

**T.C  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KAROTİS STENTLEMENİN KAROTİS ARTER STIFFNESS'I  
VE KAROTİS ARTER HEMODİNAMİSİ ÜZERİNE AKUT ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. YUSUF CAN**

**2014**

**T.C  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KAROTİS STENTLEMENİN KAROTİS ARTER STIFFNESS'I  
VE KAROTİS ARTER HEMODİNAMİSİ ÜZERİNE AKUT ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. YUSUF CAN**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. HARUN KILIÇ**

**2014**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince büyük destek ve yakınlığını gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hoşgörüsü ve yardımlarıyla her konuda bana yol gösteren, eğitimimde büyük katkısı olan değerli hocam, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı, Prof. Dr. Hüseyin Gündüz'e,

Gerek kardiyoloji eğitimim gerek tez çalışmamda desteğini benden esirgemeyen, tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Harun Kılıç'a,

Klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, değerli hocalarım, Sayın Prof. Dr. Ramazan Akdemir'e, Prof. Dr. Nurgül Keser'e, Doç. Dr. Mehmet Akif Çakar'a, Yard. Doç. Dr. Mehmet Bülent Vatan'a,

Saygıdeğer hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ali Tamer'e,

Birlikte uyum içinde çalıştığımız, tecrübeleriyle ve bilgileriyle bize yardımcı olan başta Uzm. Dr. Levend Ediş olmak üzere diğer tüm uzmanlarıma,

Her zaman dayanışma içinde olduğum, asistanlık süresi boyunca her zaman her yerde derdimi paylaştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan değerli anneme ve babama, desteğiyle her zaman yanımda olan sevgili eşim Nimet Uçaroğlu Can'a teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**GİRİŞ:** Arteriyel stiffness kardiyovasküler olayların bağımsız bir belirleyicisidir. Augmentasyon indeksi, arteriyel stiffness'ın değerlendirilmesinde önemli bir parametre olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada karotis arter stentleme işleminin invaziv olarak, stent öncesi ve stent sonrası augmentasyon indekslerini hesaplayarak arteriyel stiffness ve karotis arter hemodinamisi üzerine akut etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

**MATERYEL VE METOD:** Çalışmamıza 2013 Ekim ve 2014 Şubat ayları arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde iskemik serebrovasküler olay tanısı ile takip edilen ve non-invaziv testlerde internal karotis arterde %70'in üzerinde darlığı bulunan 31 hasta alındı. Hastaların karotis anjiyografisi esnasında karotis stent öncesi ve sonrası, sistolik kan basınçları, diyastolik kan basınçları, nabız basınçları, augmentasyon basınçları, augmentasyon indeksleri ve hastaların demografik özellikleri prospektif olarak incelendi.

**BULGULAR:** Çalışmaya alınan hastaların yaşı 48 ile 90 arasında değişmekte olup, ortalama yaşı  $70.5 \pm 8.6$  idi. Olguların 11 (%35.5)'i kadın ve 20 (%64.5)'si erkekti. Tüm hastaların iskemik inme tanısı mevcuttu. Karotis stentleme öncesi ve sonrasında; kalp hızı  $82.1 \pm 16.6$  /dk ile  $73.4 \pm 10.4$  /dk, ( $p < 0.001$ ), sistolik kan basıncı  $185.8 \pm 34.3$  mmHg ile  $131.2 \pm 37.1$  mmHg, ( $p < 0.001$ ), diyastolik kan basıncı  $81.6 \pm 18.3$  mmHg ile  $67.7 \pm 17.9$  mmHg, ( $p < 0.001$ ), nabız basıncı  $104.2 \pm 23.2$  mmHg ile  $63.7 \pm 23.0$  mmHg, ( $p < 0.001$ ), augmentasyon basıncı  $24.9 \pm 8.1$  mmHg ile  $6.8 \pm 2.6$  mmHg, ( $p < 0.001$ ) ve augmentasyon indeksinin  $23.8 \pm 6.1$  % ile  $10.4 \pm 2.3$  %, ( $p < 0.001$ ) anlamlı şekilde değiştiği görüldü.

**SONUÇ:** Arteriyel stiffness'ın göstergesi olan augmentasyon indeksinin azalmasıyla kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin azaldığı son yıllarda yapılan bir çok non invaziv çalışma ile gösterilmiştir. Çalışmamız, karotis stentlemenin arteriyel stiffness'ı azalttığı ve bu bulguların invaziv yöntemlerle gösterildiği literatürdeki ilk çalışmadır.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Arterial stiffness is an independent predictor of cardiovascular events. Augmentation index is an important parameter which is used for evaluating arterial stiffness. In this study we aimed to evaluate the acute effects of carotid stenting on arterial stiffness invasively which calculated by augmentation index and carotid hemodynamic parameters before and after stenting.

**MATERIAL AND METHOD:** Thirty-one patient who were diagnosed as cerebrovascular accident and had stenosis above %70 in internal carotid artery which was shown in non invasive tests were included to our study during the period from October 2013 to February 2014. During carotid angiography systolic blood pressure, diastolic blood pressure, pulse pressure, augmentation pressure, augmentation index before and after stenting and demographic features of patients were investigated prospectively.

**RESULTS:** The mean age was  $70.5 \pm 8.6$  which range from 48 to 90 years (11 female (35.5%), 20 male (64.5%)). All the patients had been suffered ischemic stroke previously. Heart rate  $82.1 \pm 16.6$  bpm vs.  $73.4 \pm 10.4$  bpm, ( $p < 0,001$ ), systolic blood pressure  $185.8 \pm 34.3$  mmHg vs.  $131.2 \pm 37.1$  mmHg, ( $p < 0,001$ ), diastolic blood pressure  $81.6 \pm 18.3$  mmHg vs.  $67.7 \pm 17.9$  mmHg, ( $p < 0,001$ ), pulse pressure  $104.2 \pm 23.2$  mmHg vs.  $63.7 \pm 23.0$  mmHg, ( $p < 0,001$ ), augmentation pressure  $24.9 \pm 8.1$  mmHg vs.  $6.8 \pm 2.6$  mmHg, ( $p < 0,001$ ) and augmentation index  $23.8 \pm 6.1$  % vs.  $10.4 \pm 2.3$  %, ( $p < 0,001$ ) were significantly decreased after carotid stenting

**CONCLUSION:** Recent studies which was performed non invasively have been shown a decrease in cardiovascular mortality and morbidity with a reduction of augmentation index as an indicator of arterial stiffness. This is the first study in the literature which performed invasively and showed the decreasing in the arterial stiffness with carotid arterial stenting.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR .....	iv
TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ivi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HİPERTANSİYON TANIMI VE SINIFLAMASI.....	3
2.2. HİPERTANSİYON EPİDEMİYOLOJİSİ .....	5
2.3. HİPERTANSİYON FİZYOPATOLOJİSİ.....	5
2.3.1. Genetik Faktörler .....	6
2.3.2. Fetal Gelişim Dönemindeki Etkilenme .....	7
2.3.3. Renal Sodyum Tutulumu.....	7
2.3.4. Vasküler Hipertrofi.....	8
2.3.5. Endotel Disfonksiyonu .....	8
2.3.6. Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu .....	9
2.3.7. Renin – Anjiotensin – Aldosteron Sistemi .....	9
2.3.8. İnsülin Direnci .....	10
2.3.9. Kan Basıncı Kontrolünde Baroreseptör Rolü:.....	11
2.3.10. Kan Basıncı Yüksekliğine Katkıda Bulunan Diğer Faktörler .....	11
2.4. KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ.....	12
2.5. SANTRAL KAN BASINCI.....	12
2.6. ARTERYEL STİFFNESS.....	16
2.6.1. Arteriyel Stiffness’ın Mekanizmaları .....	17
2.6.2. Arteriyel Stiffness-Ateroskleroz İlişkisi.....	18
2.6.3. Arteriyel Stiffness’ın Endotel Fonksiyonları Üzerine Etkisi.....	18
2.6.4. Arteriyel Stiffness-İnflamasyon İlişkisi.....	19
2.7. NABIZ DALGA YANSIMALARI VE AUGMENTASYON (BÜYÜTME) İNDEKSİ.....	19
2.7.1. Augmentasyon İndeksinin Prognostik Değeri.....	23
2.7.2. Augmentasyon İndeksi Ölçümünü Etkileyen Faktörler .....	24
2.8. KAROTİS ARTER HASTALIKLARI .....	24
2.8.1. İnmenin Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi.....	24
2.8.2. Karotis ve Vertebral Arter Anatomisi .....	24
2.8.3. Karotis ve Vertebral Arter Hastalıklarında Tanı .....	27
2.8.4. Karotis ve Vertebral Arter Hastalıklarında Tedavi.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	35
3.1. Araştırmanın Etik Yönü .....	36
3.2. İstatistiksel Analiz.....	36
4. BULGULAR .....	37
5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....	40
6. KAYNAKLAR.....	43

## KISALTMALAR

<b>ACA</b>	: A. Cerebri Anterior	<b>ICA</b>	: A. Carotis Interna
<b>AF</b>	: Atrial Fibrillation	<b>JNC</b>	: Joint National Committee
<b>AIx</b>	: Augmentasyon İndeksi	<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>AT-1</b>	: Anjiyotensin Tip 1	<b>KAS</b>	: Karotis Arter Stentleme
<b>AT-2</b>	: Anjiyotensin Tip 2	<b>KB</b>	: Kan Basıncı
<b>BA</b>	: Basiller Arter	<b>KEA</b>	: Karotis Endarterektomi
<b>CCA</b>	: A.Carotis Communis	<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli
<b>CRP</b>	: C Reaktif Protein		Lipoprotein
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus	<b>MCA</b>	: A. Cerebri media
<b>ESC</b>	: European Society of	<b>NDH</b>	: Nabız Dalga Hızı
	Cardiology	<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>ESH</b>	: European Society of	<b>PWV</b>	: Pulse Wave Velocity
	Hypertension	<b>RAAS</b>	: Renin – Anjiyotensin –
<b>GİA</b>	: Geçici İskemik Atak		Aldosteron Sistemi
<b>HT</b>	: Hipertansiyon	<b>SVO</b>	: Serebrovasküler Olay
<b>HDL</b>	: Yüksek Dansiteli	<b>TG</b>	: Trigliserit
	Lipoprotein	<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
		<b>VA</b>	: Vertebral Arter

## TABLO ve ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1. JNC-8 Hipertansiyon Evrelelendirmesi

Tablo 2. 2013 yılı ESC/ESH Hipertansiyon Evrelelendirmesi

Tablo 3. Arteriyel Stiffness İndeksleri

Tablo 4. İnternal karotis arter darlıklarının derecelerine göre akım hızları

Tablo 5. ESC 2012 Periferik atardamar hastalıklarının tanı ve tedavi kılavuzunda asemptomatik karotis atardamarı tedavisine ilişkin öneriler

Tablo 6. ESC 2012 Periferik atardamar hastalıklarının tanı ve tedavi kılavuzunda semptomatik karotis atardamarı tedavisine ilişkin öneriler

Tablo 7. Hastaların demografik verileri

Tablo 8. Hasta parametrelerinin kadın ve erkeklere göre dağılımı

Tablo 9. Stent öncesi ve stent sonrası parametrelerin karşılaştırılması

Şekil 1. Kan basıncı kontrolünde yer alan bazı faktörler

Şekil 2. Arteriyel stiffness oluşum mekanizmaları

Şekil 3. Santral aortik basınç dalgası ve nabız dalga analizi.

Şekil 4. Genç ve ileri yaştaki iki erişkinden kaydedilen radyal ve aortik basınç dalgaları

Şekil 5. Normotansif bir birey ve izole sistolik HT' u bulunan bir hastadan

kaydedilen asenden aorta basınç ve dalga formları.

Şekil 6. Karotis stentleme öncesi karotis basınç dalga formu

Şekil 7. Karotis stentleme sonrası karotis basınç dalga formu



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sistemik arteriyel hipertansiyon (HT) kan basıncının sistolik  $\geq 140$  mmHg ve/veya diyastolik  $\geq 90$  mmHg olması olarak tanımlanır (1). Dünyada bir milyara yakın insanı etkileyen sistemik arteriyel HT, koroner arter hastalığı (KAH), miyokard infarktüsü, kalp yetersizliği, inme, böbrek yetersizliği, aort diseksiyonu ve periferik arter hastalığına yol açabilen, kolaylıkla tanımlanabilir bir hastalık olup en sık görülen kardiyovasküler risk faktörüdür (2). Gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfusun ve obezitenin artışı hipertansiyonu daha sık görülen bir hastalık konumuna getirmektedir (3). Kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı (KB) ile ilişkili olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (4,5).

