan daha çok santral damarlarda meydana gelir (64-68).

2.4.b. Arteriyal stiffness'in yapısal komponentleri:

Damar duvarının yapı iskeletini oluşturan iki protein; kollajen ve elastindir. Damar duvarının esnekliği, kompliyansı ve stabilitesi bu proteinler tarafından sağlanır. Bu proteinler damar duvarını stabilize eder.

Ancak, bu dinamik süreç üretim ve yıkım şeklindedir. Bu dengenin bozulmasında, esas olarak inflamatuvar çevrenin stimülasyonu, anormal aşırı kollajen üretimi ve normal elastin kalitesinin azalması yol açar. Sonuçta, bu etkenler arterial stiffness'a katkıda bulunur (69). Artmış luminal basınç ya da hipertansiyon, aşırı kollajen üretimini stimüle eder (70). Histolojik incelemelerde, sertleşmiş damarların intimasında; sitokinler, intraselüler adezyon molekülleri, growth faktör (TGF)-B, artmış matriks metalloproteinazlar, mononükleer hücreler, makrofajlar, infiltratif damar düz kas hücreleri, yıpranmış ve kırılğan elastin molekülleri, artmış kollajen, anormal ve bozulmuş endotel hücreleri ortaya çıkarılmıştır (71). Damar duvarındaki ekstraselüler matriks (ECM); proteoglikan, glikoprotein, elastin ve kollajenden oluşur. Elastikiyet ve bütünlüğü sağlayan elastin ve kollajen, katabolik matriks metalloproteinazlar (MMPs) tarafından düzenlenir. MMPs'lerinin kollajenolitik ve fibrinolitik etkilerine rağmen, iyi dolanmamış MMPs'lar elastin ve kollajen moleküllerinin üzerine daha az etkilidir.

Vasküler hücreler, polimorfonükleer nötrofiller ve makrofajlar gibi inflamatuvar hücreler, kollajenazlar (MMP-1, MMP-8, MMP-13) ve elastazlar'ı (MMP-7 ve serin proteaz) üretirler (75). Ayrıca, kemotaktik ajanların stimülasyonu ve ekstraselüler bazal membran yıkımı, jelatinaz (MMP-2 ve MMP-9) aktivitesi ile meydana gelir (64,73). Enzim aktivitesi, reaktif oksijen türleri, trombin, plazmin, MMP-MMP etkileşimi, pro-MMP proteinlerinin bölünmesi ile aktive olan post-translasyon ve gen ekspresyonunun artışı tarafından regüle edilir (74–75).

Kondritin sülfat depozitleri, heparin sülfat, proteoglikanlar ve fibronektin damar duvarındaki ekstraselüler matriksin sertleşmesinden ve kalınlaşmasından sorumludur. Kollajen molekülleri damar duvarına güçlü gerilim sağlar, çözünmez hidrolitik enzimler bilgileri sunulduktan sonra karşılıklı olarak bağlanırlar . Bu moleküller arası bağlantıların bütünlüğünün bozulması kollajen matriksin çözülmesine neden olur. Bu durum kollajen içeriğin artmasına yol açar ve sonuçta, daha fazla organize olmamış ve disfonksiyone fiber dağılımı ortaya çıkar. Elastin molekülleri, izodezmozin ve dezmozinin karşılıklı bağlantısı ile stabilize edilir. Üstelik değişik serin ve metalloproteaz ürünleri elastin moleküllerini kırar ve hasara uğratar (66).

Arterial stiffness glukasyon son ürünlerinin ilerlemesine (Advanced glycation and products (AGE)) sebep olur. Sonuçta, kollajen gibi proteinler glukasyona uzun süre karşılıklı olarak, nonenzimatik şekilde geri dönüşümsüz olarak bağlanması ile

sonuçlanır . AGE kollajen bağlantısı hidrolitik turnover'ı daha az yatkın hale getirir ve serttir. Bu sonuçta yapısal olarak yetersiz kollajen molekülleri birikir (67). Benzer şekilde, elastin molekülleri duvardaki elastik matriksi azaltır, AGE karşı zincir bağlantısına yatkın hale getirir . AGE ayrıca nitrikoksit tarafından sağlanan endotelial hücre fonksiyonunu etkiler ve peroksinitrit gibi oksidan türlerini artırır (68). İmmünglobülin süperfamilya reseptörlerine (RAGE) rağmen, AGE damar adezyon moleküllerini, growt faktör, proinflamatuvar stokinler, oksijen radikallerinin oluşumları, NF-kB,p12 (ras) ekspresyonunun artışı, inflamatuvar cevapları ve stresi stimule eder.

Bu gibi mediyatörler MMPs aracılığı ile arterial stiffnessi artırır ve böylece endotelial disfonksiyona da katkıda bulunurlar ki; sonuçta, endotelial disfonksiyon, artmış düz kas tonusu, akım aracılı dilatasyonda (FMD) azalma, damar endoteli hasarına yetersiz cevap, anjiyogenezisde azalma ve aterosklerotik plak formasyonunda artışa sebep olur (68-70). Aterosklerotik lezyonların gelişmesi ve damar duvarındaki lipid depozitlerinin yalnız başına arterial stiffness'e katkıda bulunması çok açık değildir. İzole hiperkolesterolemili genç insanlarda arterial kompliyans artmış ya da normaldir . İlerleyen yaşla birlikte, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve arteriyal kompliyans arasındaki ilişki negatiftir ve endotelial disfonksiyon gelişiminde daha fazla etkilidir (72).

Aterosklerozun patofizyolojisine proteaz, oksidatif stres ya da remodeling kaskadı benzer birçok inflamatuvar sürece dahil olduğu açıktır. Bu durum elastin ve kollajen yapısında değişiklikler vasküler remodelinginde değişmeye yol açar. Buna rağmen, stiffness ve aterosklerozis sıklıkla birlikte, fakat bu birliktelik açık değildir.

2.4.c. Arterial stiffness'de hücrelerin rolü:

Damar düz kas hücre tonusu (VSMC) ve endotel hücreleri; arterial stiffness gelişiminde etkilidirler. VSMC, mekanostimülasyon tarafından ayarlanır. Bu mekanostimülasyon, nitrik oksit, anjiyotensin II , endotelin , oksidatif stres gibi parakrin mediyatörler, kalsiyum değişiklikleri ve hücresel gerginlik tarafından modifiye edilir. Endotelial disfonksiyon asetilkoline bozulmuş vazodilatör yanıtın bir ifadesidir. Bu oksijenazlar (ör. Siklooksijenaz, NADPH, ksantin oksidaz), konstrükte hormonlar, hiperporalizasyondan türeyen endotelial faktörler ve nitrik

oksit arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Arterial stiffness ile bağlantılı olan asimetrik dimetilarginin, doğal nitrik oksit sentaz inhibitörlerinin ekspresyonunu azalır , tersine nitrik oksit ekspresyonu artar (68). Nitrik oksit biyoyararlanımı olası AGEs, hormonlar ve stresin neden olduğu reaktif oksijen türlerinin aktivasyonu ile azaltılabilir (75). Arterial stiffnessde, endotelial disfonksiyonun rolü gösterilmesine rağmen, fakat bazı çalışmalarda bu gösterilememiştir.

2.4.d. Arterial stiffness’de nöroendokrin sistem ve tuz:

Değişik hormonların arterial stiffness’ı düzenlediği bilinir. Anjiyotensin II, kollajen formasyonunu stimüle eder, damar hipertrofini ve matriks remodelingini tetikler, nitrik oksit üretimini deprese eder, oksidatif stresi artırır ve elastin sentezini azaltır. Ek olarak, anjiyotensin-II matriks içindeki growth faktör ve stokinleri stimüle eder, sonuçta inflamatuvar cevabı artırarak, arterial stiffness’a katkıda bulunur. Bu değişikliklerin çoğu NOS bağlanmaması ve NADPH oksidaz stimülasyonu, anjiyotensin-II tarafından çevrilir (76). Aldosteron (ALDO) sentezi anjiyotensin tip1 reseptörün, anjiyotensin II’ye aktivasyonu tarafından primer kontrol edilir. Ayrıca anjiyotensin-II fibronektin, fibrosiz, hipertansiyon tarafından stimüle edilen VSMC, hipertrofi ve arterial stiffness’i stimüle eder (77,78).

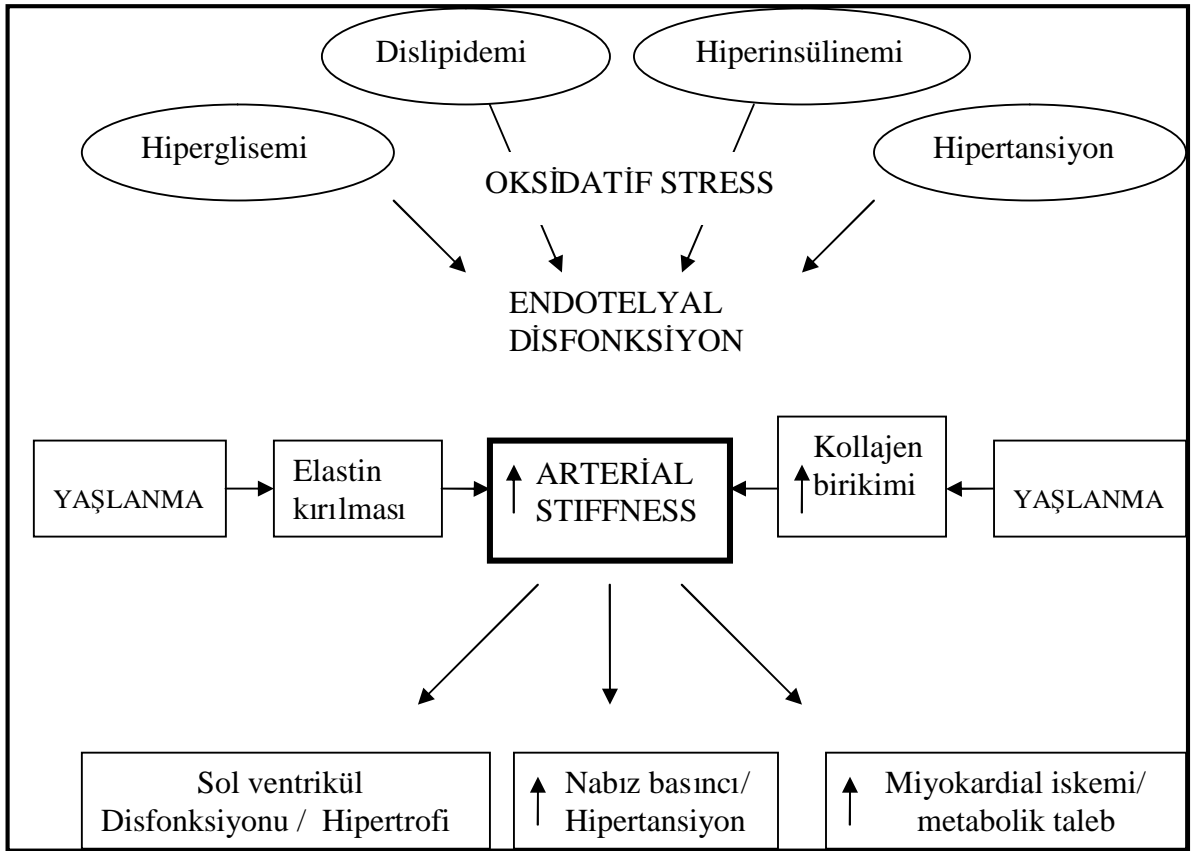
ALDO aktivasyonu endotelin-1 ile açıkça ilişkilidir; ALDO infüzyonu endotelin infüzyonunu artırır. Endotelin-1 damarlar üzerine fibrotik ve vazokonstriktif etkiye sahiptir. Diyet tuzları artan yaşla birlikte arterial stiffnessi artırır ve düşük sodyumlu diyet yaşlı insanlarda arterial kompliyansı artırır . NACL, VSMC tonusu stimüle eder. Elastin ve bol miktarda kollajen üretimini stimüle eder. NACL, VSMC hipertrofi ve media tabakasında artışla birlikte, damar duvar bileşimini değiştirir . Sodyum ayrıca nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından nitrik oksit üretimini azaltarak, endotelial fonksiyonu bozar ve böylece nitrik oksit biyoyararlanımını azaltır, NADPH oksidaz aktivitesini artırır (79). Sonuç olarak, tüm bu durumlar, arterial stiffnessin sıklıkla mekanizmalarından biri olan NOS stimülasyonunu artırır.