Hipertansif kişilerin %95'inden fazlasında "esansiyel hipertansiyon" (primer hipertansiyon, idiopatik hipertansiyon) söz konusudur. Esansiyel hipertansiyon, belirlenebilen organik bir sebep olmaksızın kan basıncının yükselmesi şeklinde tanımlanır. Başka bir ifade ile esansiyel hipertansiyon, nedeni belli olmayan hipertansiyondur (6). Esansiyel hipertansiyonda başlıca risk faktörleri yaş, cinsiyet, yüksek miktarda tuz ve alkol tüketimi, obezite, yüksek kalorili beslenme, düşük aktivite düzeyi, yorgunluk, kişilik özellikleri, stress gibi duygusal etmenlerdir (7).

HT ateroskleroz için bir risk faktörü olup aynı zamanda kalp, göz, beyin, böbrek ve vasküler yapılar üzerinde hedef organ hasarı yaparak önemli morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Benzer şekilde ateroskleroz da sebep olduğu kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar nedeniyle günümüzün en önemli mortalite ve morbidite nedenidir (8). Hipertansiyon ilk 15-20 yıl boyunca büyük ölçüde asemptomatik seyir göstermesi nedeniyle hipertansiyonun başarılı tedavisi kolay ulaşılan bir sonuç değildir (9).

Kan basıncının tayininde en çok kullanılan geleneksel metod sfigmomanometri yoluyla ölçülen brakial arter kan basıncıdır. Periferik KB olarak da tanımlanan bu basınç esas olarak kardiyak debi ve periferik vasküler rezistans tarafından belirlenir. Bu ölçümün santral dolaşımdaki basıncın doğru bir yansıması olduğu kabul edilir. Yapılan çalışmalarda brakial KB parametrelerinin (sistolik KB, diyastolik KB, nabız basıncı) kardiyovasküler yapısal hasar, morbidite ve mortalitenin güçlü prediktörleri olduğu gösterilmiştir (10).

Son yıllarda santral aortik basınç parametrelerinin ve basınç dalga yansımalarının invaziv ve noninvaziv metotlarla belirlenmesi, HT araştırmalarına yeni bir boyut

kazandırmıştır. Santral aortik basınç parametrelerinin (santral sistolik basınç, santral diyastolik basınç, santral nabız basıncı) belirlenmesinde sadece kardiyak debi ve periferik vasküler rezistans değil, aynı zamanda büyük arterlerdeki sertlik ve basınç dalga yansımalarının büyüklük ve zamanlaması da etkilidir (10).

Son yıllarda kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde gerek hasta gerekse sağlıklı yaşlı populasyonda aortik sertliğin değerlendirilmesi bir öngördürücü olarak önem kazanmıştır. Aortik stiffness (aort sertliği) aort duvarının mekaniksel gerilimini ve elastikiyetini yansıtır. Yapılan çalışmalarda, HT, diabetes mellitus (DM), ateroskleroz, sigara içme ve yaşlanma ile birlikte aort sertliğinin arttığı gösterilmiştir. Aort elastisitesi kardiyovasküler mortalite ile yakından ilişkilidir. KAH varlığında, aort sertliğinin arttığı ve aort sertliğinin KAH'nı öngördüğü bilinmektedir. Ayrıca büyük arterlerdeki sertleşmenin kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin iyi bir belirteci olduğu bildirilmiştir. Artmış aortik sertlik yüksek sistolik basınca, artmış ventriküler ard yük (afterload) ile birlikte artmış nabız basıncına, düşük subendokardiyal kan akımına ve periferik arterlerde artmış pulsatif strese sebep olur.

Augmentasyon indeksi (AIx), augmentasyon basıncının, nabız basıncına bölünmesiyle hesaplanır, büyük arterlerin elastikiyetinin ve sertliğinin değerlendirilmesinde önemli bir parametre olarak ön plana çıkmaktadır. Büyük arterlerin elastikiyetinin azalması ve sertliğinin artması ile augmentasyon indeksi artar. Hipertansif hastalarda, diyabetik hastalarda, son dönem böbrek hastalığında ve yaşlı hastalarda gelecekteki kardiyovasküler olayların bağımsız bir belirleyicisidir. Augmentasyon indeksinin ölçümünde için birçok invaziv ve noninvaziv metod vardır. Biz bu çalışmada karotis arter stentleme sırasında invaziv olarak, stent öncesi ve stent sonrası augmentasyon indeksini hesaplayarak arteriyel stiffness üzerine akut etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. HİPERTANSİYON TANIMI VE SINIFLAMASI

HT, kan basıncının normal olarak kabul edilen sınırların üzerine çıkması ya da kalp, beyin, böbrek ve retina gibi hedef organlarda hasar oluşturma riskini artıracak düzeyde yükselmesi şeklinde tanımlanabilir. HT tüm dünyada doktora en sık başvurma nedenlerinden birisidir. Doğrudan hipertansiyona bağlanacak morbidite ve mortaliteye ek olarak KB yüksekliği çeşitli kardiyovasküler hastalıkların olasılığını artıran güçlü bir risk faktörüdür (5). Uzun dönem kardiyovasküler riskin belirlenmesinde herhangi bir eşik KB değerinin olmadığı, KB yükseldikçe kardiyovasküler riskin arttığı ortaya konmuştur. Bir milyondan fazla hastanın incelendiği çalışmaların meta analizi sonucunda sistolik 115 mmHg, diyastolik 75 mmHg üzeri KB değerlerinde iskemik kalp hastalığı ve inme insidansının doğrusal olarak arttığı gösterilmiştir (4).

Hipertansiyon, bir kan basıncı regülasyonu bozukluğudur. Sistemik kan basıncını belirleyen ve birbiriyle etkileşen birçok faktör olması nedeniyle hipertansiyondan sorumlu tek bir etiyoloji veya patofizyolojik mekanizma yoktur. Kan basıncının kontrolü böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, vasküler endotel ve adrenal gland arasındaki karmaşık etkileşimle sağlanır (12). Kan basıncı = kardiyak debi x periferik rezistans formülü ile ifade edilir (11).

Sistolik kan basıncında her 20 mmHg, diyastolik kan basıncında her 10 mmHg artış, iskemik kalp hastalığı ve inmeye bağlı mortalite riskini iki kat artırmaktadır (4). HT görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Dünya çapında yaklaşık bir milyar kişide HT olduğu, yılda yaklaşık yedi milyon kişinin HT'a bağlı olarak öldüğü tahmin edilmektedir (13).Türk erişkinlerde kalp sağlığı çalışması verilerine göre ülkemizde HT görülme sıklığı erkeklerde %36.3, kadınlarda ise %49'dur. Yaş ilerledikçe HT görülme sıklığı artar, 70 yaş üstü erkekte %60, kadınlarda %70'ler seviyesine ulaşır (14).

Amerika'da KB yüksekliğinin farkında olma oranı %70, tedavi edilme oranı %59, KB'nın kontrol altında olma oranı %34'dür. Türk HT prevalans çalışmasına göre erişkin her üç kişiden birinde HT vardır. Yine bu çalışma verilerine göre Türkiye'de KB yüksekliğinin farkında olma oranı %40, tedavi edilme oranı %31, KB'nın kontrol altında olma oranı tedavi alanlarda %20, tüm hipertansiflerde %8'dir (15). HT, KB yükselmesi kardiyovasküler hastalık ve mortalite riskini arttırdığı için tedavi edilmelidir. Framingham kalp çalışmasında

kardiyovasküler risk faktörlerinin hipertansiflerde toplandığı gösterilmiştir. Çok sayıda gözlemsel çalışmada, kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin hem sistolik hem de diyastolik kan basıncıyla doğrusal bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir (4,5). KB yüksekliği ile serebrovasküler ve KAH arasında sürekli bir ilişki bulunmaktadır. Ayrıca KB yüksekliği doğrudan sol ventrikül hipertrofisi ve kalp yetersizliği, periferik vasküler hastalık, karotis ateroskleroza, böbrek hastalığı ile ilişkilidir. Son yıllarda özellikle 60 yaş üstü kişilerde hipertansiyona bağlı risklerin sistolik KB ile daha çok ilişkili olduğu açığa çıkmıştır (16). Özellikle nabız basıncının 55 mmHg üzerine çıkması kardiyovasküler risk artışı ile beraberdir. Günlük kullanımda HT sınıflaması, risk değerlendirmesi sistolik ve diyastolik KB düzeylerine göre belirlenmeye devam etmelidir. Yüksek risk taşıyan ileri yaştaki sistolik HT hastalarını belirlemek için nabız basıncı kullanılabilir. Bu grup hastalardaki nabız basıncı yüksekliği, büyük arter sertliğinde belirgin artışın ve dolayısıyla ilerlemiş organ hasarının bir göstergesidir (17).

Hem JNC 8 hem de ESC / ESH kılavuzlarına göre 18 yaş üzeri kişilerde sistolik 140 mmHg ve/veya diyastolik 90 mmHg üzeri kan basıncı HT olarak tanımlanır.

**Tablo 1.** JNC-8 Hipertansiyon Evrelendirmesi

Sınıf	Sistolik KB (mmHg)		Diastolik KB (mmHg)
Normal	<120	ve	<80
Pre HT	120-139	ve/veya	80-89
Evre 1 HT	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 HT	≥160	ve/veya	≥100

**Tablo 2.** 2013 yılı ESC/ESH Hipertansiyon Evrelendirmesi

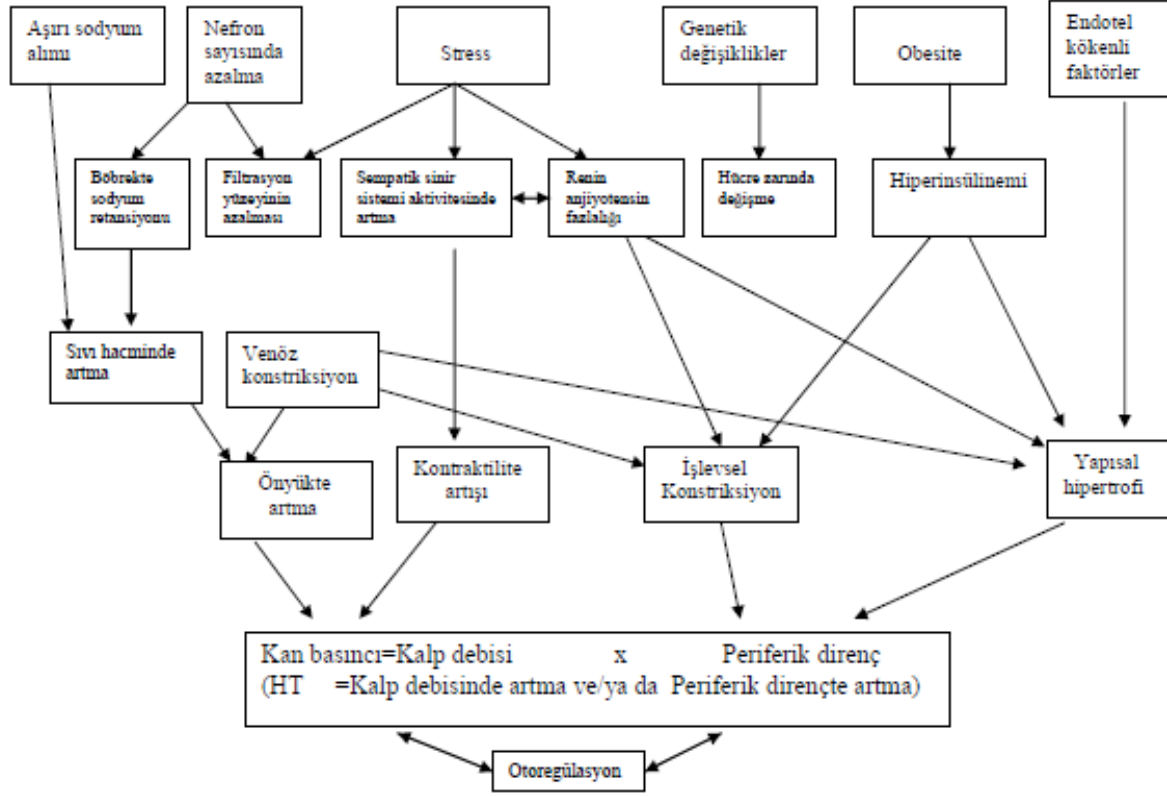
Kategori	Sistolik KB (mmHg)		Diastolik KB (mmHg)
Optimum	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek Normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 HT	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 HT	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 HT	≥180	ve/veya	≥110
İzole Sistolik HT	≥140	ve	<90

## 2.2. HİPERTANSİYON EPİDEMİYOLOJİSİ

Hipertansiyon, dünyada önlenebilir ölüm nedenleri içerisinde bir numaralı risk faktörüdür. 2000 yılı itibarıyla dünyada erişkin nüfusun % 26.4'sının hipertansiyonu olduğu ve bu oranın 2025 yılında % 29.2'ye çıkacağı öngörülmüştür. Bir diğer deyişle, halen 972 milyon insanın hipertansiyonu vardır ve 25 yıl sonra bu rakam 1,5 milyarı aşacaktır. Hipertansiyonu olan bireylerin çoğu, ekonomik olarak gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır. Bu ülkelerde hipertansiyonun bu denli sık olması ve giderek artması, “epidemiolojik geçiş” sürecine bağlanmaktadır (18). Hipertansiyon aterosklerotik koroner arter hastalığı gelişiminde en önemli risk faktörüdür. Ayrıca konjestif kalp yetmezliği, iskemi ve böbrek yetmezliği gelişiminde de önemli rol oynar (19,7). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve pek çok Avrupa ülkesinde erişkin nüfusun yaklaşık %25-30'unda hipertansiyon bulunmaktadır. Ülkemizde hipertansiyon prevalansı ile ilgili ilk geniş kapsamlı çalışma “Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF)” çalışmasıdır. Bu çalışmada, hipertansiyon prevalansının %33,7 olduğu, yaş ilerledikçe prevalansın arttığı saptanmıştır (20). Daha yakın zamanda tanımlanmış olan Türk hipertansiyon prevalans çalışmasına göre erişkin her 3 kişiden birinde HT vardır. Yine bu çalışma verilerine göre Türkiye’de kan basıncı yüksekliğinin farkında olma oranı %40, tedavi edilme oranı %31, kan basıncının kontrol altında olma oranı tedavi alanlarda %20, tüm hipertansiflerde %8’dir (12).

## 2.3. HİPERTANSİYON FİZYOPATOLOJİSİ

KB, kalbin pompalaması ile arteriyel sisteme giren kanın damar duvarı üzerinde oluşturduğu basıncı anlatır. HT, KB regülasyon bozukluğudur ve birçok nedenden dolayı ortaya çıkabilir. Kan Basıncı: Kalp debisi (Kalp hızı x Atım hacmi) x Periferik direnç formülüyle ifade edilebilir. KB kontrolü böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi ve vasküler endotel arasındaki kompleks bir ilişkiyle sağlanır. Adrenal ve hipofiz bezleri de bu ilişkiye katkıda bulunur. HT oluşumunda genetik faktörler, fetal gelişim dönemindeki etkilenim, böbrek sodyum tutulumu ve atılımında anormallikler, vasküler hipertrofi, endotel disfonksiyonu, sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, hiperinsülinemi insülin rezistansı, obezite, uyku apnesi, fiziksel inaktivite, alkol tüketimi, sigara gibi faktörler sorumlu tutulmaktadır.



**Şekil 1.** Kan basıncı kontrolünde yer alan bazı faktörler

### 2.3.1. Genetik Faktörler

HT patogeneğinde genetik faktörler önemli rol oynar. Aile bireyleri ve ikizler arasında yapılan çalışmalarda HT oluşumunda genetik katkı %30-60 arasında belirlenmiştir (10). Tek gen mutasyonları ve poligenik formlar olmak üzere iki grup genetik bozukluk söz konusudur. Tek gen mutasyonlarına glukokortikoid yanıtı aldosteronizm, Liddle sendromu ve aşırı mineralokortikoid fazlalığı sendromu örnek verilebilir. Bu sendromların ortak özelliği sodyum tutulumundaki anormal artış, KB yüksekliğinin erken yaşta ortaya çıkması, HT ile ilişkili hedef organ hasarı, morbidite ve mortalitenin erken yaşta görülmesidir. Poligenik formdaki genetik defektlere primer (esansiyel) hipertansif hastalarda daha sık rastlanır. En sık rastlanan poligenik defektler anjiyotensinojen, epitelyal amilorid duyarlı sodyum kanal, sodyum lityum karşılıklı taşınması ile ilgili gen defektleridir.

### 2.3.2. Fetal Gelişim Dönemindeki Etkilenme

Düşük doğum ağırlığı fetal beslenme yetersizliğinin sonuçlarından birisidir ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilecek KB yüksekliği ile ilişkilidir. Beklenen doğum ağırlığından bir kg daha düşük doğan bebeklerin erişkin çağda sistolik kan basınçları 2–4 mmHg daha yüksektir. Düşük doğum ağırlığı ve nefron sayısında azalma, glomerüler filtrasyon yüzey alanında azalmaya, sonuçta glomerüler ve sistemik HT'a yol açmaktadır. Brenner ve arkadaşları nefron sayısındaki azalmanın ve/veya glomerüler filtrasyon yüzey alanındaki azalmanın renal sodyum atılımını azaltarak HT'a neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir (9).

### 2.3.3. Renal Sodyum Tutulumu

Esansiyel HT oluşumunda böbrekler ve sodyum metabolizması temel rol oynar. Epidemiyolojik çalışmalarda günlük sodyum alımı ile HT sıklığı arasında bir ilişki olduğu gözlenmiştir (21). Sodyum alımındaki azalmanın kan basıncındaki düşme ile paralellik gösterdiği DASH çalışmasında gösterilmiştir (22). Esansiyel HT'da sodyumun rolünü gösteren deliller; değişik toplumlarda yaşla KB artışının tuz alımı ile doğrudan ilişkisinin mevcut olması, düşük sodyum tüketen toplumlarda HT'nin çok az görülmesi veya hiç görülmemesi, genetik predispozisyonu bulunan hayvanlara sodyum yüklendiğinde kan basıncının yükselmesi, çoğu hipertansif hastanın kan hücrelerinde ve vasküler dokusunda aşırı sodyum konsantrasyonunun belirlenmesi, sodyum kısıtlaması (<60-90 mmol/gün) ile çoğu kişide kan basıncında düşme gözlenmesi gibi daha önceki çalışmalarda ortaya konulmuş bulgulardır. Esansiyel hipertansiflerde sodyum atılımında defekt mevcuttur. Bunun muhtemel sebepleri; basınç natriürezinin yeniden ayarlanması, artan sodyum yükünü atmak için daha yüksek kan basıncına ihtiyaç duyulması, nefron sayısında ve filtrasyon yüzey alanında azalma, nefron heterojenliği, sodyum pompasında kazanılmış inhibisyon veya sodyum taşınmasında anormallikler, natriüretik hormonun etkisidir. Sodyum metabolizmasındaki bozukluklar, KB ile ilişkisinin yanında HT'nin uzun dönemde oluşturduğu komplikasyonlarla ilişkilidir. Tuz kısıtlaması ile erken dönemde kan basıncında düşme olanlar tuza duyarlı, yanıt vermeyenler tuza duyarsız olarak adlandırılır. Siyah ırkta tuza duyarlılık %70'in üstünde, beyaz ırkta bu oran %50-60 civarındadır. Tuza duyarlı olan grupta endotel hasarı, HT'ye bağlı morbidite ve mortalite daha fazladır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizminin (bir alelinin) tuza duyarlılık ile ilişkisi ortaya konmuştur.

#### **2.3.4. Vasküler Hipertrofi**

Son yıllarda vasküler yapı ve endotel fonksiyonları ile ilgili bilginin artması HT patogenezinde oynadıkları rolün önemini ortaya koymuştur. Hipertansiyonun ana unsuru akıma karşı periferik direnç artışıdır. KB yüksekliği devam ettikçe, küçük rezistans damarların medya tabakasında hipertrofi ve sonuçta küçük damarların lümeninde daralma meydana gelir, buna hipertrofik remodelling denir. Bu evrede medya tabakasının kesit alanı artmıştır ve endotelin vazokonstriktör maddelere cevabı artmıştır. Başlangıçta HT'ye ikincil olarak gelişen hipertrofik remodelling ilerleyen süreç boyunca KB yükselmesine katkıda bulunur.

#### **2.3.5. Endotel Disfonksiyonu**

Endotel disfonksiyonunun, hipertansiyonun damar hastalığı gelişimi ve ilerlemesini sağlamada önemli bir mekanizmayı temsil ettiği düşünülmektedir (27). Endotel bağımlı vazodilatasyonun özellikle önemli bir aracı nitrik oksittir. Ancak, önemli olarak, endotelde nitrik oksitin azalmış olması sadece endotel bağımlı vazodilatasyonu bozamaz, aynı zamanda endotelin proinflamatuvar, protrombotik ve prokoagulan bir fenotipine de yol açar (28). Ayrıca, endotel kökenli nitrik oksitin kaybı, damar düz kas hücresi hipertrofisi gibi vasküler yapısal değişikliklere de yol açabilir (28). Bundan dolayı, endotel bağımlı vazodilatasyon endotelin diğer önemli fonksiyonlarını temsil eden iyi bir belirteç olarak düşünülmektedir, çünkü endotelin hem vazodilatatör hem de damar koruyucu fonksiyonları, en azından kısmen, nitrik oksit aracılığıyla olmaktadır. Endotel disfonksiyonunun büyük oranda hipertansiyonun bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Son zamanlardaki çeşitli çalışmalar endotel disfonksiyonunun HT gelişimine yol açabileceğini öne sürmektedir. Aile öyküsünde HT olmayan bireylerle, HT aile öyküsü olan bireyler karşılaştırıldığında, ikinci grupta endotel fonksiyonunda bozulma ve endoteldeki nitrik oksit (NO) sentaz'ın substratı L-arjininin in vivo transportunda azalma gösterilmiştir. Bu da endotel kökenli nitrik oksit üretiminin bozulmasının esansiyel HT gelişimine yol açabileceği kavramını desteklemektedir (27).

Çok sayıda çalışma, endotel kökenli nitrik oksit üretimi inhibisyonunun arter sertliğini artırdığını göstermiştir, bu sonuç özellikle NO sentaz inhibisyonu sonrası sistemik hemodinamik etkilerden kaçınarak lokal vasküler fonksiyonu araştıran çalışmalarda ikna edici niteliktedir. Endotel kökenli nitrik oksit üretimi inhibisyonu sonrası sağlıklı bireylerin brakial arterinde arteriyel elastisitede bozulma gözlemlenmişti (29). Bundan başka, diğer bir



çalışmada lokal nitrik oksit üretimi inhibisyonu insan iliyak arter distansibilitesini azaltmıştır, bu da endotel kökenli nitrik oksit üretiminin in vivo olarak büyük arterlerde sertliği azalttığı kavramını desteklemektedir (30). Bundan başka, hipertansiyonlu hastalarda asetilkoline yanıt olarak periferik endotel bağımlı vazodilatasyon ile büyük arter sertliğinin göstergesi olan periferik nabız basıncı arasında güçlü bir tersine ilişki gözlemlenmiştir (31). Ayrıca, Ichigi ve ark.(32) koroner damarlarda endotel bağımlı vazodilatasyon ile 24 saatlik nabız basıncı arasında güçlü bir tersine ilişki göstermiştir. Endotel fonksiyonda bozulmanın diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak arter sertliğinde artış ile ilişkili olması kavramı, endotel fonksiyonundaki bir azalmanın büyük arterlerdeki sertlik artışının pek çok indeksiyle ilişkili olduğunu gösteren, çoğu sağlıklı bireylerdeki yakın tarihli geniş çaplı bir çalışmanın bulgularıyla desteklenmektedir (33). Çoğu sağlıklı bireylerden oluşan bu popülasyonda, endotel fonksiyonu, aortun NDH artış indeksi ve santral nabız basıncı ile bağımsız ve tersine ilişkilidir (33). Özetle, bu bulgular endotel kökenli nitrik oksit azalmasının büyük arterlerde sertliğe yol açabileceğini ve en azından kısmen arter sertliğinin kardiyovasküler olaylar için neden bir risk faktörü olarak ortaya çıktığını açıklamaktadır (34). Endotel kökenli nitrik oksitin azalmış olması muhtemelen arter sertliğini, arter duvarındaki hem fonksiyonel hem de yapısal değişikliklerle etkilemektedir.