2.4.e. Glukoz, insülin ve arterial stiffness arasındaki ilişki:

AS artışı, metabolik sendromlu ve diabetik hastalarda tüm yaş gruplarında gözlenir. Örneğin, artmış AS ve anormal endotel reaktivite, metabolik sendromlu obez çocuklarda sık rastlanır. İnsülin rezistansı ile arterial stiffness arasındaki pozitif bir ilişkinin varlığı bildirilmiştir. Kronik hiperglisemi ve kronik hiperinsülinemi; anjiyotensin tip 1 reseptör ekspresyonunu, renin anjiyotensin aldesteron (RAS) sisteminin lokal aktivasyonunu artırarak, fibrosiz ve hipertrofi gelişimini uyarır (80).

Bozulmuş glukoz toleransı kollajene karşı zincir kovalent bağlanması ile birlikte non-enzimatik glukasyon proteinleri artırır ve arterial duvarda intertisyel dokunun mekaniksel oranını değiştirir . Natriüretik peptid, adinopektin seviyesinin azalması, insülinin vazodilatör etkisinde yetersizlik, endotelin-1, serbest yağ asit ve yüksek LDL'nin sebep olduğu endotelial disfonksiyon, stiffnessı artırır (81-83). Metabolik sendromda artan AS'a diabetin etkilerinden daha ziyade, insülin rezistansı ve ona eşlik eden metabolik anormallikler ve hormonal güçler sebep olur.

Tip 2 DM'da AS'a katkıda bulunan faktörler aşağıda özetlenmiştir (Şekil 2).



Şekil-2: Tip II DM'de arterial stiffness artışına katkıda bulunan faktörler

2.4.f. Arterial stiffness ve genetik:

Arterial stiffness ile protein ve hormonların yakından ilişkili olduğu belirlenmiştir ve genetik polimorfizmin artmış arterial stiffness ile birlikteliği şaşırtıcı değildir. Son yıllarda Framingham kalp çalışması kapsamındaki geniş ölçekli genom çalışmasında, Destefano (84) ve ark. artmış kronik arterial nabız basıncının hafif-orta ölçüde kalıtsallığa sahip olduğunu bildirmişlerdir. Genlerin nabız basıncına olan katkısını gündeme getirmişlerdir. Bu genlerle ilgili birkaç bölge tespit edilmiştir. Bunlar 15. kromozomun 122 cM bölgesi, 8. kromozomun 164 cM bölgesi (aldosentaz genine yakın) ve 7. kromozomun 70 cM bölgesi gibi alanlardır. İlginç olarak, nabız basıncı için birkaç farklı bağlantı; insulin growth faktör (insülin-like growth faktör, insülin-like growth faktör binding protein 1-3, growth hormon ve growth hormon multipl komponentlerini kodlayan bölgeler gözlemlenebilir. Gen analizinde arterial stiffnessin ölçülmesi için çift bölge

tanımlanmıştır. Örneğin; değişik vasküler stiffness modelleri IGF-1, fibrillin-1, kollajen 1a1, endotelin A ve B reseptör, anjiyotensin tip 1 reseptör ya da anjiyotensin-dönüştürücü enzim polimorfik genleri ile ilişkilidir (84,85,86,87). Ancak, bu çalışmalar, görece küçük çalışma grupları nedeniyle, gerçek popülasyona genellenemez.

2.4.g. Arterial stiffness'ın patofizyolojisi:

Arterial nabız basıncının önemli ölçüde katkıda bulunduğu AS, kan damarlarını ve kalp biyolojisini derinden etkiler. Arterlerdeki etki basınç ve pulsatil gerginlikteki artışın sebep olduğu vasküler stimülasyonda mekanik değişikliklerle primer ilişkilidir . Bifürkasyonlara yakın bölgeler daha fazla türbülant akıma sahiptir ve yüksek amplitüdüli oskültatuar gerginlik stresi nedeniyle bu yerlerde, artmış endotelial disfonksiyon ve vasküler hastalık daha fazladır. Komplian arterlerde artmış pulsatil perfüzyon vazodilatasyonu artırır. Bu değişiklik endotelden türeyen hiperpolarizan faktör potasyum iyon kanallarına duyarlı kalsiyum kanal aktivasyonu olduğu kadar nitrik oksit üretimindeki artışla ilişkilidir.

Bu, gelecekte nabız basıncı arttığı zaman ATP sensitif K^+ kanallarının lokal stimülasyonu sonucu vasküler yatakta dilatasyonu artırır. Bu, sıklıkla periferik vaskülarite ve koroner arterlerde bölgesel akımı düzenleyen mekanizmadır. Kalp açısından arterial stiffness ise kalbin perfüzyonu, kardiyak ejeksiyonun etkinliği ve ventrikülün maruz kaldığı yükü etkiler. Azalmış damar elastikiyeti, ortalama arter basıncına benzer şekilde, kardiyak hipertrofiyi uyarır. Arterial stiffness kalp perfüzyon biçimi ile de değişir (88). Normal koroner akım diyastolde daha güçlüdür, bu yüzden sistolik basınç değişiklikleri ortalama perfüzyonu daha az etkiler.

2.4.h. Arterial stiffness ile ilgili klinik uygulamalar:

İzole sistolik hipertansiyon ve artmış nabız basıncı (NB=sistolik kan basıncı-diastolik kan basıncı) azalan arterial distensibilitenin 2 klinik sonucudur. Yaşla birlikte artmış hipertansiyon prevalansı, %60'ı 65 yaş üzerinde ve diyastolik kan basıncının > 90 mmHg ya da sistolik basıncın >140 mmHg üzerindedir. Hipertansiyon prevalansı siyahlarda, beyazlardan daha fazladır. Sistolik kan basıncında her 2

mmHg'lik artış fatal stroke riskini %7 ve koroner kalp hastalığı riskini %5 artırır . Ortalama kan basıncının kronik artışı, çoğunlukla media tabakasının duvar kalınlığının artmasına yol açar. Hipertansiyonda kompensatuar mekanizmalar devreye girer ki bu mekanizmalar duvar stresini de artırır. Yaşlanmanın etkilerinin tersine, hipertansif kişilerde duvar materyallerinin intrinsik sertliği normotansif kontrollerden farklı değildir. Hipertansiyonla ilişkili duvar hipertrofisi ortalama kan basıncı yeterince azaldıktan sonra kısmen geri dönebilir (89).

Artmış periferik vasküler rezistans ve artmış AS kombinasyonu, yaşlı hastalarda izole sistolik hipertansiyonun gelişmesine yol açar. Altı çizilmesi gereken önemli nokta, artmış damar kompliyansı ve kan basıncının azalması, azalmış kardiyovasküler riskle birlikte olduğudur. Buna rağmen, bunların vasküler duvara direkt etkilerini, yaşam stiline yalnız kan basıncını azaltıcı etkisini ve farmakolojik tedavilerin etkilerini ayırmak sıklıkla zordur. Ortalama arterial basınç değişiklikleri sistolik kan basıncındaki değişikliklerden daha fazla arterial kompliyans değişiklikleri ile ilişkilidir. Bu önemli klinik ve gözlemsel çalışmalar, düşük kan basıncı ve AS'in azalması azalmış kardiyovasküler riskle birlikte dir.

2.4.1. Arterial stiffness gelişimi engellenebilir mi?

Arterial stiffnessin azaltılmasında çeşitli stratejiler öne sürülmüştür. Ilımlı düzeyde alkol tüketimi, az tuzlu diyet, egzersiz ve kilo kaybı gibi birçok faktör vasküler stiffnessin azaltılmasında etkilidir. Vücut ağırlığının azalması, kan basıncının azalması yoluyla arterial stiffness gelişimini azaltabilir. Çeşitli kilo kaybettirici diyet önerileri olmasına rağmen, arterial stiffness gelişimini direkt azaltabilecek yaklaşım yoktur. Birkaç destekleyici diyet kompliyansı etkiliyor görünmektedir. Örneğin, n-3 poliansatüre yağ asit desteği sistemik arteriyal kompliyansı artırır, bu durum düşük LDL ve düşük trigliseridli dislipidemili hastalarda gözlenir. Büyük arterlerde stiffness yaşla birlikte artar, hatta kardiyovasküler hastalığı olmayan sağlıklı kişilerde de artar, fakat düzenli egzersiz yapanlarda bu artış daha yavaştır. Düzenli ve yerleşmiş fiziksel egzersiz programı arterial stiffnessi azaltabilir. Orta yaşlı sedanter erkeklerde, 3 ay aerobik eğitim (max. kalp hızı %70-75 olacak şekilde günlük 40 dak. hafif koşu ya da yürüme) karotid arter kompliyansını arttırdığı gözlenmiştir. Benzer bulgular aynı

yaştaki kadınlarda da gözlenmiştir. Düşük dereceli egzersizin benzer etkiler gösterip göstermediği henüz netleşmemiştir (90,91).

Yoğun egzersizin aerobik kapasite üzerine etkisi sınırlıdır ve ileri yaşlarda yoğun egzersiz arteriyal stiffnessi değiştirmez (91). Egzersizin vasküler yararları nitrik oksit stimülasyonunun artması, gerilim, pulsatil akımın artması ile birlikte endotelial mekaniksel işaretler, efferent sempatik tonusun azalması ve nörohumoral vazokontrüktörlerin salımının azalması ile dolaylı olarak ilişkilidir. Bu değişiklikler sürekli egzersiz eğitiminden sonra görülür (92).

Diyetle ilişkili faktörler arasında önemli bir faktör tuz alımıdır. Tuz arterial stiffness gelişimi üzerine güçlü etkiye sahiptir. Primatlarda günlük alınan diyetteki tuzun miktarına bağlı olarak, kan basıncı artar iken, hipertansif hastalarda kısa dönem tuz kısıtlaması kan basıncında kayda değer düşüş ile sonuçlanır. Fazla tuzlu diyet yaş ile ilişkili arterial stiffness gelişimini hızlandırır. Hem uzun, hem de kısa dönem tuz kısıtlaması ortalama kan basıncı üzerine olan etkilerinden bağımsız olarak arterial kompliyansı artırır.

Ortalama basıncı değişimine ek olarak, fazla tuz maruziyeti damar duvarı değişikliklerinden bağımsız olarak, fonksiyonel basınç ve yapısal değişiklikleri tetikler. Arterial stiffnessi azaltmak için kullanılan farmakolojik ajanlar arasında, diüretikler, nitratlar ve RAAS inhibitörleri sıklıkla kullanılır. Uzun süredir diüretikler kalsiyum kanal blokerleri ile birlikte, ilk basamak tedavi olarak kullanılır iken, B-bloker ajanlar ise daha az kullanıldı (93-95).

Nitratlar, AS üzerinde kayda değer bir etkiye sahip değildirler, bunlar ortalama ya da diyastolik minimal basınç değişimini indükleyen vazoaktif ilaçlardan daha ziyade, nabız basıncını azaltıcı etkiye sahiptirler. Böylece sistol süresince periferik dalga yansımasının azalması ve daha fazla selektif venodilatasyon neden olurlar (96,97). Nitratlara karşı tolerans gelişmesi uzun dönem kullanımlarını sınırlar.