### **2.3.6. Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu**

Sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi, esansiyel HT'si olan genç hastalarda ve yüksek normal KB olan kişilerde tanımlanmıştır. Kalp hızı, kalp debisi ve plazma norepinefrin düzeyleri bu hastalarda artmıştır, fakat plazma katekolominleri ile KB arasında korelasyon yoktur. Bu bireyler emosyonel ve fiziksel strese KB artışı ile yanıt verir. Ayrıca bu bireylerin bir kısmında renin seviyesi yüksek bulunmuştur. Baroreseptör duyarsızlığının adrenerjik hiperaktivitenin gelişmesinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Sempatik aktivite artışı sonucunda periferik vazokonstriksiyon, kalp hızında yükselme, jukstaglomerüler aparatın renin salınımında ve böbrekten sodyum tutulumunda artma meydana gelir, bu da kan basıncında yükselmeye neden olur.

### **2.3.7. Renin – Anjiyotensin – Aldosteron Sistemi**

Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) kan hacmini ve basıncını düzenleyen en önemli araçlardan birisidir. Karaciğerden salgılanan anjiyotensinojen, böbrek jukstaglomerüler aparatından salgılanan renin tarafından anjiyotensin-I'e dönüştürülür.

Anjiyotensin-I, anjiyotensin dönüştürücü enzim tarafından anjiyotensin-II'ye çevrilir, anjiyotensin-II böbrek üstü bezi korteksinden aldosteron salınımını uyarır. Renin Anjiyotensin Aldosteron sisteminin aktivasyonu böbrek perfüzyon basıncının düşmesi, hücre içi volümde azalma, dolaşımdaki katekolaminlerin artışı, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve hipokalemi gibi uyarılara cevap olarak oluşur. Anjiyotensin'in etkilerinin çoğu anjiyotensin-tip 1 (AT-1) reseptörleri üzerinden olur. AT-1 reseptörlerinin aktivasyonu, vasküler düz kas kontraksiyonu ve hipertrofisini uyarır, kardiyak kontraktileti artırır, sempatik sinir sistemini uyarır, NO üretimini azaltır, aldosteron ve vazopressin salınımını artırır, ayrıca AT-1 reseptörlerinin uyarılması renal vazokonstriksiyona, böbrek kan akımında düşüşe ve renal vasküler dirençte artışa neden olur. Anjiyotensin-II, aldosteron salgılanmasını arttırarak ve proksimal tübüle doğrudan etki ederek, sodyum reabsorbsiyonunu artırır. AT-2 reseptörlerinin ise rolü tam net olmasa da, vazodilatör ve antiproliferatif etkilerinin olduğu sanılmaktadır.

RAAS'ın esansiyel HT'deki rolü komplekstir. Plazma renin aktivitesi hipertansif hastaların %20'sinde yüksek, %30'unda düşük, %50'sinde normaldir. Bu değişken plazma renin aktivitesi seviyelerinin sebebinin nefron heterojenitesi olabileceği, bazı iskemik nefronların aşırı renin ürettiği ve diğer fazla süzen nefronlarda da renin üretiminin baskılandığı gösterilmiştir. İskemik nefronlardan salınan aşırı renin dolaşıma geçerek anjiyotensin-II açığa çıkmasına yol açar, bu da diğer aşırı süzen nefronlarda uygunsuz vazokonstriksiyona ve sodyum emiliminde artışa neden olur.

### **2.3.8. İnsülin Direnci**

İnsülin direnci iskelet kaslarında glukozun kullanımının azalmasıyla karakterize metabolik bozukluk olup kan basıncı yükselmesine katkıda bulunur (23). Kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. İnsülin direnci genellikle diğer metabolik anormallikler ile birlikte dir. Eşlik eden metabolik bozukluklar azalmış glukoz toleransı, tip 2 diabetes mellitus, obezite, azalmış HDL kolesterol, artmış trigliserit ve hipertansiyondur. Bu risk faktörleri topluluğuna metabolik sendrom veya insulin direnç sendromu denmektedir. Kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranlarında 2-3 kat artış ile birlikte dir.

Aşırı insulin sodyum tutulumuna, hüresel proliferasyon ve matriks genişlemesi gibi vasküler yanıtla neden olur (24). Ayrıca AT-2, endotelin ve vazoaktif intestinal peptid gibi nöro-humoral faktörleri arttırarak endotel ve vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyonu

hızlandırır (25). Son olarak insülin çeşitli büyüme faktörlerine etkisi ile aterosklerozu hızlandırarak damar hasarı yapar (26).

### **2.3.9. Kan Basıncı Kontrolünde Baroreseptör Rolü**

Baroreseptörler, basınçtaki değişikliğe duyarlı gerim reseptörleridir. Yüksek basınç reseptörleri arcus aortada ve sinus caroticusda bulunur. Düşük basınç reseptörlerinin atriyumlarda ve pulmoner dolasında bulunduğu yazılmaktadır. Baroreseptör refleksi, arteriyel KB'nin saniyeler ve dakikalar içerisinde düzenlenmesini sağlayan yüksek kazançlı kontrol sistemi olarak tanımlanmaktadır. Bu düzenlemeyi medulla oblongata'daki otonomik çıkıştan sorumlu merkezi yollar vasıtasıyla başarır.

### **2.3.10. Kan Basıncı Yüksekliğine Katkıda Bulunan Diğer Faktörler**

**Obezite:** Obezlerde HT daha sık olup, insülin direnci-hiperinsülinemi, intravasküler volüm artışı ve sempatik sinir sistemi aktivitesinin artmasına bağlı olarak KB yükselir. Framingham kalp çalışmasında vücut kitle indeksi(VKİ) 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> arasında olan kişilerde HT insidansı erkeklerde %46, bayanlarda %75'dir. Vücut ağırlığında ufak artışlar bile HT ve koroner olay insidansında artışa yol açar. Kilo verilmesi kan basıncını düşürür. Bir kg ağırlık azalması sistolik kan basıncında 1.6 mmHg, diyastolik kan basıncında 1.3 mmHg düşme sağlar.

**Uyku apnesi:** Obezlerde hipertansiyona katkıda bulunan faktörlerden birisi de obstruktif apnedir. Uyku apnesi sonucu gelişen sempatik aktivite artışı ve hipoksemiye ikincil endotelin salınımı sonucu KB yükselebilir.

**Fiziksel İnaktivite:** Sedanter yaşam tarzı kan basıncı yükselmesine katkıda bulunur. Düzenli aerobik egzersiz, endotel bağımlı vazodilatasyonu düzelterek kan basıncının düşürülmesine yardımcı olur.

**Alkol tüketimi:** Aşırı alkol alımı kan basıncını yükseltir ve arteriyel stiffnessı artırır. Aşırı alkol alımı kardiyak atım hacmini ve kalp hızını artırır, sempatik sinir sistemi aktivitesinde artışa neden olur.

**Sigara:** Sigara içimi, nikotin etkisiyle adrenerjik sinir uçlarından norepinefrin salınımını uyararak kan basıncını yükseltir. Ek olarak, KB yükseltici etkisinden bağımsız olarak ani ve belirgin bir şekilde radyal arter kompliyansını azaltır.

## 2.4. KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ

Kan basıncının tayininde en çok kullanılan geleneksel metod, üst ekstremiteden sfigmomanometri yoluyla ölçülen brakial arter kan basıncıdır. Periferik KB olarak da tanımlanan bu basınç esas olarak kardiyak debi ve periferik vasküler rezistans tarafından belirlenir. Bu ölçümün santral dolaşımdaki basıncın doğru bir yansıması olduğu kabul edilir (10). Yapılan çalışmalarda brakial KB parametrelerinin (sistolik KB, diyastolik KB, nabız basıncı) kardiyovasküler yapısal hasar, morbidite ve mortalitenin güçlü prediktörleri olduğu gösterilmiştir (10).

Muayenehanede kan basıncı ölçümü için genellikle sfigmomanometrik tansiyon aleti kullanılır. Hastanın sessiz bir odada ayakları yere basar pozisyonda en az 5 dakika oturması sağlanmalıdır. Kan basıncı ölçümünden yaklaşık yarım saat önce sigara, kafein ya da alkol alınmaması gereklidir. Hastanın pozisyonu ne olursa olsun manşon kalp düzeyinde olmalıdır. Manşon bağlantı yeri brakial arter üzerine yerleştirilmeli ve alt kenarı antekubital fossanın 2,5 cm üzerinde olmalıdır. Steteskop manşona değdirilmeden brakial arter üzerine yerleştirilerek ve radyal arter nabız palpe edilip, manşon radyal nabızın kaybolduğu değerden 20 mmHg üzerine kadar şişirilir. Manşonun havası yaklaşık saniyede 2-3 mmHg düşürülerek Korotkoff sesleri takip edilir. Korotkof 1 (sesin ilk duyulmaya başladığı) sistolik kan basıncı, korotkof 5 (sesin kaybolduğu) diyastolik kan basıncı olarak kabul edilmelidir. İlk muayene ziyaretinde, periferik damar hastalığına bağlı olası farklılıklar saptamak için kan basıncı iki koldan ölçülmelidir. Bu durumda, referans olarak en yüksek değer alınmalıdır.

## 2.5. SANTRAL KAN BASINCI

KB ölçüm teknikleri hızla gelişmekte olup, bu alandaki bilgi birikimimiz her geçen gün artmaktadır (35). Non-invaziv ölçüm tekniklerinin (sfigmomanometre, ambulatuvar KB, otomatik KB ölçüm cihazları, vb.) güvenilirliklerine dair bulgular sunan pek çok araştırmanın yanı sıra, son yıllarda özellikle santral aortik basıncın önemini ortaya koyan çalışma sayısı da artmaktadır (10,36). Bazı araştırmacılar santral KB'nin kardiyovasküler riski öngörmeye, periferik KB'den üstün olduğunu bildirmektedir (37). Çıkan aort KB'den elde edilen bu

veriler, KAH varlığı ve yaygınlığının yanı sıra, anjiyoplasti sonrası yeniden darlık riski ile de ilişkili bulunmuştur. KB ölçümünün kateter yardımıyla doğrudan arterden yapılması altın standarttır. Ancak, bu invaziv yöntemin KB ölçümü için rutin kullanımı mümkün değildir. Bu nedenle, invaziv olmayan yöntemler kullanılmaktadır ve bunun için altın standart yöntem civalı sfigmomanometre ölçümleridir (21).

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2003'de yayınladığı arteriyel HT yönetimi kılavuzunda iki önemli yeni öneri bulunmaktaydı. Birincisi hipertansif hastalardaki total kardiyovasküler riskin belirlenmesi, ikincisi subklinik organ hasarına göre bu hastaların riskinin kantifiye edilmesi idi (21). Bu kılavuzda Santral KB'nin kalp ve beyin üzerindeki basıncı gösterdiği ve koldan ölçülen basınçtan farklı olabildiği belirtilmiştir. Ayrıca santral basıncın özel gruplarda öngördürücü değerinin daha yüksek olabildiği ve antihipertansif tedavilerden farklı şekilde etkilenebildiği belirtilmiştir. Bu kılavuzun yayınlanmasının ardından, santral KB'nin patofizyolojik önemine yönelik yeni çalışmalar yapılmış ve ek bilgiler eklenmiştir. Bu çalışmalar sonucunda yerini tutan periferik KB'ndan bağımsız olarak, santral KB'nin öngördürücü değerinin olduğu vurgulanmıştır. Daha da önemlisi bu geniş kapsamlı çalışmalar santral hemodinamiklerin zahmete değer bir tedavi hedefi olduğunu göstermiştir (21).

Santral basınçlar (aortik ve karotid) kardiyovasküler hastalıkların patogenezinin açıklanmasında, periferik basınçlara göre patofizyolojik olarak daha uygundur. Aortik sistolik basınç, sol ventrikülün sistol sırasında karşılaştığı basınçtır (ard yük) ve aortik diyastolik basınç koroner perfuzyonun önemli bir belirleyicisidir. Aorta ve karotis arter gibi büyük elastik arterlerdeki artmış basınçlar, yaşlanma ve hipertansiyonla hızlanan dejeneratif değişikliklerin oluşmasında anahtar bir rol oynamaktadır. Buna zıt olarak brakial arter ve radial arter gibi muskuler arterler bu değişikliklerden daha az etkilenmektedir.

Sol ventrikülden kaynaklanan basınç dalgası arteriyel ağaç boyunca distale doğru iletilir ve çok sayıdaki periferik bölgeden geri yansır. Bu yansımanın nedeni küçük muskuler arterler ve arteriyollerden oluşan rezistansı yüksek arterlerdir. Büyük arterler sağlıklı ve kompliyansı iyi ise, yansıyan dalga diyastol boyunca, olayın başlangıç yeri olan proksimal aortada ilk dalgaya eklenir ve diyastolik kan basıncını büyütür. Böylece koroner perfuzyonu da artırır. Ancak büyük arterler sert ve kompliyansı azalmış ise nabız dalga hızı artar, ilk dalga ve yansıyan dalganın iletimi hızlanır ve sonuçta bu iki dalganın birleşmesi diyastol yerine daha erken bir şekilde sistolde gerçekleşir. Bu yüzden aortik sistolik basıncı, diyastolik

basınçtan daha fazla artırır. Sonuçta sol ventrikül ardyükü artar ve normal ventriküler relaksasyon ve koroner perfüzyon bozulur. Dalgaların birleşme zamanının değişmesinden ayrı olarak, santral basınç ve yansıyan dalganın miktarındaki değişiklikler, ilk dalga ile yansıyan dalga oranındaki değişikliklerden kaynaklanabilir. Bu oran da sırasıyla periferik dolaşımdaki vazokonstrüksiyon ve vazodilatasyon dengesine bağlıdır.

Brakiyal ve santral aortik basınç arasındaki ilişkideki önemli bir nokta da basınç dalga büyümesidir. Tipik olarak diyastolik ve ortalama basınçlar, arteryel ağaçta küçük değişikliklerle ilerler. Bununla birlikte sistolik KB aortadan perifere ilerlerken artış gösterir (31).

Santral ve periferik basınçların pulsatil komponenti (sistolik KB ve nabız basıncı) önemli ölçüde değişkenlik gösterir. Genel olarak brakiyal sistolik ve nabız basıncı, genç insanlardaki distal damar yatağına iletim sırasındaki belirgin büyüme nedeniyle, santral sistolik ve nabız basıncına göre daha yüksek saptanma eğilimindedir. Santral ve brakiyal KB arasındaki bu önemli değişiklikler yaşlı insanlarda, taşikardi durumunda, egzersizde, vazoaaktif ilaç kullanımında ve sistolik kalp yetersizliğinde de benzer şekilde izlenir (31).

Güçlü kalp çalışması ve konu ile ilgili yapılan diğer yeni çalışmalar göstermektedir ki periferik nabız basıncı arteryel sertliğin basit bir göstergesidir ve diğer bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler mortalite öngördürücüsüdür. Bununla birlikte aynı çalışmanın beş yıllık hasta takibinde saptanan bir diğer sonuç, non-invaziv yöntemle belirlenen santral nabız basıncı, yeni başlayan kardiyovasküler hastalığı eş zamanlı ölçülen brakiyal nabız basıncından daha iyi öngörmektedir. Bu sonucun olası sebebi ise santral basıncın, sol ventrikül önündeki vasküler ardyükü daha hızlı artırmasıdır. Santral nabız basıncının bu öngördürücü değeri, subklinik ateroskleroz dikkate alındığında daha değerlidir. Santral basınçlar ve dalga yansımaları, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda da, kardiyovasküler mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsüdür. Koroner arter hastalığı olan hastalarda da dalga yansımaları ve büyütme basınçları, tekrarlayan akut koroner olayların ve ölümün güçlü ve bağımsız birer öngördürücüsüdür. Çıkan aorta basınç dalga formu ve pulsatiliyeti, anjiyoplasti sonrası yeniden daralmanın güçlü bir öngördürücüsüdür. Ayrıca artmış arteryel dalga yansımaları ve büyütme basınçları, perkütan koroner girişim sonrası kısa ve uzun dönem kardiyovasküler olaylarla ilişkilidir. CAFE (10) çalışmasında belirlenen bir diğer sonuç, radyal arter aplanasyon (düzleştirme) tonometrisi ile non-invaziv olarak belirlenen santral nabız basıncı, hipertansiyon tedavisi altındaki hastalarda, olumsuz son

noktaların bağımsız bir öngördürücüsüdür. Ancak belirtilmelidir ki, özel santral basınç komponentleri ve indeksleri ile ilgili bu kanıtlar, diğer ilişkili parametrelere uygulanamazlar ve kanıtı olmayan parametreler benzer amaçlarla kullanılmamalıdır. Bu konuda daha geniş populasyonlarda ve diğer hastalıklarda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

ASCOT (17) çalışmasının bir alt grup çalışması olan CAFE (10) çalışmasına 2199 hipertansif hasta dahil edilmiştir. Hastalar amlodipin bazlı kombinasyon tedavisi ve atenolol bazlı kombinasyon tedavisi olarak iki gruba ayrılmış ve ortalama dört yıl takip edilmiştir. Sonuçta her iki grupta brakial kan basıncında benzer düşüş saptanmasına karşın (delta 0.7 mmHg; 95% CI, -0.4 to 1.7; P=0.2) santral basınçlarda amlodipin bazlı tedavi grubunda daha fazla düşüş görüldü (delta 4.3 mmHg; 95% CI, 2.1 to 3.9; p<0.0001). ASCOT çalışmasında, brakial kan basıncında görülen benzer düşüşe rağmen, primer sonlanım noktalarında amlodipin bazlı tedavi grubu lehine olan azalma, CAFE çalışmasında saptanan santral basınçlardaki bu farklı etkiye bağlanmıştır.

Kayrak ve ark. (35) KAH olanlarda brakial sistolik ve diyastolik KB değerlerinin, çıkan aortadan alınan ölçümlerden sırasıyla  $-3.1 \pm 10$  mmHg ve  $+3.0 \pm 7.1$  mmHg farklılık gösterdiğini bildirmişlerdir (p=0.001).

McEniery ve ark. (13) sağlıklı bireylerde (HT, DM, böbrek fonksiyon bozukluğu veya KAH olmayan) yaşla beraber temel olarak santral sistolik KB'de artma ve santral diyastolik KB'de ise azalma olduğunu belirlemişlerdir. Ochiai ve ark. (14) ise hastanede yatan 34 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada, 50 yaş üzerindeki hastalarda, 50 yaş ve altındakilere oranla intraarteriyel ve oskultatuvar yöntemlerle ölçülen sistolik KB değerleri arasındaki farkın anlamlı olduğunu, diyastolik KB değerleri arasındaki farkın ise anlamlı olmadığını belirtmişlerdir.

Araghi ve ark.(15) 54 yetişkin yoğun bakım hastasında intraarteriyel KB değerlerini, noninvaziv yöntemle (osilometrik olarak monitörle ve aneroid sfigmomanometreyle) ölçülen değerlerle karşılaştırmışlardır. Aneroid sfigmomanometrenin, intraarteriyel ölçüme göre KB'yi 4 mmHg daha fazla ölçtüğünü (p=0.0001) ve bu farkın VKİ'nin  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olduğu grupta daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir.

Diyabetin KB ölçümleri üzerine etkisi ilk kez Vervoort ve ark. (16) tarafından araştırılmıştır. Söz konusu çalışmada, normoalbuminurik tip 1 diyabetli 51 hastanın ve sağlıklı

kontrol grubunun (42 kişi) intraarteriyel, sfigomanometre ve osilometrik yöntemlerle ölçülen KB değerleri karşılaştırılmış, hasta ve kontrol gruplarının intraarteriyel ve sfigomanometreyle ölçülen KB değerleri arasında farklılaşma gözlenmemiştir. Ancak, anılan çalışmadaki hastalar normotansifti.

## 2.6. ARTERİYEL STİFFNESS

Biyofizikte elastisite teorisi bir cisime uygulanan kuvvet ve meydana getirdiği deformasyonla ilgilenir (38,39). Birim alana düşen kuvvete 'stres' denir. Meydana gelen deformasyonun orijinal haline oranına ise 'strain' adı verilir. Strain-stres ilişkisinin eğrisi elastik modulus olarak adlandırılır. Bir cisim, kuvvet onu hareket ettirmeden uygulandığında oluşan deformasyon sonrası eski halini alabiliyorsa 'elastik'tir. Pek çok madde elastik bir katı ve visköz sıvıya uyan özellikler gösterir. Bu maddelerde oluşan deformasyon stresin büyüklüğüne ve oranına göre değişir. Bu maddeler 'viskoelastik' olarak adlandırılır ve arter duvarı işte bu büyük sınıfa dahildir.

Arteriyel damarların biyolojisinde mekanik stres basınç olarak, strain ise çapta (hacimde) meydana gelen değişiklik olarak temsil edilir. Aralarındaki ilişki doğrusal olmadığı için, verilen basınçtaki eğrinin eğimi elastisite veya tam tersi stiffness'ı yansıtır. Elastisite ve stiffness her ikisi de kalitatif terimlerdir. Kantitatif karşılıkları 'kompliyans ve distensibilite' dir. Arteriyel stiffness damar duvarının visko-elastik özelliklerini tanımlamak için en sık kullanılan terimdir.

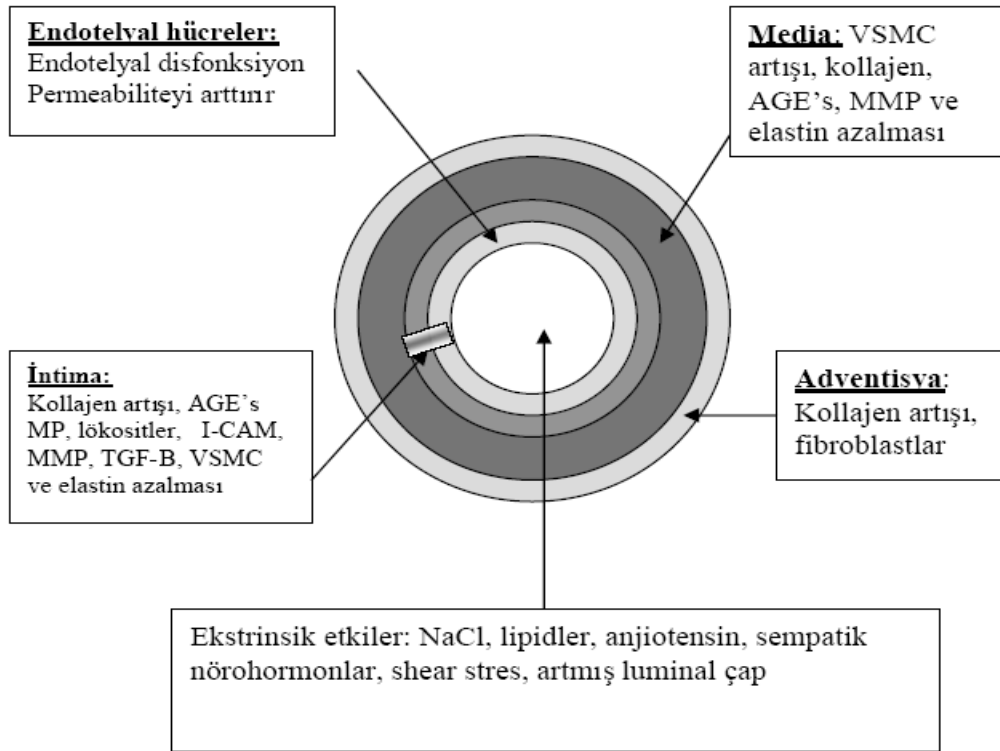
Arteriyel stiffness; sigara içimi, hiperkolesterolemi, DM, HT gibi bilinen aterosklerotik risk faktorlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelir (40,41). Artmış aortik stiffness veya azalmış distensibilite; damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun göstergesidir (42,43). Yaşlanma ve kan basıncının damar üzerine etkileri elimine edildikten sonra artmış arteriyel stiffness; serebrovasküler (44), periferik damar (45) ve koroner arter (46) aterosklerozunun göstergesidir. Genellikle, arteriyel stiffness olarak kullanılan bu terim yerine arteriyel kompliyans, distensibilite ya da elastisitede azalma terimleri de kullanılabilir. Bu terimler, sinonim olmamasına rağmen, sıklıkla birbirinin yerine kullanılabilir. Arteriyel stiffness aynı zamanda yaşlanma ve metabolik bozukluklarla da ilişkilidir. Arteriyel stiffness'ın artması kronik renal yetmezlik, ateroskleroz, DM gibi birçok hastalığın ve yaşlanma sürecinin sonucudur (40,41). Arteriyel stiffness, total mortalitenin bir göstergesi olmanın yanısıra; renal hastalık, stroke, demans, kalp yetmezliği ve miyokard



infarktüsü gibi vasküler hastalıklar için de belirleyici öneme sahiptir (41,46). Son zamanlarda Safar ve ark. (39) arteriyel stiffness'ın stresle ve istirahatte olan enerji tüketimine, yalnızca katkıda bulunmakla kalmayıp, aynı zamanda yaşlılarda ortostatik hipotansiyon ve daha fazla nefes darlığı oluşumuna katkıda bulunduğunu rapor etmişlerdir.