Atrial natriüretik peptid (ANP) ve brain natriüretik peptid (BNP), guanilat siklaz reseptörü tarafından aktive edilen intraselüler cGMP'yi artırır. ANP ve BNP in vivo olarak, iliak arter stiffness'ini önemli ölçüde azaltırken, selektif natriüretik peptid tip A (NPR-A) antagonistleri stiffnessi artırır. Natriüretik peptidler kardiyovasküler sistemde antifibrotik ve antiproliferatif etki gösterirler. Hipertansif sıçanlarda uzun süre ANP infüzyonu duvar kalınlığını azaltır ve karotid kompliyansını artırır. Natriüretik peptidlerin biyoyaralanımı nötral endopeptidaz 24.11 (NEP 24.11) inhibisyonu, natriüretik peptidler için katabolik enzim ve diğer bradikinin ve adrenomedulin gibi

vazoaktif peptidler tarafından artırılabilir. ACE ve nötralendopeptidaz inhibitörleri (omapatrilat) kombinasyonu çeşitli klinik çalışmalarla test edilmiştir ve burada aortik impedans enalapril'e benzer dozdan daha fazla bulunmuştur (98-100).

Nitratlar ve natriüretik peptidler, damar cGMP sentezini artırır, bu fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinin katabolizmasında kullanılan cGMP blokajı tarafından başarılıdır. Sildanafil tarafından sağlanan fosfodiesteraz 5 inhibisyonu, düşük nabız basıncını ve dalga yansımasını azaltır ve bunu, uzun dönem nitrata maruz kaldığı durumlarda da tolerans olmaksızın başarır. Kronik fosfodiesteraz 5 inhibisyonu, ANP ve BNP'nin dolaşımdaki antiproliferatif etkilerini güçlendirir. RAAS sistemi adaptif cevaplarda, kısa ve uzun dönemde kan basıncı kontrolünde önemli rol oynar. Suprarenal aortik band tarafından aktive edilen RAAS kardiyovasküler sistemde ekstraselüler matriks (ECM) kompozisyonunu değiştirir ve bu durum fibrosiz ve ECM artırır.

Mineralokortikoid reseptörlerine aldosteron (ALDO) cevabı arterlerde ve kalpte mevcuttur. A-II artışına paralel olarak, ALDO damar duvarında direkt olarak üretilir. ALDO, anjiyotensin tip 1 reseptörleri artırır ve böylece A-II aracılığı ile kardiyovasküler hasar indüklenir. Özellikle yüksek sodyum diyetiyle indüklenir. ALDO reseptör antagonistleri ve düşük doz anjiyotensin tip 1 reseptör antagonistleri tarafından RAAS farmakolojik inhibisyonu kan basıncı değişikliği olmaksızın hayvanlarda fibrosiz gelişmesini önler (101-104).

Arterial stiffness, 3-hidroksi-3 metilglutaril-koenzim A inhibitörleri tedavisiyle azaltılabilir. Birkaç haftalık tedaviden sonra, arterial kompliyans üzerine statinlerin etkileri karotid arter ya da aortadan daha çok müküller arterler üzerinedir. Statinlerin arterial stiffnessi azaltmadaki etkinliği dolaşımdaki LDL kolesterolün azalmasına atfedilebilir. Bunun yanında, statinlerin hiperlipidemi yokluğunda da arterial stiffnessi azaltabildikleri bilinmektedir (105).

2.5. C-reaktif protein (CRP)

CRP, normal sağlıklı insanların kanında düşük yoğunlukta bulunan bir plazma proteinidir. Aslında bu protein S. Pneumoniae'nin C polisakkaritleri ile reaksiyon veren bir maddedir. Ancak pratikte bu maddenin önemi, pnömokoklar dolayısıyla değildir.

Aterosklerozun tüm evrelerinde inflamasyonun rol aldığına dair artan kanıtlar vardır. CRP, primitif inflamatuvar akut faz proteinidir. CRP akut yaralanma, enfeksiyon, travma, malignensi, nekroz, hipersensitif reaksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar, allogreft

reaksiyonu ve inflamatuvar reaksiyonlara cevaben salınır. Ayrıca gebelik süresince artar .

CRP, başlıca karaciğerde üretilir. Özellikle IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlere cevap olarak hepatositler tarafından sentez edilir. Yarılanma ömrü 18 saattir. Aterosklerotik plaklar, arterler, kalp, böbrek ve adipositlerde, CRP ekspresyonunun olduğu gösterilmiştir (29,30). Akut inflamatuvar uyarıları takiben saatler içinde oluşan hızlı bir serum CRP yükselişi gerçekleşir. AMI'de CRP serum düzeyi katlanma zamanı 8 saat olarak bulunmuştur. Serum konsantrasyonundaki bu artış karaciğerde CRP sentezleyen hepatositlerdeki artışa bağlıdır. Serum CRP düzeyi genellikle uyarandan sonra 2-3 gün içinde pik yapar ve daha sonra hızla normal düzeye iner. İnflamasyonun kontrolü ile CRP 24 saat içinde yarı düzeyine kadar düşer.

2.5.a. CRP ve aterogenezis:

CRP, aterosklerotik sürece direkt olarak katkıda bulunur . CRP, insan aterosklerotik plaklarında ekstraselüler lipid depozitlerine yakın kompleks olarak bulunur. İn vitro çalışmalarda gösterildi ki; CRP özellikle non-esterifiye LDL kolesterol tarafından modifiye edilir (32). Bu protein erken aterosklerotik lezyonların intimasında depolanır ve monositler için kemotaktiktir (31). CRP erken monosit aracılığıyla erken aterogenezisde rol oynar. CRP değişen NO biyoyararlanımı ile endotelial fonksiyonu direkt etkiler. Nitrik oksit potent vazodilatatördür ve endotelial nitrik oksit sentaz tarafından sentez edilir.

Son zamanlarda Li (31) ve arkadaşları endotelial disfonksiyon için direkt CRP açısından mümkün olan mekanizmaları gösterdi. Bu mekanizmalardan bir tanesi insan aortik hücre kültürlerinde CRP ile birlikte okside LDL reseptör-1 (LOX-1) için lektin benzeri up-regülasyon gösterir. Bu da endotelial disfonksiyona birkaç mekanizma ile katkıda bulunur. Okside LDL endotelial hücrelerde LOX-1'e bağlanır. Bu aterogenezisin major basamağıdır. Okside LDL ve LOX-1 bağlanması süperoksit anyonları üretir ve NO üretimini ve transkripsiyon faktör nükleer faktör κ B (NF- κ B) azaltır. LOX-1 ayrıca endotel hücrelere monositlerin bağlanmasını artırır. Bu endotel hücrelerinde aterojenik, proinflamatuvar ve prooksidan fenotipe yol açar.

2.5.b. HsCRP ve vasküler risk:

HsCRP, daha önceden yapılan laboratuvar testlerinden daha düşük konsantrasyonda serum CRP seviyesi ile belirlenir. HsCRP, eski CRP testleri gibi aynı CRP molekülü ile belirlenir. Fakat daha düşük limit ile belirlenir ve böylece daha düşük inflamasyon seviyesini belirler. Vasküler risk değerlendirilmesi için HsCRP kullanılır. Burada CRP seviyesi sepsis gibi diğer inflamatuvar durumlar karşılaştırıldığında daha düşüktür.

Artmış serum CRP seviyesi sağlıklı erkeklerde kardiyovasküler olayların güçlü bir göstergesidir. Yedi prospektif çalışmanın meta-analizinde, artmış HsCRP koroner kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve iskemik stroke'un gelecekte risk tahminini göstermektedir. Artmış HsCRP seviyeleri, diyabet ve hipertansiyon gelişmesinde, karotid intima-media kalınlığından bağımsız strokta (106,107) ve miyokard enfarktüsü için prediktifdir.

2.5.c. Akut koroner sendromlarda HsCRP:

Miyokard enfarktüsünde (MI) nekroz sonucu CRP üretimi stimüle edilir. Kas nekrozu artışına paralel olarak, HsCRP seviyesi artar. MI sonrası 2 gün içinde pik yapar ve daha sonra düşer. MI'den 14 gün sonra HsCRP'nin persistan yüksekliği tekrarlayan prediktif olayları ve geçirilmiş inflamasyonu gösterir. Akut koroner sendromlarda artmış HsCRP seviyesi tekrarlayan yüksek olay riskini gösterir. HsCRP seviyesi, troponin seviyesinden bağımsız olarak prognoz hakkında bilgi verir (108).

HsCRP'nin arka arkaya 2 ölçümü global olarak kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde büyük bilgi verir. Böylece tedavi yönetiminde klavuz görevi görür.

2.5.d. Perkütan koroner girişimlerde (PTCA) HsCRP:

Güncel olarak, PTCA girişim sonrası takipte ve restenoz tahmininde HsCRP kullanımını destekleyici bilgi yoktur. Kullanımı ile ilgili klinik çalışmalar çelişkilidir. Sonuç olarak, şu zamandaki bilgiler ışığında HsCRP'nin PTCA'dan sonra prognozunu göstergesi olarak kullanılması tavsiye edilmemektedir.

2.5.e CRP testi ve testle ilgili tavsiyeler:

CRP seviyelerinin tespiti için daha düşük serum CRP seviyelerini belirleyen ve daha yaygın kullanıldığı için HsCRP kitleri ile analiz edilir. Örnekler, oda sıcaklığında sabitlik gösterir (109). Gün içinde aşikâr değişiklik göstermez. Belli hasta karakteristikleri ve durumlar CRP seviyesi azalması ve artışı ile birlikte dir

Tablo 1. Serum CRP seviyesini etkileyen faktörler

Artranlar	Azaltanlar
Artmış kan basıncı	Orta derecede alkol alımı
Artmış vücut kitle indeksi	Artmış aktivite/ ekzersiz
Metabolik sendrom/Diabetes mellitus	Kilo kaybı
Düşük HDL/Yüksek trigliserit	İlaçlar: - Statinler
Östrojen/progesteron kullanımı	- Fibratlar
Kronik enfeksiyonlar (gingivitis, bronşit)	- Niasin
Kronik inflamasyon (Romatoid artrit)	- ACE inhibitörleri?
	- Aspirin?

2.5.f. Sonuç:

Aterosklerozis kaskatında inflamasyonun anahtar rol oynadığına dair güçlü kanıtlar vardır. Kardiyovasküler olayların tahmininde özellikle CRP gibi inflamatuvar mediatörlerin seviyesi artar. HsCRP riskli popülasyonları değerlendirmek için, güçlü bir vasküler risk faktörüdür. CRP'nin aterotrombozdaki direkt rolü hakkında temel araştırmalar sürmektedir. Güncel olarak, bazı kanıtlara rağmen, HsCRP'nin yaygın kullanımı sınırlıdır. Böylece bu zamanda testin kullanımı tavsiye edilmemektedir. HsCRP'nin yaygın kullanımı için daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

3 – GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta grubu

Çalışmaya Mayıs 2002 ile Ağustos 2004 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde koroner anjiyografi yapılan 5287 hastadan sağ koroner arter ektazi saptanan 28 (21 erkek, 7 kadın; ortalama yaş 59 ± 10 yıl) olan hasta alındı. Sağ ve sol koroner arterlerinden herhangi birinde %50 üzerinde önemli stenozu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca ektazik damarların çoğunluğuna önemli olmayan stenotik lezyonlar vardı (<%50). Valvüler kalp hastalığı, hipertansiyon, diabetes mellitus, periferik arter hastalığı, sol ya da sağ ventrikül hipertrofisi veya dilatasyonu, kronik obstruktif akciğer hastalığı ya da kor pulmonale, hiperlipidemi, ritim bozuklukları, aortik kapak hastalığı (anevrizma, Marfan sendromu), aortik ya da kardiyak cerrahi geçiren hastalar, sepsis, aktif lokal yada sistemik enfeksiyonu olanlar, immünolojik ve inflamatuvar hastalığı olanlar, malignensisi olanlar ve yetersiz ekojenik rezolüsyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Kontrol grubu

Çalışmaya kontrol grubu olarak, hasta grubu ile benzer yaş ve cinsten olan koroner arter hastalığı şüphesi ile koroner anjiyografi yapılan fakat koroner arterleri normal saptanan sağlıklı 25 birey (17 erkek, 8 kadın, ortalama yaş 57 ± 12 yıl) dahil edildi. Kontrol grubundaki bireylere hasta grubuna uygulanan tüm tetkikler yapıldı.