### 2.6.1. Arteriyel Stiffness'ın Mekanizmaları

Arteriyel stiffness, damar duvarındaki hücresel ve yapısal elementlerdeki değişikliklerin, dinamik ve karmaşık etkileşimi ile gelişir (22). Bu damarsal değişiklikler glukoz regülasyonu, tuz ve hormonlar gibi ekstrinsik faktörlerden olduğu kadar, hemodinamik güçler tarafından da etkilenirler (47). Stiffness damar ağacının her yerinde aynı değildir, periferik damarlardan daha çok santral damarlarda meydana gelir (48-49).



**Şekil 2.** Arteriyel stiffness oluşum mekanizmaları (AGE: İleri glutasyon son ürünleri, I-CAM: Hücre içi adezyon molekülü, MMP: Matriks metaloproteazlar, TGF-B: Transforme edici büyüme faktörü-B, VSMC: Damar düz kas hücresi).

### **2.6.2. Arteriyel Stiffness-Ateroskleroz İlişkisi**

Büyük arter sertliği ile ateroskleroz arasında kompleks olmakla beraber açık bir ilişki vardır. Arteriyel sertleşme ve ateroskleroz genelde beraber bulunur ve bazı çalışmalar aterosklerotik yük ile aort sertliği arasında korelasyon tanımlamıştır. Hepsinin ötesinde arter sertliği ilerideki kardiyovasküler ve koroner olaylar hakkında yol göstericidir. Arter sertliği ve ateroskleroz her ne kadar ikisi de ortak risk faktörlerini (HT, sigara gibi) paylaşıyorlar da patolojik ve klinik olarak ateroskleroz ve arteriyosklerozu farklı başlıklar altında değerlendirmek gerekir. Büyük arterlerin sertliği kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna farklı mekanizmalarla katkıda bulunur (50,51). Aort stiff hale geldikçe, tamponlama mekanizmasının azalmasına ve periferden yansıyan basınç dalgalarının daha hızlı dönmesi sonucu sistolik basıncın artmasına bağlı olarak nabız basıncı yükselir. Bu sistolik basınç artışı sol ventrikül hipertrofisini tetikler ve ventriküler sertleşme diyastolik disfonksiyon ve kalp yetersizliğine sebep olur (51). Eşlik eden diyastolik basınç düşüşü koroner kan akımını azaltır, durumu iyice kötüleştirir ve iskemiye yol açar. Artmış nabız basıncı karotis gibi diğer arterlere de iletilir, duvar stresini azaltmak için remodelling başlar ve intima-media kalınlığı artmaya başlar. Arter sertleşmesi aynı zamanda arteriyel duvardaki dairesel stresi ve elastik liflerin yorgunluk kırılmasını artırır, damarın iyice sertleşmesine ve bir kısır döngüye sebep olur.

### **2.6.3. Arteriyel Stiffness'ın Endotel Fonksiyonları Üzerine Etkisi**

Endotel, damar yatağını döşeyen tek sıralı hücre tabakasıdır. Kardiyovasküler hemostazda önemli rol oynar. Bu hücreler NO ve endotelin-1'i de içeren bir takım vazodilatör maddeler salgırlar. Potent bir vazodilatör olmasının yanısıra NO'nin önemli anti-aterosklerotik etkileri vardır, trombosit kümelenmesinin, adezyon molekül ekspresyonunun ve düz kas hücre proliferasyonunun inhibe edilmesi bunlardan bazılarıdır. Bir takım farmakolojik ve kimyasal uyarıların NO üretimini düzenlemesine rağmen shear stress in vivo olarak en önemli fizyolojik uyarandır. Arterler stiff hale geldikçe ortalama shear stress artabilir fakat shear stress oranı düşer (56), böylece endoteliyal NO üretimi azalır, ateroskleroz oluşumunda bir başlangıç anahtarıdır. Gerçekte karotislerdeki aterosklerotik plaklarının belirgin olarak düşük shear stress oranı olan bölgelerde yerleştiği bilinmektedir (57). NO'nin biyoyararlanımının azaldığı endotel disfonksiyonu da KAH ve hipertansiyonu olanlarda, kardiyovasküler ve koroner olaylar için öngörücüdür (58,59). Azalmış NO üretimi, arteriyel sertliğin ilerlemesine katkıda bulunur. NO sentez blokajının lokal arteriyel stiffness'ta artışa yol açtığı gösterilmiş ve bu da

in vivo olarak endotelial NO'in arteriyel stiffness regülasyonundaki rolü hipotezini desteklemiştir (60,30).

#### 2.6.4. Arteriyel Stiffness-İnflamasyon İlişkisi

Ateroskleroz, giderek inflamatuvar bir durum olarak algılanmaktadır. Gerçekte akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP) seviyelerinin, KAH olan ve komorbid başka bir hastalığı olmayan bireylerde gelecekteki kardiyovasküler olay riskini öngördüğü bilinmektedir (52). Yakın zamanda aşikar aterosklerotik hastalığı veya geleneksel kardiyovasküler risk faktorleri olmayan bireylerde CRP ile büyük arter sertliği arasında ilişki gösterilmiştir (53,54). İlginç olarak deneysel veya hastalığa sekonder akut sistemik inflamasyonlar geri dönüşümlü aortik sertliğe yol açmaktadır (53,55). Tüm bunlar inflamasyonun muhtemelen endotel disfonksiyonuna sekonder arteriyel sertleşmede rolü olduğunu göstermektedir.

**Tablo 3.** Arteriyel Stiffness İndeksleri

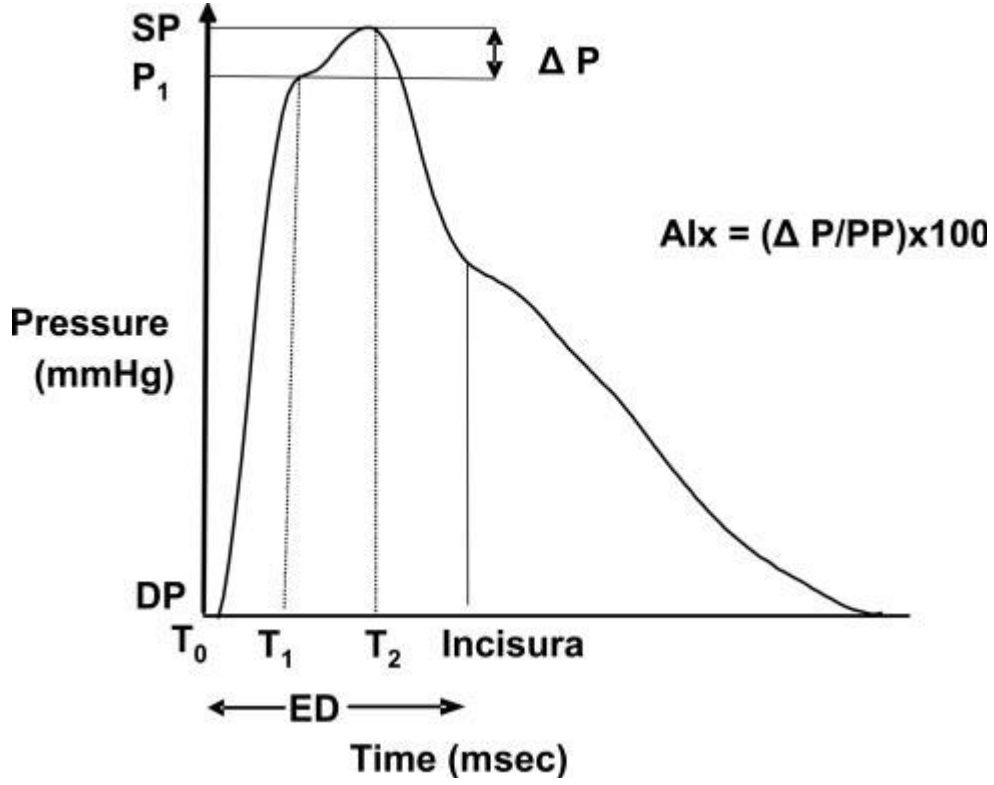
Nabız Dalga Hızı	Arteriyel segment boyunca yayılan nabızın hızı Uzaklık / zaman farkı (cm/s)
Arteriyel Distensibilite	Basınç artışıdaki rölatif çap değişimi $\frac{\text{Çap farkı}}{\text{basınç farkı} \times \text{çap}}$
Arteriyel Kompliyans	Sabit damar uzunluğunda verilen basınçtaki mutlak çap değişimi $\frac{\text{Çap farkı}}{\text{basınç farkı}}$
Elastik Modulus	Duvar materyalinin dahili elastik özellikleri $\frac{\text{Basınç farkı} \times \text{hacim}}{\text{hacim farkı} \times \text{duvar kalınlığı}}$
Augmentasyon indeksi	$\frac{\text{Augmentasyon basıncı}}{\text{nabız basıncı}} \times 100$

#### 2.7. NABIZ DALGA YANSIMALARI VE AUGMENTASYON (BÜYÜTME) İNDEKSİ

Günümüzde aortik basınç ve akım dalgaları ile ilgili yapılan ölçümler, ön nabız dalgası ve yansıyan nabız dalgalarının tanımlanmasıyla, nabız dalgası yansıma karakteristiklerini ve bunların basınç ve akım dalga şekli üzerindeki etkilerinin çalışılmasına

olanak sağlamıştır (61). Kalpten başlayarak periferik giden ve dönen basınç ve akım dalgalarının seyahat zamanı, yansıyan yer mesafesi ile doğru, NDH ile ters orantılıdır. Arteriyel stiffness artışı, ön dalga ve yansıyan dalgaların transmisyona (geçiş) hızlarında artışa ve sonuçta yansıyan dalganın santral aortada daha erken ve daha büyük amplitüd ile belirmesine neden olur. Dalga yansıma karakteristiklerindeki bu değişiklikler santral aortadaki basıncı büyütür ve geç sistoldeki akımı azaltır (61). Arteriyel etkilerden kaynaklanan bu değişiklikler, sistolik KB, nabız basıncı ve sol ventrikül ard yükünün artışına, kardiyak vuru hacminin azalmasına neden olur.

Arteriyel stiffness artışıdaki değişiklikler, santral arterlerdeki sistolik KB ve nabız basıncını iki mekanizma ile yükseltir. Bunlar santral elastik arterlerdeki değişiklikler ve periferik muskuler arterlerdeki değişikliklerdir. Büyük elastik arterlerde damar duvarı ilerleyen yaş ve hipertansiyona bağlı olarak sertleşir ve genişler. Periferik muskuler arterlerde ise damar sertliği göreceli olarak sabittir ve NDH değişiklikleri çok küçüktür. Santral arteriyel basınç dalgasının ön dalga amplitüdü ( $P_i-P_d$ , Şekil 5) sol ventrikül ejeksiyon dalgası tarafından oluşturulur. Bu ön gidiş basınç dalgası, asenden aortik stiffness'a bağlıdır ve dalga yansımalarından etkilenmez. Ayrıca bölgesel arteriyel stiffness'daki artış diyastolik basınçta azalmaya ( $P_d$ ) neden olur. Diyastolik basınç da dalga yansımalarından etkilenmez. Bu mekanizmanın sistolik KB ve nabız basıncında neden olduğu artış ise dalga yansımalarına bağlı olarak meydana gelen sistolik KB ve nabız basıncı artışına nazaran daha düşüktür. Basınç dalgasının geç fazında ölçülen augmentasyon (büyütme) basıncı ( $P_s-P_i$ ) ise vücudun alt bölümünden gelen yansıyan dalga tarafından oluşturulur ve sistol boyunca ön giden basınç dalgasına eklenir. Basınç dalgasında ölçülen bu augmentasyon basıncının, nabız basıncına bölünmesiyle augmentasyon indeksi (AIx) tanımlanır. AIx, arteriyel damar yatağındaki elastik etkilere, ön dalga ve yansıyan dalga hızlarına ve yansıyan yer mesafesine bağlı olarak değişmektedir.