3.3. Hastaların seçimi ve değerlendirilmesi

Ekokardiyografi deneyimli ekokardiyolog tarafından yapıldı fakat ekokardiyolog hastalar hakkında bilgiye sahip değildi. Tüm hastalara ölçüm gününden önce ya da ölçüm gününde alkol almaması ve çay, kahve ve sigaradan kaçınılması öğütüldü. Ayrıca hastalar yatar pozisyonundan önce 10 dakika dinlendirildiler.

Her hastanın, vücut kitle indeksi (Kg/mg^2) hesaplandı. Sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik (DKB) kan basıncı ve nabız basıncı (NB), ekokardiyografik muayeneden önce ölçüldü. Kan basıncı aynı hekim tarafından civalı sfingomanometre ile ölçüldü. Sistolik ve diyastolik kan basınçları sırasıyla Korotokoff 1 ve 5 sesleri süresince belirlendi. Tüm hastalardan lokal medikal etik komitesi tarafından düzenlenen kayıtlardan önce yazılı izinleri alındı.

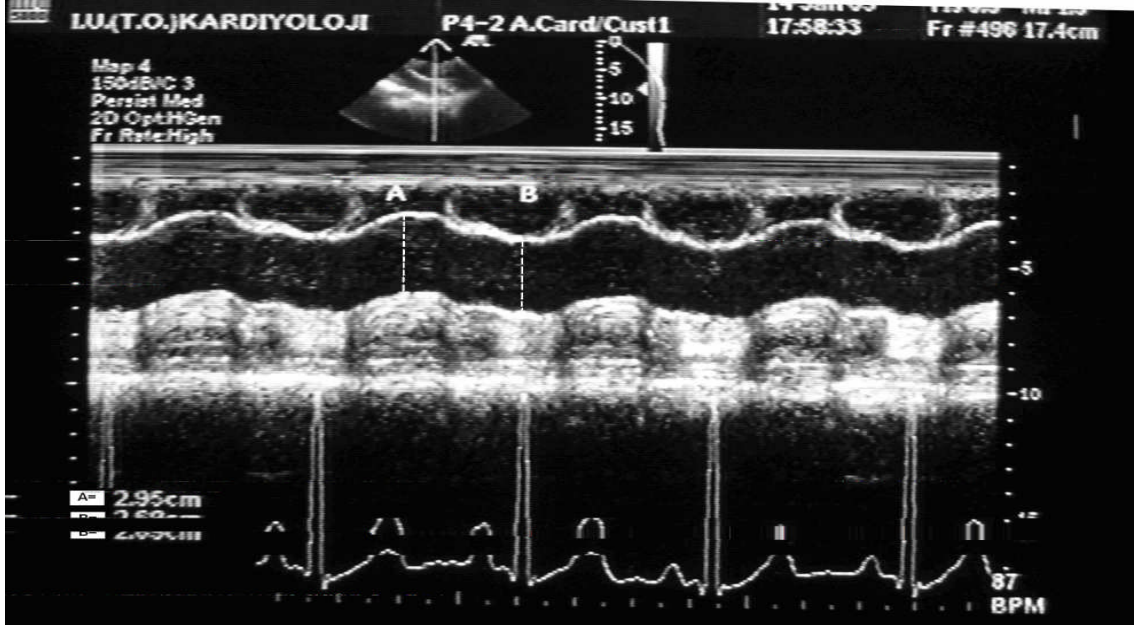
3.4. Koroner anjiyografi

Koroner anjiyografi 6-french sağ ve sol kalp kateteri ile (Philips Medical Systems Integris H 3500 ve 5000) Judkins tekniği kullanılarak yapıldı. Sol koroner arter en az 5 ve sağ koroner arter en az 2 kez 30 saniye kaydedildi. Koroner arter ektazisi olan tüm hastaların filimler 3 araştırmacı tarafından gözlemlendi ve sonuçlara klinik ve laboratuvar bilgiler olmaksızın ulaşıldı.

Koroner arter ektazisi, Falsetti'ye (4) göre komşu normal koroner damar çapından $>1.5-2$ koroner arter dilatasyonu olarak tanımlandı. Normal segment, koroner anjiyografiye göre stenoz ve ektazi olmaksızın koroner arter segmenti olarak tanımlandı.

3.5. Ekokardiyografik inceleme

Transtorasik ekokardiyografi değişik frekansda düzenlenen (2,5–3,5 MHz) transdüserle yüksek rezolüsyonlu ekokardiyografi aletiyle (HDI-5000; ATL, Borhell, Washington USA) lateral dekübütüs pozisyonunda yapıldı. Asenden aortanın internal çapları 2 boyutlu ekokardiyografi altında M-mode yöntemi kullanılarak elde edildi. Parasternal uzun aks görüntüde aorta projeksiyonundan dik çizilen açı intima dikkate alınarak internal çaplar aortik kapağın 3 cm ötesinden ölçüldü. Sistolik çap (AoSÇ) aortanın maksimal öne hareketi ve diyastolik çap (AoDÇ) simultane EKG kayıtlarında pik QRS kompleksi olarak ölçüldü (Şekil 3).



Şekil 3. Aortik sistolik ve diyastolik çapların ölçülmesi aort kapağın 3 cm üstünde M-mode trasesinden alındı.

Ortalama sistolik ve diastolik ölçümler arka arkaya 3 ölçümden sonra hesaplandı. Aortik fonksiyon parametreleri Sahn D (25) ve ark. ve Lacombe (26) ve ark. tarafından önceden tanımlanan formül kullanılarak hesaplandı.

— Aortik Çap Değişimi (AÇD)	: AoSÇ - AoDÇ
— Aortik Gerilim (AG) (%)	: AÇD/AoDÇ
— Aortik Distensibilite (AD) ($\text{cm}^2 \cdot \text{dyn}^{-110} \cdot \text{s}^{-3}$)	: $2 \times \text{AG} / \text{NB}$
— Aortik Stiffness İndex (ASİ)	: $(\text{SKB}/\text{DKB}) / [(\text{AÇÇ}) / \text{AoDÇ}]$

Bu parametrelere ek olarak, tüm hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol atrial çap (SAÇ), sol ventrikül endsistolik çap (SVSÇ), sol ventrikül enddiastolik çap (SVDC), sol ventrikül posterior duvar kalınlığı (SVPDK) ve interventriküler septum kalınlığı (İVSK) gibi ekokardiyografik parametreler ölçüldü.

3.6. Kanların alınması ve çalışılması

Tüm hastalarda ve kontrol grubunda plazma HsCRP seviyesini ölçmek için, kan örnekleri venöz staz olmaksızın antikübital venlerin birinden steril ve antikoagülan içermeyen tüplere alındı. Kanlar mikro eliza oto analizatör (Tektite-mikrowell system) aletiyle ticari kitleri kullanılarak HsCRP analizi yapıldı. Tüm kontrol grubunda poliklinik tetkikleri sırasında aynı yöntemle kanlar alındı ve çalışıldı.

3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel işlemlerde SPSS 11,0 paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında nonparametrik two independent t testi kullanıldı ve tüm değerler ortalama \pm SD olarak verildi. Kategorik değişkenlerin analizinde X^2 testi kullanıldı. Korelasyon alizi içinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. P değeri <0.05 olması istatistiksel olarak önemli olduğu düşünöldü.

4 – BULGULAR

Çalışma kapsamındaki kontrol grubunun kayıt numaraları ve özellikleri Tablo 2’te gösterilmiştir. Hastaların kayıt numaraları ve özellikleri ise Tablo 3’te özetlenmiştir.

Tablo 2. Kontrol grubunun kayıt numaraları ve özellikleri

İsim	Grup	Dosya No	Prot. No	Yaş	Cins	NB	AÇD	AG	AD	ASİ	CRP
1SK	K	423695	6273	62	E	40	0,2	8,00	4,00	0,2	2,30
2İK	K	468258	6340	70	K	40	0,3	15,40	7,7	0,1	2,50
3DG	K	443864	6398	65	E	40	0,2	13,20	6,60	0,1	2,70
4GA	K	393232	6388	57	E	40	0,4	16,50	8,25	0,1	2,10
5AG	K	437364	6366	62	E	50	0,6	33,30	13,3	0,0	1,80
6MŞ	K	468257	6367	70	E	40	0,5	20,00	10,0	0,0	2,30
7HK	K	457088	6223	65	E	50	0,6	25,00	10,0	0,0	2,50
8NE	K	469754	6414	57	E	50	0,4	22,85	9,14	0,0	2,70
9MK	K	469996	6450	70	K	40	0,2	12,06	6,03	0,1	2,80
10G	K	343483	6167	65	K	40	0,4	19,51	9,75	0,0	2,90
11G	K	337500	6459	57	K	50	0,4	16,40	6,56	0,1	2,20
12S	K	468655	6142	62	K	50	0,4	27,27	10,9	0,0	2,60
13H	K	472639	6813	70	K	30	0,3	12,54	8,36	0,1	1,90
14B	K	436420	6587	65	K	40	0,5	12,98	13,8	0,0	2,00
15A	K	469399	6586	57	K	40	0,3	14,93	7,46	0,1	2,10
16E	K	396475	6582	25	E	40	0,5	22,04	11,0	0,0	2,40
17M	K	301883	6581	29	K	40	0,3	11,76	5,88	0,1	2,50
18R	K	321199	6594	31	E	40	0,4	23,00	11,5	0,0	2,70
19SY	K	457654	6602	43	E	60	0,3	13,63	4,54	0,1	2,50
20A	K	380174	6603	70	E	50	0,3	17,61	7,04	0,1	2,50
21TS	K	398675	6629	68	E	40	0,3	16,73	8,36	0,0	2,10
22A	K	418206	6628	54	E	30	0,4	23,68	15,7	0,0	2,00
23SA	K	380501	6663	54	E	40	0,5	30,81	15,4	0,0	2,30
24N	K	387999	6729	63	E	30	0,3	16,58	11,0	0,0	2,20
25Ö	K	402303	6735	70	E	30	0,3	17,82	11,8	0,0	2,60

Tablo 3. Hasta grubunun kayıt numaraları ve özellikleri

İsim	Grup	Dosya No	Prot. No	Yaş	Cins	NB	AÇD	AG	AD	ASİ	CRP
1BA	H	335915	3325	56	E	40	0,28	10,0	5,01	,15	2,00
2SG	H	390429	3395	56	K	50	0,29	10,7	3,54	,17	2,10
3MG	H	330512	3492	75	E	60	0,29	9,45	3,15	,21	2,50
4HG	H	400470	4342	43	E	40	0,21	6,66	3,33	,26	2,60
5AG	H	402634	3123	70	E	55	0,21	8,01	2,91	,22	2,40
6SÇ	H	368797	4352	74	E	60	0,08	2,08	,69	,80	6,60
7RK	H	362706	2762	65	K	40	0,13	3,92	1,96	,43	5,20
8MD	H	973933	3455	73	E	50	0,25	6,84	2,73	,27	3,20
9HE	H	386258	4003	73	E	40	0,17	4,13	2,06	,43	4,90
10AÖ	H	380304	2967	68	E	60	0,12	3,65	1,46	,51	5,10
11MÇ	H	409736	4123	49	E	60	0,21	6,93	2,31	,22	2,80
12BG	H	251079	3789	39	E	30	0,18	4,63	3,08	,30	3,40
13HK	H	361643	4133	61	E	35	0,26	7,18	4,10	,21	3,20
14MA	H	434261	3987	60	K	60	0,20	7,60	2,53	,26	3,30
15FÖ	H	380775	3798	45	K	30	0,26	9,02	6,01	,20	3,00
16RF	H	432557	2724	55	K	60	0,17	4,88	1,39	,32	3,10
17YD	H	302222	3547	52	E	30	0,14	4,82	3,21	,30	3,20
18İK	H	371975	2943	54	E	40	0,15	5,43	2,71	,29	3,50
19SS	H	336139	4212	52	E	30	0,13	4,18	2,78	,33	3,70
20SK	H	450998	3798	60	E	45	0,08	2,09	,92	,79	6,40
21MP	H	332891	4234	58	E	40	0,35	11,8	5,93	,14	2,90
22SE	H	398345	3489	63	K	70	0,33	9,93	2,83	,13	2,80
23HÖ	H	394897	2976	64	K	50	0,31	12,0	4,84	,12	2,70
24HY	H	409196	3347	47	E	40	0,14	3,79	1,89	,40	4,67
25MK	H	441353	3654	25	E	40	0,30	9,96	4,98	,16	3,00
26FÖ	H	426115	2978	70	E	40	0,32	9,60	4,80	,17	3,10
27VB	H	397907	4231	52	E	45	0,13	3,69	1,64	,45	4,80
28ZK	H	351755	3468	73	K	40	0,21	6,73	3,36	,23	3,20

Koroner arter ektazili hastaların ve kontrol grubunun klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik karakteristikleri Tablo 4' de gösterilmiştir.