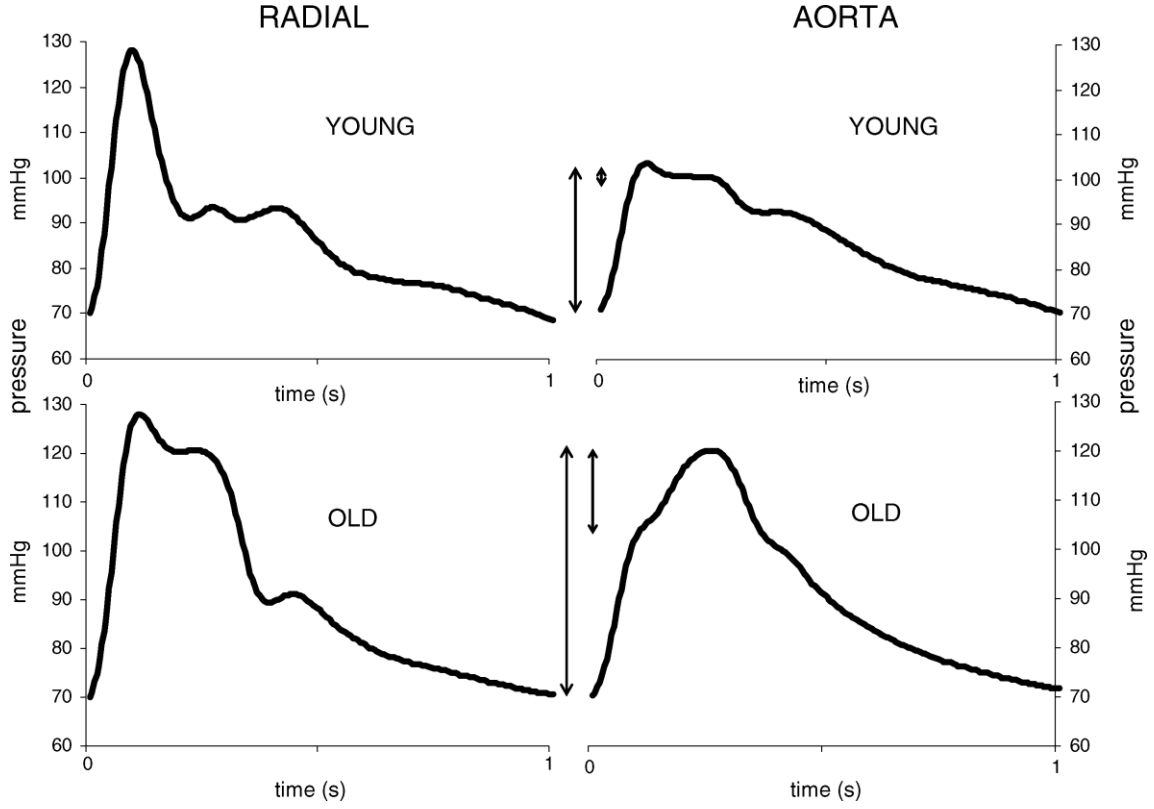


**Şekil 3.** Santral aortik basınç dalgası ve nabız dalga analizi.  $T_0$ : Dalga formunun başlangıç noktası,  $T_1$ : Başlangıç noktasından ilk sistolik peak'e kadar olan süre,  $T_2$ : Başlangıç noktasından ikinci peak'e (sistolik KB) kadar olan süre, ED: Ejeksiyon süresi, SP: Santral aortik sistolik basınç, DP: Santral aortik diyastolik basınç,  $\Delta P$ : Augmentasyon basıncı, Aix: Augmentasyon indeksi.

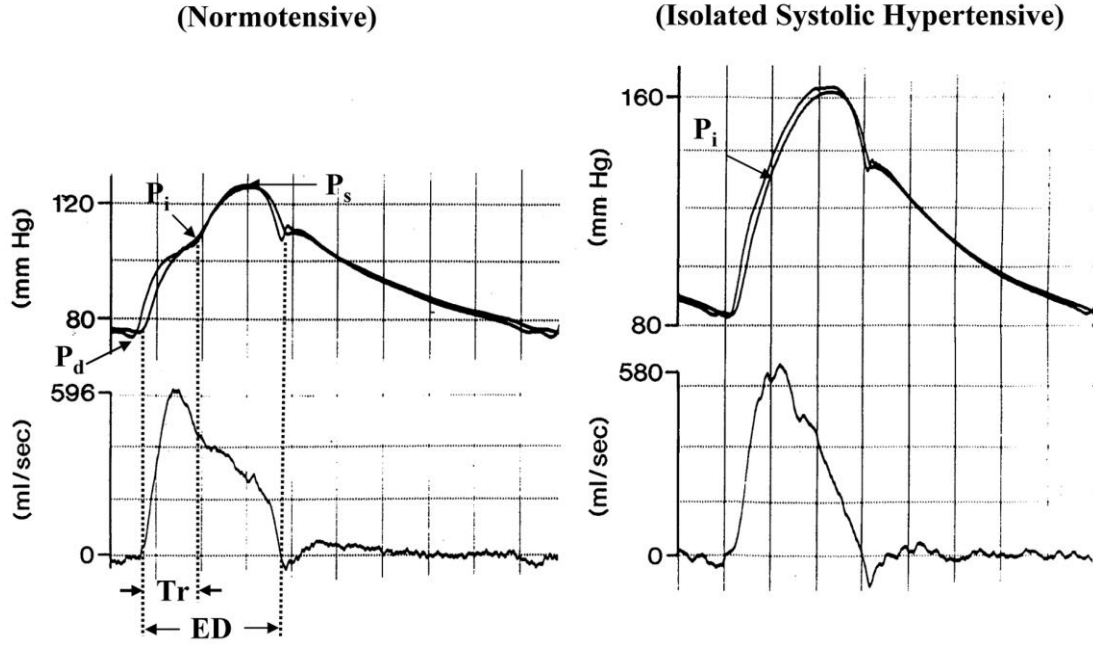
Sistolik KB'da meydana gelen bu büyütme etkisi sol ventrikül kitlesinde, ard yükünde ve myokardiyal oksijen ihtiyacında artışa neden olmaktadır. Diyastolik KB'da meydana gelen düşüş ise koroner perfüzyonda azalmaya ve myokardiyal oksijen sunum / ihtiyaç oranında bozulmaya neden olmaktadır (61).

Hatırlayacağımız gibi periferal bölgelerden geri yansıyan basınç dalgaları tarafından oluşturulan augmentasyon basıncı, aortik sistolik basıncı desteklemekte ve büyütmektedir. Genç erişkinlerde arteriyel sistem kompliyansı iyi olduğundan, NDH düşüktür ve yansıyan dalgaların santral aortaya dönüşü geçirir (62). Bu durumda yansıyan dalganın dönüşü aort kapağın kapanmasına denk gelir ve esas etkisini diyastolde gösterir. Geç sistolü destekleyici etkisi küçüktür ve dalganın başlangıç peak'i, geç sistol basıncından büyüktür. Bu yüzden gençlerde Aix sıfıra yakındır veya yansıyan dalga, ön dalga ile peak sistolik basınçtan sonra

çarpışırsa negatif bir değere sahiptir (şekil 4, sağ üst). İlerleyen yaşla birlikte aortik stiffness ve NDH artar. Yansıyan dalga daha erken döner ve sonuçta basınç artışı geç sistolde meydana gelir. Böylece yaşlı erişkinlerde AIX pozitif hale gelir (şekil 4, sağ alt). AIX'nin maksimum değeri yaklaşık %50'dir ki bu değer dalga yansıması çok yoğun ise, yansıyan dalga dönüşü çok erken olarak gerçekleşirse ve yansıyan dalga ventriküler ejeksiyon tarafından oluşturulan ön dalga ile eş zamanlı olarak çarpışırsa oluşur (62).



**Şekil 4.** Genç (üst) ve ileri yaştaki (alt) iki erişkinden kaydedilen radyal (sol) ve aortik (sağ) basınç dalgaları



**Şekil 5.** Normotansif bir birey (sol) ve izole sistolik HT’u bulunan bir hastadan (sağ) kaydedilen asenden aorta basınç (üst) ve dalga (alt) formları. P<sub>s</sub>: Sistolik basınç, P<sub>d</sub>: Diyastolik basınç, P<sub>i</sub>: Sistolik çentik, P<sub>i</sub>-P<sub>d</sub>: Ön dalga amplitüdü, P<sub>s</sub>-P<sub>i</sub>: Yansıyan dalga amplitüdü (Augmentasyon basıncı), P<sub>s</sub>-P<sub>d</sub>: Nabız basıncı, ED: Ejeksiyon zamanı, Tr: Gidiş zamanı. Augmentasyon indeksi = Augmentasyon basıncı / Nabız basıncı (P<sub>s</sub>-P<sub>i</sub>) / (P<sub>s</sub>-P<sub>d</sub>)

### 2.7.1. Augmentasyon İndeksinin Prognostik Değeri

Günümüze kadar olan kanıtlar göstermektedir ki, AIx kardiyovasküler son noktaları KB’nın önüne geçecek bir şekilde öngörebilir. Santral AIx üzerine farklı antihipertansif ilaçların farklı etkileri olabildiği, yapılan girişimsel çalışmalarda gösterilmiştir. Son yıllarda AIx’nin arteriyel stiffness ve kardiyovasküler risk değerlendirmesine yönelik kullanıldığı çalışmalar artmıştır. Weber ve ark. (63) tarafından yapılan bir çalışmada artmış bir AIx, KAH varlığı ile ilişkili olduğunu saptanmıştır. Saba ve ark. (64) tarafından yapılan bir çalışmada ise santral basınç dalga formunda görülen geç sistolik augmentasyon, artmış sol ventrikül kitle indeksi ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda AIx ile ilişkisi saptanan diğer klinik durumlar arasında karotis intima-media kalınlığı, sistemik vaskülit gibi inflamatuvar hastalıklarda hastalık aktivitesi, tedavi ile sol ventrikül kitle indeksinde düşüş, kardiyovasküler mortalite, koroner stent bulunan hastalarda stent içi restenoz bulunmaktadır.

## **2.7.2. Augmentasyon İndeksi Ölçümünü Etkileyen Faktörler**

AIx ölçümleri çeşitli faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Bunlar arasında kalp hızı, ejeksiyon süresi, NDH, yansıyan dalga yoğunluğu ve ventriküler ejeksiyon formu sayılabilir. Tüm bu diğer faktörler gözden geçirilmeden, risk sınıflaması için tek başına AIx ölçülmesi uygun olmayacaktır. AIx ölçümünü ve değerini etkileyebilecek faktörlere baktığımızda, kalp hızının kardiyak kontraksiyon ve sol ventrikül ejeksiyonunu etkileyerek yansıma zamanını değiştirebileceği gözönünde bulundurulmalıdır. Bu faktörün önüne geçmek için elektrokardiyogramda QT intervali kullanılarak kalp hızı standardize edilebilir. NDH'ı da benzer yollardan AIx'ini etkileyebilir, bunun için de bölünmüş ölçümlerle ayırım yapılabilir ya da aortik veya karotid nabızı üzerinden yansıyan dalganın dönüş zamanı hesaplanabilir.

## **2.8. KAROTİS ARTER HASTALIKLARI**

### **2.8.1. İnmenin Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi**

Amerikada yılda 700 000'den fazla, dünya çapında ise yaklaşık 15 milyon inme olayı gözlenir bu da batı toplumunda ölümlerin 3. önde gelen sebebidir. İskemik inme nedenleri 2 büyük kategoriye ayrılır

- a) Embolik: Arteriyel (karotis, vertebral ve baziler sistem), kardiyak (AF, kapak hastalığı, kardiyak tümörler, sol kalp içi trombüs).
- b) Trombotik: Küçük intreserebral arterlerin stenozu hiperkoagülabilitate durumları veya vaskulite neden inflamatuvar hadiselerden kaynaklanabilir.

### **2.8.2. Karotis ve Vertebral Arter Anatomisi**

Beyin arkus aorta ve dallarından ayrılan karotis ve vertebral arterler aracılığı ile beslenir. Oksipital lob dışında kalan serebral hemisferlerin kan akımını, A. Carotis Interna (ICA) ve dalları sağlarken, infratentoriyel bölgede yer alan beyin sapı ve serebellum ile supratentoriyel yapılardan oksipital lob ile talamusun kan akımını vertebral arter ve dalları sağlar. Supratentoriyal bölgeyi besleyen ICA, A.Carotis Communis'in (CCA) dalıdır. CCA solda doğrudan arkus aorta'nın dalı iken sağda ise trunkus brakiosefalikusun bir dalıdır.



### 2.8.2.1. İnternal Karotis Arter (İKA)

CCA servikal bölgede dal vermeden dördüncü servikal vertebra düzeyine kadar gelir, daha sonra tiroid kıkırdağın üst sınırına yakın bölgede iki dala ayrılır. Bu dallardan biri olan İKA, servikal bölgede dal vermeden yükselir. Kafa tabanında karotis kanalına girer. İntrakraniyal bölgede karotis kanalından çıktıktan sonra orta kafa çukurunda dura mater delerek kavernöz sinusun içine girer. Arter daha sonra subaraknoid bölgeye ulaşır.