Tablo 4. Çalışma ve kontrol grubunun klinik karakteristikleri

Değişkenler	KAE grup N=28	Kontrol grup N=25	p değeri
Yaş (Yıl)	59 ± 10	57 ± 12	AD
VKİ (Kg/m²)	27.2 ± 2.8	27.0 ± 3.2	AD
KH (vuru/dakika)	70 ± 9	71 ± 10	AD
Erkek (%)	22 (66.6 %)	19 (63.3 %)	AD
Sigara(%)	13 (39.3 %)	12 (37.5 %)	AD
Hipertansiyon(%)	5 (15.1 %)	4 (12.5 %)	AD
Diabetes mellitus (%)	3 (9.0 %)	3 (9.3 %)	AD
Total kolesterol (mg/dl)	185 ± 35	180 ± 41	AD
LDL (mg/dl)	107 ± 32	100 ± 37	AD
HDL (mg/dl)	36 ± 7	39 ± 9	AD
TG (mg/dl)	145 ± 31	138 ± 34	AD
SVDC (cm)	4.5 ± 0.7	4.4 ± 0.5	AD
SVSC (cm)	2.0 ± 0.3	1.8 ± 0.3	AD
SAÇ (cm)	3.4 ± 0.3	3.2 ± 0.2	AD
EF (%)	55±7	59±9	AD

Ortama değerler ± SD. AD=İstatistiksel olarak anlamlı değil.

VKİ=Vücut kitle indeksi, KH=Kalp hızı; SVDC=Sol ventrikül diyastol sonu çap

SVSC= Sol ventrikül sistol sonu çap; SAÇ=sol atrial çap, EF=Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, dislipidemi, sigara, diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi aterosklerozun major risk faktörleri açısından 2 grup arasında fark yoktur (Hepsi için, p=AD). Benzer şekilde, SVDC, SVSC, SAÇ ve EF içeren ekokardiyografik parametreler ve kalp hızı açısından gruplar arasında önemli farklılık yoktu (p=AD).

Ekokardiyografik çalışma süresince, tüm hastalarda aspirin, statinler, nitratlar, kalsiyum antagonistleri, B-blokerler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACE) kullanımına göre medikasyon benzerdi. Aynı zamanda hastaların hiçbiri antiinflamatuvar ajanlar ve antibiyotik almıyordu.

Tablo 5. Çalışma ve kontrol grubunun aortik stiffness parametrelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	KAE grup	Kontrol grup	P değeri
SKB (mmHg)	136±10	128±9	AD
DKB (mmHg)	68±8	70±8	AD
NB (mmHg)	68±10	58±6	<0.05*
AoSÇ (cm)	3.1±0.3	3.3±0.4	AD
AoDÇ (cm)	2.8±0.2	2.5±0.4	AD
AÇD (cm)	0.4±0.1	0.8±0.2	<0.001**
AG (%)	14±4	32±9	<0.001**
AD (cm ² .dyn ⁻¹ .10 ⁻³)	4.1±1.9	10.4±1.8	<0.001**
ASİ	14.2±2.6	5.9±1.8	<0.001**
CRP	3,9±0,7	2,2±0,3	<0.001**

Ortalama değer± SD. AD=İstatistiksel olarak anlamlı değil.

*p<0.05: Çalışma ve kontrol grubu arasında

**p<0.001: Çalışma ve kontrol grubu arasında

SKB=Sistolik kan basıncı; DKB= diastolik kan basıncı; NB=nabız basıncı; AoSÇ= aortik sistolik çap; AoDÇ= aortik diastolik çap; AÇD= aortik çap değişikliği; AG= aortik gerginlik; AD= aortik distensibilite, ASİ= aortik stiffness index.

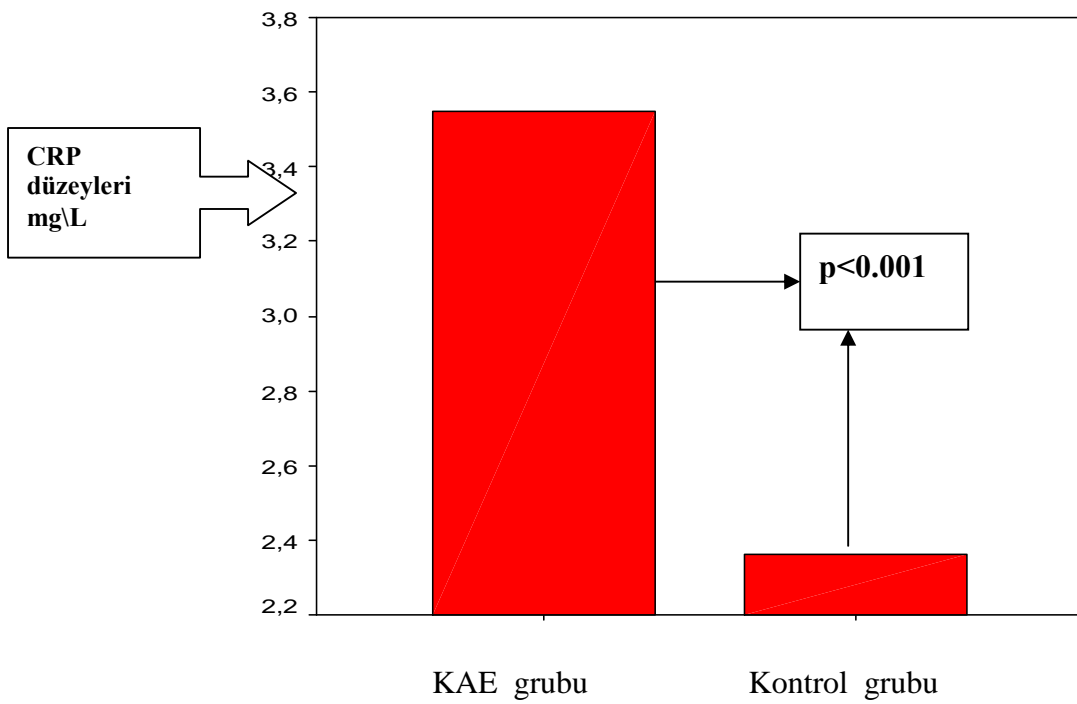
Koroner ektazili hastalar ile kontrol grubu arasında sistolik ve diastolik kan basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=AD).

Buna rağmen, çalışma ve kontrol grubu arasında nabız basıncı önemli olarak farklıydı (sırasıyla 68±11 mmHg' e karşın 58±6mmHg; p<0.05).

İki grup arasında aortik sistolik ve diastolik çaplar açısından fark yoktu. Fakat aort çap değişikliği koroner ektazi grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla 0.4±0.1'e karşın 0.8±0.2; p<0.001).

Aortik distensibilite ve aortik gerilim kontrol grubuyla karşılaştırıldığında koroner ektazili hastalarda belirgin olarak azalmış idi (AD için 4.1 ± 1.9 'e karşın 10.4 ± 1.8 ; $p < 0.001$ ve AG için 14 ± 4 'e karşın 32 ± 9 ; $p < 0.001$). Buna karşın, aortik stiffness indeksi, koroner ektazili grupta önemli olarak artmıştı (sırasıyla 14.2 ± 2.6 'e karşın 5.9 ± 1.8 ; $p < 0.001$).

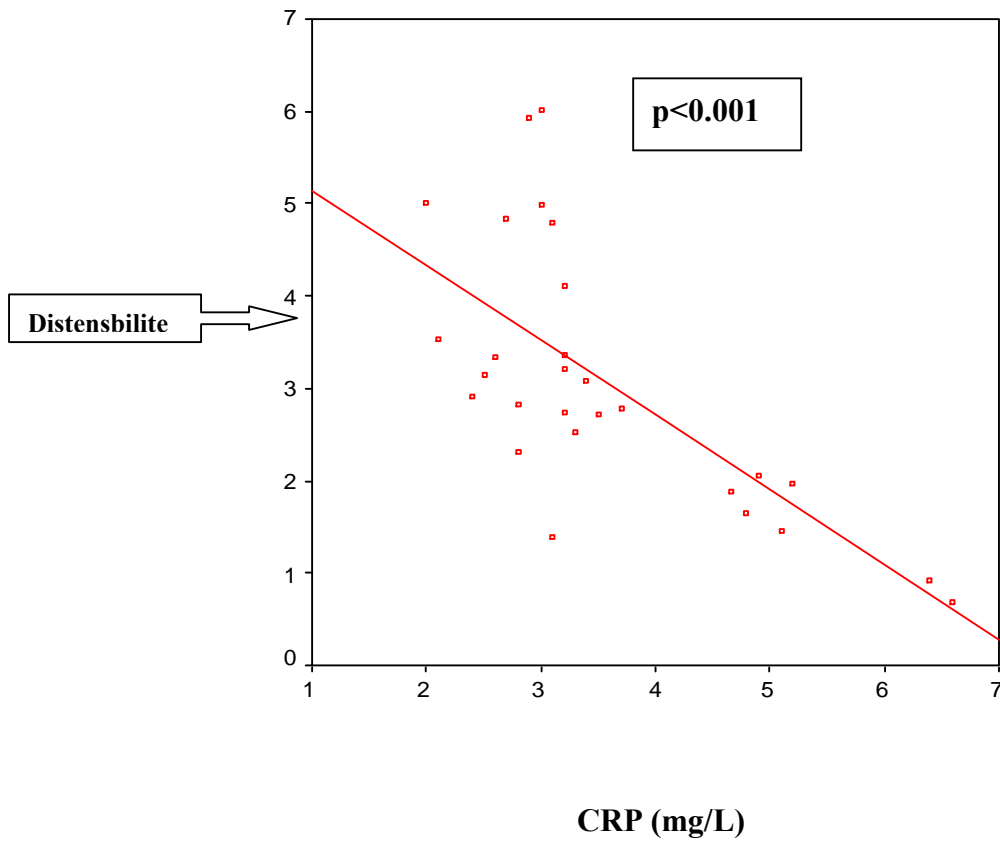
Gruplar arasında CRP değerleri karşılaştırılınca, KAE grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi (3.9 ± 0.7 'e karşın 2.2 ± 0.3 ; $p < 0.001$). Gruplardaki CRP düzeyleri Şekil 4'de gösterilmiştir.



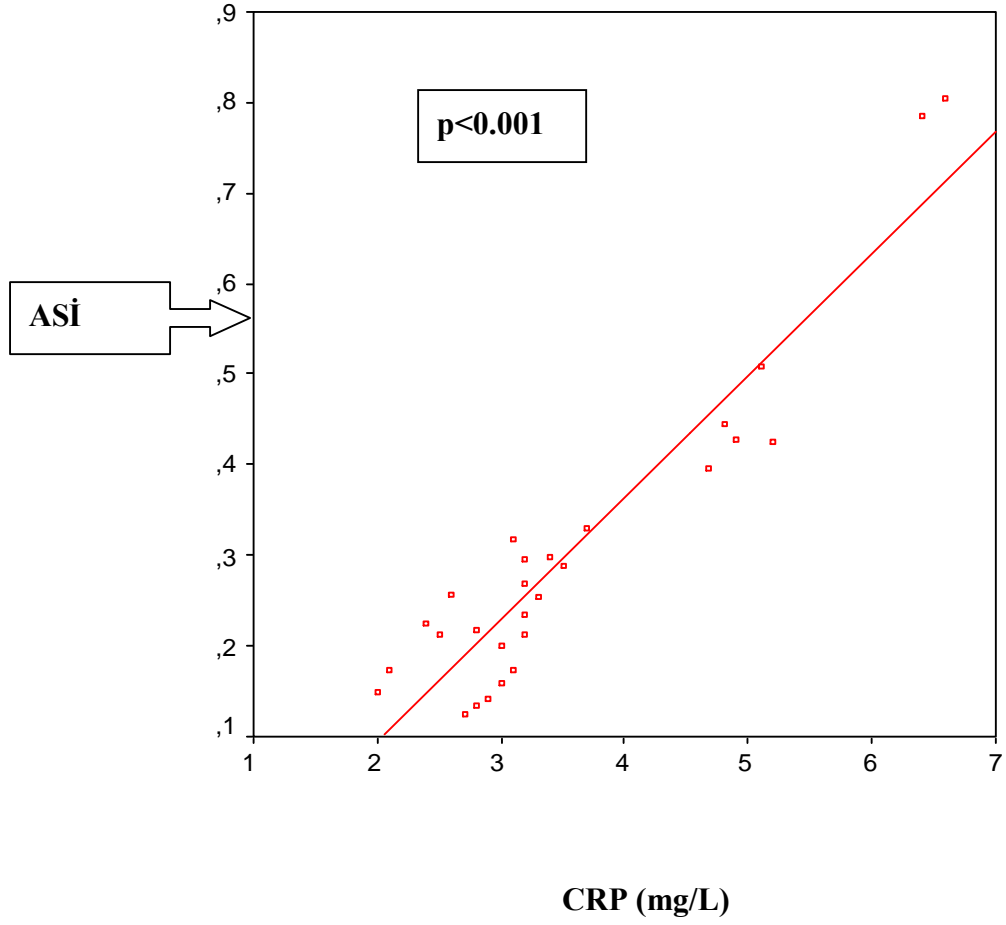
Şekil 4. KAE grubu ile kontrol grubu CRP düzeyleri

KAE grubunda CRP seviyeleri ile aortik stiffness parametreleri birlikte değerlendirildiğinde, AG ve AD ile negatif ($r=-0.862$; $p<0.001$; $r=-0.699$; $p<0.001$), ASİ ile pozitif ($r=0.852$; $p<0.001$) ilişki vardı.

CRP ile distensibilite ve ASİ arasındaki ilişki sırası ile Şekil 5 ve 6'da gösterilmiştir.



Şekil 5. KAE grubunda distensibilite ve CRP arasındaki ilişki



Şekil 6. KAE grubunda aortik stiffness indeksi (ASİ) ve CRP arasındaki ilişki

5 – TARTIŞMA

Arterial stiffnessin değerlendirilmesinde, aortik stiffness basit ve önemli bir metoddur. Bu değerlendirme büyük arter fonksiyonları hakkında bilgi verir. Aortik stiffness damar duvarın elastikiyetini ya da distensibilitesini gösterir. Hipertansiyon, diabetes mellitus, ateroskleroz, Marfan sendromu, sigara ve yaşlanma ile arterial stiffness artmaktadır (10–22). Aortun elastikiyet oranı ateroskleroz sürecinde bozulur (14). Ayrıca önceki çalışmalarda arterial stiffnessdeki artışında kardiyovasküler mortalite ve morbititeyi artırdığı gösterilmiştir (23–25,53,55,57-59,62).

Ekokardiyografi büyük arterlerdeki distensibiliteyi belirlemek için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Aortik sistolik ve diastolik çaplar arterial distensibiliteyi tahmin etmek için kullanılır. Bu çalışmada, aortik distensibiliteyi değerlendirmek için daha önceden Locombe ve ark. ve Sahn D ve ark. tarafından kullanılan transtorasik ekokardiyografi tekniğini kullanıldık (25,26).

Tüm vakaların ekokardiyografik görüntüleri iyi kalitedeydi. Çalışmamızda, aortik çaplar transtorasik ekokardiyografi ile elde edildi.

Aortik stiffness kardiyovasküler hastalıklarda arterial duvar bütünlüğüne, koroner perfüzyona ve sol ventrikül fonksiyonu üzerine zararlı etkiye sahiptir. Arteriyal stiffness sistolik kan basıncına bağlıdır ve artmış sistolik kan basıncı arteriyal stiffnessi artırır. Diğer bir deyişle, distensibilite stiffnessı ölçer, büyük arterlerin mekaniksel gerilimleri hakkında bilgi verir (8-9). Sonuç olarak, artmış arterial stiffness veya azalmış distensibilite sol ventrikül yükünü ve miyokardial oksijen talebini artırarak, sol ventriküler fonksiyonlarını ve koroner kan akımını bozar.

Bu çalışmada, kullanılan eko tekniği ile normal koroner arterlere sahip kontrol grubu ile KAE grubu karşılaştırıldığında, koroner ektazili hastalarda aortik gerginlik ve distensibilitenin bozulmuş olduğu gösterildi. Başka bir deyişle, hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığında olduğu gibi arteriyal stiffnessdeki artış koroner ektazisi olan hastalarda da tespit edildi (27). Koşar (27) ve ark. etyolojisinde

aterosklerozunda suçlandığı KAE'nin lokalize bir hastalık olmaktan çok diffüz bir hastalık olduğunu ve artmış aortik stiffnessla birlikte olduğunu gösterdiler.

Ateroskleroz, endotelyal disfonksiyona ve bozulmuş endotelyal bağımlı vazodilatasyona sebep olan inflamatuvar bir hastalıktır (27,29-31,35,37,106). İnflamasyonun endotelyal bağımlı vazodilatasyonu inhibe ettiği ve endotelyal disfonksiyona yol açtığı bilinmektedir. Endotelden, asetilkolin ve nitrik oksit gibi vazoaktif substantları stimüle eden ajanlar arterial stiffnessi azaltırlar. Yani, nitrik oksit üretimi arterial distensibilitiyi pozitif etkiler. Bu bulgular endotelyumun arterial stiffness ya da distensibilitenin düzenlenmesinde önemli role sahip olduğunu göstermektedir. Bu nedenle endotelyal disfonksiyon arteriyal stiffnessi etkileyebilir. Aynı zamanda bu endotelyal disfonksiyona bağlı olarak, arterial yapının fonksiyonlarında bozulma, artmış subklinik aterosklerotik yükten de kaynaklanmaktadır.

Aterosklerozun tüm evrelerinde inflamasyonun rol aldığına dair artan kanıtlar vardır. Bir inflamatuvar protein olan CRP, aterosklerotik sürece direkt olarak katkıda bulunmaktadır (31). Aksine artmış aterosklerotik yükte CRP seviyesini artırmaktadır. Bu proteinin aterosklerotik plaklar, arterler, kalp, böbrek ve adipositlerde eksprese olduğu gösterilmiştir (29,30). CRP, erken aterosklerotik lezyonların intimasında depolanır ve monositler için kemotaktiktir (31). CRP erken monosit aracılığıyla erken aterogenezisde rol oynar. Yedi prospektif çalışmanın meta-analizinde, artmış HsCRP koroner kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve iskemik stroke'un gelecekte riski tahmin etmekte faydalı olduğunu göstermektedir. Artmış HsCRP seviyeleri, diabetes ve hipertansiyon gelişmesinde, karotid intima-media kalınlığından bağımsız stroke (32,106,107) ve miyokardiyal enfarktüsünde prediktif değere sahiptir. Tüm popülasyonlarda bazal HsCRP seviyesi ile gelecekte kardiyovasküler olay riski arasında tutarlı bir ilişki vardır. HsCRP'nin ortaya çıkması koroner arter hastalığında inflamasyonun rolünün anlaşılmasında büyük rol oynamıştır. Çok sayıda prospektif epidemiolojik çalışmalarda, artmış CRP seviyesi kardiyovasküler riski arttırdığı açıkça gösterilmiştir (30-32, 106-109). Koroner arter hastalığında altta yatan inflamatuvar mekanizmalar bilinmesine rağmen, izole KAE'nin patogenezinde inflamasyonun rolü hakkında çok az bilgi mevcuttur. Bu konu ile ilgili yapılmış histopatolojik çalışmalar göz önüne alındığında, KAE'li hastaların postmortem histopatolojik sonuçları, KAE hastalarında koroner arter hastalığından daha geniş ve daha şiddetli vasküler

inflamasyonun olduğunu göstermiştir. Muhtemelen bu durum koroner dolaşımdaki vasküler tabakaların tümünü içermekte ve KAE'nin patogenezinde rol oynamaktadır.

Turhan (28) ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada anjiyografik olarak normal koroner arter sahip olan grup ile koroner arter hastalığı olanlar ve izole koroner ektazi olan hastalardaki HsCRP seviyeleri karşılaştırılmış ve HsCRP seviyesinin KAE'li ve koroner arter hastalıklı grupta kontrol grubuna göre önemli oranda yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da, benzer şekilde ektazili hastalarda kontrol grubuna göre serum CRP seviyelerinin artmış olduğunu bulduk. Bu durum koroner arter hastalığında olduğu gibi KAE'de de kronik olan inflamatuvar bir durumun olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın en çarpıcı sonucu inflamatuvar bir protein olan CRP seviyeleri ile aortik stiffness arasında pozitif lineer bir korelesyon olduğunu gösterilmesidir. KAE'li hastalarda daha önceden yapılan çalışmalarda, aortik stiffness ve CRP seviyeleri kontrol grubuna göre artmış bulunmuştu (28). Dolayısıyla bizim bulgularımız şaşırtıcı değildir. Bu çalışmada artmış CRP seviyelerine paralel olarak, arterial damar duvarı fonksiyonlarını gösteren önemli bir parametre olan arterial stiffnessın arttığı gösterilmiştir. Bu bulgu, literatüre kazandırdığımızı düşündüğümüz yeni bir bulgudur.

Daha önceden Senen (110) ve arkadaşları tarafından diffüz bir hastalık olduğu belirtilen KAE'sinde artmış serum CRP seviyeleri, önceki çalışmalara paralel olarak, endotel disfonksiyonun patogenezinde inflamasyonun rolünü göstermektedir. Plazma CRP seviyeleri koroner endotel disfonksiyona ve endotelial hücre aktivasyonuna paralel olarak arttığı bilinmektedir. Endotelial disfonksiyon vasküler düz kas hücre proliferasyonuna, sonuçta bu durum intima-media kalınlığının artmasına ve erken ateroskleroza neden olur (49,111).

Artmış plazma CRP seviyeleri koroner olaylar ve kompleks koroner lezyonlarla birlikte olduğu rapor edilmiştir (28,106). Böylece, artmış yüksek CRP seviyesine sahip KAE'li hastalar normal koroner arterlere sahip gruba göre, kardiyovasküler olaylar için artmış riske sahiptir .

Duprez (112) ve ark. büyük arterlerdeki stiffness ile aterosklerozun erken markırı olan CRP arasında önemli ilişki olduğunu gösterdiler. Yine Hommels (113) ve ark. renal arter ve abdominal aortada bulunan ateroskleroz ile CRP arasında ılımlı bir ilişki

olduğunu gösterdiler. Aynı zamanda bu araştırmacılar, hipertansif hastalarda HsCRP seviyesinin ve arterial stiffnessın arttığını veya arterial distensibilitenin azaldığını gösterdiler (113).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu benzer medikal tedavi almaktaydı. Çünkü değişik antihipertansif ajanlar, anjiotensin konverting enzim inhibitörleri, beta-blokerler, kalsiyum antagonistleri ve vazodilatatörler (nitratlar v.s) gibi ajanlar arterial mediada düz kas gevşemesi ya da kalp hızı ve prelaod'a değişiklik yaparak kan basıncı vasıtasıyla aortik elastik parametreleri etkileyebilir (85,95,96-99). Ayrıca, aspirin, fibratlar, niasin ve statin gibi bazı ilaçlar C-reaktif proteini azaltabilirler, bu protein sistemik inflamasyon markırıdır, sistemik inflamasyon markırları büyük arterlerde ve aortik stiffness parametrelerini etkileyebilir. Ancak çalışmamızda, bu medikasyonların CRP ve arterial stiffnesa etkisi göz önüne alınmadı.

Sonuç olarak, koroner arter hastalığında olduğu gibi koroner ektazili olgularda da HsCRP düzeyleri ve aortik stiffness kontrol grubuna göre daha yüksek idi ve bu artışlar birbiriyle paraleldi. Bu sonuçlar HsCRP düzeyleri ile aortik stiffnessdaki bozulmanın ilişkili olduğunu göstermektedir. Başka bir deyişle; koroner arter ektazisi olgularında, hem CRP düzeyleri hem de aortik stiffnessdaki artış, endotel disfonksiyonu ve subklinik ateroskleroza yansıtılmaktadır. Çalışmamızın kısıtlılıkları hasta sayısının az olması ve hastaların aldıkları tedavinin aortik stiffness parametrelerini ve HsCRP düzeyini ne denli etkileyip, etkilemediğinin bilinmemesiydi. Bu nedenle çalışmamızdan çıkan sonucu doğrulamak için, geniş sayıda hastaları içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

6 – SONUÇ

Bu çalışmada daha önceki çalışmamızda belirttiğimiz gibi, KAE’de artmış aortik stiffness’a ek olarak, inflamatuvar markır olan HsCRP arasındaki ilişki değerlendirildi. Her iki parametredeki artışında istatistiki olarak kontrol grubuna göre anlamlı olduğu saptandı. HsCRP ve aortik stiffness arasında KAE’si grubunda istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki olduğu gözlemlendi. KAE’de, inflamatuvar protein olan HsCRP seviyesi artışı ile damar duvar yapısı ya da fonksiyonlarının bozulmasına yani endotelyal disfonksiyona neden olarak aortik stiffness artar. KAE’li hastalarda aortun elastik özellikleri ile HsCRP arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için daha fazla hasta sayısını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

7 – ÖZET

Koroner Ektazisi Olan Hastalarda Aortun Elastik Özellikleri İle Serum C-Reaktif Protein Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Amaç: Önceki çalışmalar, kardiyovasküler hastalıklar ile aortik stiffness ve C-reaktif protein (CRP) arasındaki ilişkiyi göstermektedir. CRP ve arterial stiffness, kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalitenin bağımsız prediktörleri olarak düşünülmektedir. Çalışmamızın amacı koroner ektazisi (KAE) olan hastalarda aortik stiffness ile inflamatuvar markır olan CRP ilişkisini araştırmaktır.

Yöntemler: Serum CRP seviyeleri ve aortik stiffness parametreleri, aynı yaş ve cinsiyette 28 koroner ektazili hasta ve 25 kontrol grubu karşılaştırıldı. High-sensitif CRP seviyeleri, immunonefolometrik analiz yöntemiyle ölçüldü. Aortik gerilim (AG) ve aortik distensibilite (AD) sfingomanometre ile ölçülen kan basınçları ve M-mode ekokardiyografi kullanılarak ölçülen aortik çaplardan hesaplandı.

Bulgular: KAE grubunda serum CRP seviyeleri kontrol grubundan daha yüksekti (sırasıyla, 3.9 ± 0.7 mg/l ve 2.2 ± 0.3 mg/l, $p < 0.001$). AG ve AD kontrol grubuna göre KAE'li hastalarda anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla, $p < 0.001$ ve $p < 0.001$). ASI ve CRP arasında pozitif korelasyon ($r = 0.852$; $p < 0.001$) ve AD ($r = -0.852$; $p < 0.001$) ve AS ($r = -0.862$; $p < 0.001$) ile CRP arasında negatif korelasyon vardı.

Sonuç: Biz KAE'li hastalarda aortik stiffness ve serum CRP seviyeleri arasında önemli korelasyon olduğunu gösterdik. Bu bulgular koroner ektazide bozulmuş aortik stiffness patogenezinde CRP'nin önemli rolü olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler : Koroner arter ektazisi, C-reaktif protein, aortik stiffness, aortik distensibilite, aortik gerilim

8 – SUMMARY

Evaluation Of The Relationship Between Serum C-Reactive Protein and The Elasticity Properties of The Aorta In Patients with Coronary Artery Ectasia

Background and Objective: Previous studies have shown an association between C-reactive protein (CRP) and arterial stiffness in most cardiovascular diseases. CRP and arterial stiffness have been considered as independent predictors of cardiovascular mortality in cardiovascular disease. The aim of this study was to investigate the relationship between CRP, a marker of systemic inflammation and aortic stiffness in patients with coronary artery ectasia (CAE).

Methods: Serum CRP levels and aortic stiffness parameters were measured in CAE patients (n=28) and age-and gender-matched control subjects (n=25). High-sensitivity CRP levels were determined by an immunonephelometry assay. Aortic strain (AS) and aortic distensibility (AD) were calculated from the aortic diameters measured using M-mode echocardiography and blood pressure obtained by sphygmomanometry.

Results: Serum levels of CRP in CAE group were higher than in the controls (3.9 ± 0.7 mg/l and 2.2 ± 0.3 mg/l, $p<0.001$, respectively). AS and AD were significantly decreased in CAE patients compared to the controls ($p<0.001$ and $p<0.001$, respectively). There were negative correlations between CRP, and AS ($r=-0.862$; $p<0.001$), and AD ($r=0.852$; $p<0.001$) and a positive correlation between CRP, and ASI ($r=0.852$; $p<0.001$).

Conclusion: We have demonstrated that there is a significant correlation between serum CRP levels and aortic stiffness in patients with CAE. These findings may indicate an important role of CRP in the pathogenesis of impaired aortic stiffness in coronary ectasia.

Key words: Coronary artery ectasia, C-reactive protein, aortic stiffness, aortic distensibility, aortic strain

9 – KAYNAKLAR

1. Befeler B, Aranda JM, Embi A. Coronary artery aneurysm. Study of their etiology, clinical course and effect on left ventricular function and prognosis. *Am J Med* 62: 597; 1977.
2. Falsetti HL, Carroll RJ. Coronary aneurysm. *Chest* 69: 630; 1976.
3. Markis JE, Joffe DC, Cohn PF. Clinical significance of coronary artery ectasia. *Am J Cardiol* 37: 217; 1976.
4. Sudhir K, Ports TA, Amidon TM, Goldberger JJ, Kane JP, Youc P, Malley MJ. Increased prevalance of coronary ectasia in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 91: 1375; 1995.
5. Brecker SJD, Gray HH, Oldershaw PJ (1998). Coronary aneurysms and myocardial infarction, adult sequelae of Kawasaki disease? *Br Heart J* 59: 509-512.
6. Michael JA Williams, Ralph AH Stewart. Coronary artery ectasia: Local pathology or diffuse disease? *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994; 33: 116-119.
7. Swanton RH, Lea Thomas M, Coltard DJ, Jenkins BS, Webb-Peplow MM, Williams BT. Coronary artery ectasia. A variant of occlusive coronary arteriosclerosis. *Br Heart J* 1978;40:393-400.
8. Peterson LN, Jensen RE, Parnell R. Mechanical properties of arteries in vivo. *Circ Res* 1960;8:622-39.
9. Nichols WW, O'Rourke MF. Properties of the arterial wall. McDonald's blood flow in arteries, vol. 77. Philadelphia: Lea&Ferbiger; 1988. p. 947- 54.
10. Stratos C, Stefanidis C, Kallikazaros I, Boudoulas H, Toutouzas P. Ascending aorta distensibility abnormalities in hypertensive patients and response to nifedipine Administration. *Am J Med* 93:505-12; 1992.

11. O'Rourke MF, Mancia G. Arterial stiffness. *J Hypertens* 17:1–4; 1999.
12. Toutouzas K, Stefanadi C, Tsiamis E, Vlachopoulos C, Tousoulis D, Tsioufis C. Aortic pressure-diameter relation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: new insights. *Diabetologia* 2000;43:1070-5.
13. Christensen T, Neubauer B. Arterial wall stiffness in insulin-dependent diabetes mellitus: an in-vivo study. *Acta Radiol* 28: 207–8; 1987.
14. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial Stiffness and atherosclerosis: The Rotterdam Study. *Stroke* 32: 454–60; 2001.
15. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, Yagi S. Stiffness of systemic arteries in Patients with myocardial infarction. A non-invasive method to predict severity of coronary Atherosclerosis. *Circulation* 80: 78-86; 1989.
16. Stefanidis C, Stratos C, Boudoulas H, Vlachopoulos C, Kallikazaros I, Toutouzas P. Distensibility of the ascending aorta in coronary artery disease and change after nifedipine administration. *Chest* 105: 1017-23; 1994.
17. Nollen GJ, Meijboom LJ, Groenink M et al. Comparison of aortic elasticity in patients with the Marfan syndrome with and without aortic root replacement. *Am J Cardiol* 91:637- 40; 2003.
18. Charalambos V, Foteini K, Demosthenes P, et al. Smoking and caffeine have a synergistic detrimental effect on aortic stiffness and wave reflections. *J Am Coll Cardiol* 44:1911-1917; 2004.
19. Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension* 41:183–7 ; 2003.
20. Virmani R, Avolio AP, Mergner WJ et al. Effect of aging on aortic morphology In CJ Boos and GYH Lip with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. Comparison between occidental and Chinese communities. *Am J Pathol* 139:1119 -29; 1991.
21. Imura T. Non-invasive measurement of the elastic properties of the abdominal aorta and Analyses of aging change-changes of elasticity of the aorta by aging. *Hokkaido Igaku. Zasshi* 60: 653–61; 1985.
22. Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial stiffness a new cardiovascular risk factor. *Am J Epidemiol* 140:669-82; 1994.
23. Stefanadis C, Dernellis J, Tsiamis E, Stratos C, Diamantopoulos L, Michaelides A, et al. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with Ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 21: 390– 6; 2000.

24. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all cause mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37:1236–1241.
25. Sahn D, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantification in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 58: 1072-83; 1978.
26. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, Laufer E. Arterial elastic Properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J* 13:1040 -5; 1992.
27. Kosar F, Sincer İ, Aksoy Y, Topal E, Cehreli S. Increased aortic stiffness in patients with coronary artery ectasia. *Coronary Artery Disease*, 16: 499-504; 2005.
28. Turhan H, Erbay A, Yasar A, Balcı M, Bicer A, Yetkin E. Comparison of C-Reactive Protein Levels in Patients With Coronary Artery Ectasia Versus Patients With Obstructive Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 94: 1303–1306; 2004.
29. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of Creactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 158:1051; 2001.
30. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T. Reciprocal association of Creactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 107:671- 4; 2003.
31. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 2094– 9; 2000.
32. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:1386– 92; 1998.
33. Wilson PW, D’Agostino RB, Levy D. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97: 1837; 1998.
34. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world. Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349: 1269; 1997.
35. Geer JC, McGill HC Jr, Strong JP. The fine structure of human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 38: 263; 1961.

36. Stary HC. Evolution of atherosclerotic plaques in the coronary arteries children and young adults. *Arteriosclerosis* 9(1 Suppl):I 19; 1989.
37. Hansson G, Libby P: The role of the lymphocyte. In Fuster V, Ross R, Topol E (eds): *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol 1. New York, Lippincott-Raven, 1996.
38. Kuo CC, Gown AM, Benditt EP, Grayston JT, Detection of Chlamydia Pneumoniae in aortic lesions of atherosclerosis by the immunocytochemical stain. *Arterioscl Thromb* 13(10):1501; 1993.
39. Hartnel GG, Parnell BM, Pridie RB. Coronary artery ectasia, its prevalence and significance. *Br Heart J* 54: 392; 1985.
40. Swaye PS, Fisher LD, Litwin P. Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation* 67: 134; 1983.
41. Aintablian A, Hamby RJ, Hoffman I. Coronary ectasia incidence and results of coronary bypass surgery. *Am Heart J* 96: 309; 1978.
42. Hawkins JW, Vacek JL, Smith GS. Massive aneurysm of the left main coronary artery. *Am Heart J* 119: 1406; 1990.
43. Oliveros RA, Fasletti HL, Carroll RJ. Arteriosclerotic coronary artery aneurysm. Report of five cases. *Arch Int Med* 134:1072; 1974.
44. Kurukawa H, Kondo T, Shiga. Myocardial infarction due to thrombi in coronary aneurysm in a young women with systemic lupus eritematosus. *J Cardiography* 16: 249; 1986.
45. DiMaria C, Zanchetta M, Mailoni P. Coronary artery aneurysm in a case of Ehler Danlos syndrome. *Jpn Heart J* 29: 491; 1988.
46. Bal ET, Plokker T, Van den Berg E, Ernst S, Mast E, Gin MTJ, Ascoop C. Predictability and prognosis of PTCA induced coronary artery aneurysm. *Cathet Cardiovasc Diagn* 22: 85; 1991.
47. Rodbars S, Ikeda K, Montes M. An analysis of mechanism of poststenotic dilatation. *Angiology* 18: 349; 1967.
48. Davies MJ, Glagovian remodelling, plaque composition, and stenosis generation. *Heart* 84: 461; 2000.
49. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 316:1371; 1987.

50. Alharti SS, Nouh MS, Arafa M. Aneurysmal dilatation of the coronary arteries. Diagnostic patterns and clinical significance. *Int J Cardiol* 30: 191; 1991.
51. Bove AA, Vliestra RE. Spazm in ectatic coronary arteries. *Mayo Clin Proc* 60: 822; 1985.
52. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, and Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 281:634–639; 1999.
53. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Kannel WB, and Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 103:1245–1249; 2001.
54. Mitchell GF, Pfeffer MA, Braunwald E, Rouleau J-L, Bernstein V, Geltman EM, and Flaker GC. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 96: 4254–4260; 1997.
55. Vaccarino V, Berger A, Abramson J, Black H, Setaro J, Davey J, Krumholz H. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol* 88: 980–986; 2001.
56. Kostis J, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson A, Kostis W, Lacy C. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens* 14: 798–803; 2001.
57. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99: 2434 – 2439; 1999.
58. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moisseiev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo- controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 352:1347–1351; 1998.
59. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard, J-L., Ducimetie`re P, and Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a french male population. *Hypertension* 30: 1410 –1415; 1997.
60. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 90: 251–262; 2002.

61. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb* 13: 90–97; 1993.
62. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 107: 2864-2869; 2003.
63. Xu C, Zarins CK, Pannaraj PS, Bassiouny HS, Glagov S. Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differential distribution of collagen and elastin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 2566–2572; 2000.
64. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003;107:490–497.
65. Li Z, Froehlich J, and Galis ZS. Increased expression of matrix metalloproteinase–2 in the thickened intima of aged rats. *Hypertension* 33: 116; 1999.
66. Avolio A, Jones D, Tafazzoli-Shadpour M. Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media. *Hypertension* 32: 170–175; 1998.
67. Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, Bank RA, Shaw JN, Lyons TJ, Bijlsma JW, Lafeber FP, Baynes JW, TeKoppele JM. Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *J Biol Chem* 275:39027–39031; 2000.
68. Rojas A, Romay S, Gonzalez D, Herrera B, Delgado R, Otero K. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albuminderived advanced glycosylation end products. *Circ Res* 86: E50–E54; 2000.
69. Kuzuya M, Asai T, Kanda S, Maeda K, Cheng XW. Glycation cross-links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen lattice. *Diabetologia* 44: 433–436; 2001.
70. Wendt T, Bucciarelli L, Qu W, Lu Y, Yan SF, Stern DM, Schmidt AM. Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) and Vascular Inflammation: Insight into the Pathogenesis of Macrovascular Complications in Diabetes. *Curr Atheroscler Rep* 4: 228–237; 2002.
71. Schmidt AM, Stern D. Atherosclerosis and diabetes: the RAGE connection. *Curr Atheroscler Rep* 2: 430–436; 2000.

72. Giannattasio C, Mangoni AA, Failla M, Carugo S, Stella ML, Stefanoni P, Grassi G, Vergani C, Mancina G. Impaired radial artery compliance in normotensive subjects with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 124:249–260; 1996.
73. Lyons D, Roy S, Patel M, Benjamin N, Swift CG. Impaired nitric oxide-mediated vasodilatation and total body nitric oxide production in healthy old age. *Clin Sci (Lond)* 93: 519–525; 1997.
74. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 99: 1141–1146; 1999.
75. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Bernini G, Magagna A, Salvetti A. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension* 38: 274–279; 2001.
76. Griendling KK, Ushio-Fukai M. Reactive oxygen species as mediators of angiotensin II signaling. *Regul Pept* 91: 21–27; 2000.
77. Lacolley P, Labat C, Pujol A, Delcayre C, Benetos A, Safar M. Increased carotid wall elastic modulus and fibronectin in aldosterone-salt-treated rats: effects of eplerenone. *Circulation* 106: 2848–2853; 2002.
78. Blacher J, Amah G, Girerd X, Kheder A, Ben Mais H, London GM, Safar ME. Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens* 10: 1326–1334; 1997.
79. Bagrov AY, Lakatta EG. The dietary sodium-blood pressure plot “stiffness”. *Hypertension* 44: 22–24; 2004.
80. Nickenig G, Røling J, Strehlow K, Schnabel P, Böhm M. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation* 98: 2453–2460; 1998.
81. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, Bayazeed B, Baron AD. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest* 100: 1230–1239; 1997.
82. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:29–33; 2004.
83. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, Vasan RS. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 109:594–600; 2004

84. Levy D, DeStefano AL, Larson MG, O'Donnell CJ, Lifton RP, Gavra H, Cupples LA, Myers RH. Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17. Genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham heart study. *Hypertension*. 2000;36:477– 483.
85. Lajemi M, Gautier S, Poirier O, Baguet JP, Mimran A, Gosse P, Hanon O, Labat C, Cambien F, Benetos A. Endothelin gene variants and aortic and cardiac structure in never-treated hypertensives. *Am J Hypertens* 14: 755–760; 2001.
86. Brull DJ, Murray LJ, Boreham CA, Ralston SH, Montgomery HE, Gallagher AM, McGuigan FE, Davey SG, Savage M, Humphries SE, Young IS. Effect of a COL1A1 Sp1 binding site polymorphism on arterial pulse wave velocity: an index of compliance. *Hypertension* 38: 444–448; 2001.
87. Schut AF, Janssen JA, Deinum J, Vergeer JM, Hofman A, Lamberts SW, Oostra BA, Pols HA, Witteman JC, van Duijn CM. Polymorphism in the promoter region of the insulin-like growth factor I gene is related to carotid intima-media thickness and aortic pulse wave velocity in subjects with hypertension. *Stroke* 34: 1623–1627; 2003.
88. Lartaud-Idjouadiene I, Lompre AM, Kieffer P, Colas T, Atkinson J. Cardiac consequences of prolonged exposure to an isolated increase in aortic stiffness. *Hypertension* 34: 63– 69; 1999.
89. Girerd X, Giannattasio C, Molin C, Safar M, Mancia G, Laurent S. Regression of radial artery wall hypertrophy and improvement of carotid artery compliance after long-term antihypertensive treatment in elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 31: 1064 –1073; 1998.
90. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393–403; 2002.
91. Seals DR, Tanaka H, Clevenger CM, Monahan KD, Reiling MJ, Hiatt WR, Davy KP, Desouza CA. Blood pressure reductions with exercise and sodium restriction in postmenopausal women with elevated systolic pressure: role of arterial stiffness. *J Am Coll Cardiol* 38: 506–513; 2001.
92. Kingwell BA, Sherrard B, Jennings GL, Dart AM. Four weeks of cycle training increases basal production of nitric oxide from the forearm. *Am J Physiol* 272: H1070–H1077; 1997.

93. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 265:3255–3264; 1991.
94. Staessen J, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze G, Birkenhager W, Bulpitt C, de Leeuw P, Dollery C, Fletcher A, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien E, Rosenfeld J, Rodicio J, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 350:757–764; 1997.
95. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 279:1903–1907; 1998.
96. Fitchett DH, Simkus GJ, Beaudry JP, Marpole DG. Reflected pressure waves in the ascending aorta: effect of glyceryl trinitrate. *Cardiovasc Res* 22: 494–500; 1988.
97. Yaginuma T, Avolio A, O'Rourke M, Nichols W, Morgan JJ, Roy P, Baron D, Branson J, Feneley M. Effect of glyceryl trinitrate on peripheral arteries alters left ventricular hydraulic load in man. *Cardiovasc Res* 20: 153–160; 1986.
98. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 17: 103–111; 2004.
99. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, Swedberg K. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 106:920–926; 2002.
100. Mitchell GF, Izzo JL, Jr., Lacourciere Y, Ouellet JP, Neutel J, Qian C, Kerwin LJ, Block AJ, Pfeffer MA. Omapatrilat reduces pulse pressure and proximal aortic stiffness in patients with systolic hypertension: results of the conduit hemodynamics of omapatrilat international research study. *Circulation* 105:2955–2961; 2002.
101. Tokuda K, Kai H, Imaizumi T. Pressure-independent effects of angiotensin II on hypertensive myocardial fibrosis. *Hypertension* 43: 499–503; 2004

102. Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. *Mol Cell Cardiol* 25: 563–575; 1993.
103. Weber KT. From inflammation to fibrosis: a stiff stretch of highway. *Hypertension* 43: 716–719; 2004.
104. Benetos A, Lacolley P, Safar ME. Prevention of aortic fibrosis by spironolactone in spontaneously hypertensive rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 1152–1156; 1997.
105. Shiojima I, Walsh K. Role of Akt signaling in vascular homeostasis and angiogenesis. *Circ Res* 90: 1243–1250; 2002.
106. Cao JJ, Thach C, Manolio TA, et al. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the cardiovascular health study. *Circulation* 108:166–70; 2003.
107. Curb JD, Abbott RD, Rodriguez BL, et al. C-reactive protein and the future risk of thromboembolic stroke in healthy men. *Circulation* 107:2016–20; 2003.
108. James SK, Armstrong P, Barnathan E, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a Gusto-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 41:916–24; 2003.
109. Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, Ridker PM, Reed G, Stanek E. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem* 47: 444–50; 2001.
110. Senen K, Yetkin E, Turhan H, Atak R, Sivri N, Battaloglu B, Tandogan I, Ileri M, Kosar F, Ozdemir R, Cehreli S. Increased thrombolysis in myocardial infarction frame counts in patients with isolated coronary artery ectasia. *Heart & Vessels* 19:23-26; 2004.
111. Ramón Arroyo-Espliguero, Nadia Mollichelli, Pablo Avanzas, Emmanouil Zouridakis, Valentine R. Newey, Dariush K. Nassiri, Juan Carlos Kaski. Chronic inflammation and increased arterial stiffness in patients with cardiac syndrome X. *European Heart Journal* 24: 2006–2011; 2003.
112. Duprez DA et al. Relationship between C-reactive protein and arterial stiffness in asymptomatic population. *J Hum Hypertens* 19: 515–519; 2005.
113. Hommels MJ. C-reactive protein, atherosclerosis, and kidney function in hypertensive patients. *J Hum Hypertens*, 19: 521–526; 2005.