**Anterior Serebral Arter (ACA):** Optik kiazmanın lateralinde İKA'dan ayrılarak interhemisferik fissüre ulaşır. Hemisferin medial yüzeyinden korpus kallozumun genusu etrafında seyrederek perikallosal arter olarak devam eder. Her iki anterior serebral arter, interhemisferik bölgede anterior kominikan arter ile bağlanırlar. Böylelikle sağ ve sol karotid sistem arasında önemli bir ilişki sağlanmış olur. ACA'nın sulama alanı, serebral hemisferin medial yüzünde parieto-okspital fissüre kadardır.

**Arteria Serebri Media (MCA):** İKA'nın en kalın dalı olup, onun kafa içi uzantısı gibidir. MCA, frontal ve temporal lob arasında, lateral fissürde ilerler.

### 2.8.2.2. Vertebrabaziller Sistem

Vertebrabaziler sistem dolaşımını A.Subclavia'nın dalı olan vertebral arterler (VA) sağlar. Sağ A.Subclavia, sağ CCA gibi brakiosefalik trunkustan, solda ise doğrudan arcus aorta'dan ayrılır.

**Vertebral Arter (VA):** Vertebral arter A.Subclavia'dan ayrıldıktan sonra 5. ve 6. servikal vertebraların transvers foraminaları içine girerek 1. servikal vertebra kadar yükselir. Atlasın arkasına doğru kıvrım yaparak kranium boşluğuna, foremen magnumdan girer ve medullanın vertebralateralinde seyrederek. Her iki vertebral arter, ponsun anterior yüzünde orta hatta birleşerek basiller arteri oluştururlar.

**Basiller arter (BA):** Ponsun ön yüzünde seyrederek ve ikiye ayrılarak posterior serebral arterleri oluşturur.

**Willis Poligonu:** Beyin kaidesinde sağ ve sol karotis sistemlerin, hem birbirleri ile hem de vertebrabaziller sistemle anastomoz yapması sonucu oluşan poligondur. Bu poligon her iki ACA'nın ACoA ile ve her iki İKA'nın iki PCoA aracılığı ile PCA'ya bağlanması sonucu oluşur.

### **2.8.2.3. External Karotis Arter (ECA)**

Eksternal karotis arter internal karotis artere oranla daha küçüktür ve onun anterior ve medialindedir. Yüz, kafa tası, kafa tası derisi, orofarenks ve meningesleri dört ana dalıyla besler. Bu dallar;

1-Anterior dallar( superior tiroid arter, lingual arter, fasiyal arter, transvers fasiyal arter)

2- Posterior dallar(oksipital ve aurikular)

3- Asendan dallar(asendan farangeal)

4- Terminal dallar (superfisiyal temporal, internal maksiller)

Eksternal karotis arter dalları karotis ve vertebral arter tıkaçıcı hastalıklarında kollateral kan akımını sağlanmasında önemlidirler. En sık kollateral distal anostomoz internal maksiller arterin pyterigopalatın dalları ile oftalmik arterin etmoid dalları arasında olmaktadır. Diğer önemli kollateral bağlantılar ise; fasiyal arterin orbitonasal dalları ile oftalmik arterin orbital dalları arasındadır. Yine superfisiyal temporal arterin anterior dalları ile oftalmik arterin etmoidal dalları arasında ve eksternal karotis arterin farangeal dalları ile vertebral arterin muskuler dalları arasında önemli kollateral bağlantılar bulunmaktadır.

### **2.8.2.4. Arteriyel Anastomotik Bağlantılar**

Bir arterde stenoz veya oklüzyon olması halinde o arterin besleme alanında sabit kan akımı bu bağlantılar yardımı ile sağlanabilir. Ancak bu kollateral dolaşım kişiler arasında çok farklılık gösterir. Üç grup anastomotik bağlantı vardır.

1- İntrakraniyal anastamozlar: Esas olarak Willis poligonunda ve ayrıca kortikal düzeyde, serebellumda superior serebellar arter, AİCA ve PİCA arasında oluşur.

2- Ekstrakraniyal-intrakraniyal anastamozlar: İki gruptur;

a-Eksternal karotis arter dalları ile oftalmik arter dalları arasında.

b-Eksternal karotis arterin menengial ve etmoidal dalları ile serebral arterlerin leptomenengial dalları arasında.

3- Ekstrakraniyal anastamozlar: Servikal bölgede vertebral arter ile eksternal karotis arter arasında.

### **2.8.3. Karotis ve Vertebral Arter Hastalıklarında Tanı:**

#### **A. Öykü ve Fizik Muayene**

Hemisferik semptomlar tek taraflı güçsüzlük , hissizlik, konuşma bozukluğu ve görme alanı defektlerini içerir. Vertebrobaziler semptomlar ataksi gibi serebellar semptomları ya da senkop, disfaji, dizartri, diplopi gibi beyin sapı bulgularını içerebilir.

Amorozis fugaks ekstrakraniyal ICA hastalığı ile ortaya çıkan, ipsilateral gözde geçici monooküler körlüktür. Tek gözde yukarıdan aşağı gölge veya perde inmesi şeklinde tanımlanır. Tüm alanı etkileyebileceği gibi, sadece üst veya alt yarıyı etkileyebilir. Saniyeler veya birkaç dakika sürebilir. Kalıcı belirti olmaksızın aynı şekilde düzelir. Bu ataklar oftalmik arterde kan akımının azalmasına bağlıdır. Hastaların bir bölümü birkaç atak geçirirken, bir bölümü de çok sık ataklar geçirebilir. Bazı hastalarda parlak ışığa maruz kalma sonucu geçici monoküler körlük ortaya çıkabilir. Buna *retinal kladikasyon* adı verilir. Bu ataklar amorozis fugaks'dan biraz farklıdır. Genellikle tam görme kaybı olmaz. Görme bulanıklığı şeklindedir. Tedrici şekilde ortaya çıkıp, tedrici şekilde düzelir. Hemodinamik mekanizma ile oluşur. ICA stenoz veya oklüzyonu sonucu ipsilateral gözde retinal arter basıncı azalmıştır ve retinal arter dolaşımı da sınırdadır. Parlak ışığa maruz kalındığında, artan retinal metabolik aktivite karşılanamadığı için retinal kladikasyon görülür.

Geçici iskemik atak (GİA); kan akımı yetersizliğine bağlı olarak gelişen, akut, fokal serebral veya monooküler disfonksiyona ait kısa süreli semptomlarla karakterize olan klinik bir sendromdur. Genel olarak 24 saatten kısa süren epizodlar GİA olarak kabul edilir. Ancak atakların çoğu 2-15 dakika içinde sonlanır. Birkaç saniyelik epizodların GİA'ya bağlı olma olasılığı azdır. GİA'lar genellikle tekrarlayıcıdır. Tanım gereği kalıcı defisit olmamalıdır. Ama refleks asimetrisi veya ekstansör taban derisi refleksi gibi fonksiyonel olarak önemi olmayan bulgular 24 saatin ötesine taşabilir. GİA sonrası, uzun süren ataklardan sonra daha sık olmak üzere, bazı olgularda BT/MR ile uygun lokalizasyonda serebral infarkt görülmesi klinik GİA tanısını reddetmez.

## B. Görüntüleme Yöntemleri

1. Duplex Ultrason: Karotis arter hastalığı tanısı ve şiddetinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemdir. Yüksek derecede darlıklarda %80'nin üzerinde sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Duplex ultrasonun doğruluğu hafif-orta derece karotis darlığı olan hastalarda daha düşüktür. Duplex ultrason yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip, non invaziv görüntüleme olması nedeniyle ilk uygulanacak yöntem olmalıdır.

Karotis darlığının tanısı esas olarak internal karotis arterdeki pik sistolik hız ve end diyastolik hızlara dayanmaktadır (Tablo 4).

**Tablo 4.** İnternal karotis arter darlıklarının derecelerine göre akım hızları

Darlık derecesi	İKA PSV	Plak	İKA/AKA PSV	İKA EDV
Normal	<125 cm/sn	Yok	<2	<40 cm/sn
<%50	<125 cm/sn	<%50 çap azalması	<2	<40 cm/sn
%50-69	125-230 cm/sn	≥%50 çap azalması	2-4	40-100 cm/sn
≥%70	>230 cm/sn	≥%50 çap azalması	>4	>100 cm/sn
Subtotal darlık	Düşük veya saptanamaz	Görünür	Azalabilir	Azalabilir
Tam darlık	Saptanamaz	Görünür fakat lümen görünmez	Değerlendirilemez	Değerlendirilemez

İKA: İnternal karotis arter; AKA: Ana karotis arter; PSV: Zirve sistolik akım hızı; EDV: Diyastolik akım hızı.

2. Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi: Yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir, intra ve extra kraniyal damar patolojilerini de gösterdiğinden avantajlıdır, dezavantajı maliyeti ve KBY'li hastalarda kullanım sorunudur.

3. MR Anjiyografi: Karotis arterlerin intra ve extra kraniyal damar yapılarının tümünü göstermesi avantajıdır. Dezavantajları; şiddetli stenozların tam oklüzyon tanı alma olasılığı, darlık şiddetinin artefaktlara bağlı olarak fazla tahmin edilmesi, yüksek maliyeti, klostrifobik ve pacemaker'lı hastalara uygulanamıyor olmasıdır.

4. Kontrast Anjiyografi: Karotis aterosklerozun tanısında altın standart dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) ile birlikte kontrast anjiyografiidir. Eş zamanlı olarak subklavyen arter vertebral arter ve intrakraniyal dolaşımın görüntülenmesine olanak sağlar. Anjiyografi kollaterallerin doğru şekilde görüntülenmesini sağlar.

## **2.8.4. Karotis ve Vertebral Arter Hastalıklarında Tedavi**

### **2.8.4.1. Medikal Yaklaşım**

#### **a) Risk Faktörlerinin Modifikasyonu**

Sigaranın bırakılması, kan şekeri regülasyonu, lipid kontrolü, hipertansiyonun kontrolü önerilir.

#### **b) Antiplatelet Tedavi**

Aspirin inmenin ve diğer kardiyovasküler olayların önlenmesi amacıyla üzerinde en çok çalışılmış antiplatelet ajandır ve karotis ateroskleroz olan her hastada başlanmalıdır. On yıllık inme veya Mİ riski %10 ve üzeri olan erkekleri primer koruma amacıyla düşük doz (75-160 mg/gün) aspirin başlanmalıdır. Altmış beş yaş ve üzeri kadınlarda inme ve Mİ'dan primer korunma amacıyla aspirin tedavisi(75-325 mg/gün) başlanmalıdır.

The clopidogrel versus aspirin in patient at risk of ischaemic events (CAPRIE) çalışmasında inme, Mİ ve semptomatik periferik vasküler hastalık öyküsü olan hastalarda klopidogrel tedavisiyle vasküler ölüm, Mİ ve inmeyi kapsayan kombine sonlanım noktasında aspirin tedavisiyle karşılaştırıldığında bir düşüş gösterilmiştir (%5.32, 5.83). Bu çalışma % 8.7 lik bir rölatif risk azalmasını ortaya koymuştur (p:0.043) (65). Henüz klopidogrel inmenin primer önlenmesinde kullanılmasına yönelik bir ortak karar yoktur. Klopidogrel, aspirini tolere edemeyen hastalarda inmenin primer önlenmesine yönelik bir opsiyon olabilir.

Kardiyovasküler hastalığı olan inme hastalarında klopidogrel ve aspirinle dual antiplatelet tedavinin etkinliğini değerlendiren MATCH çalışmasında önemsiz bir etkinlik artışı gösterilmiş, buna karşın hayatı tehdit eden kanama olaylarında belirgin bir artış gözlenmiştir (66).

European stroke prevention study 2 (ESPS2)'de düşük doz aspirin (25 mg günde iki kez) ile birlikte dipiridamolün (200 mg günde iki kez), inmenin ikincil önlenmesinde tek başına aspirin ya da tek başına dipidamole göre daha yararlı olduğu bulunmuştur (67). European/Australian stroke prevention in reversible ischemia trial çalışmasında aspirin ile birlikte verilen uzun salınımlı dipiridamolün tek başına aspirine göre MI, inme, vasküler ölümlerin önlenmesinde daha başarılı olduğu gösterilmiştir.

#### **2.8.4.2. Cerrahi Yaklaşım**

Karotis endarterektomi yüksek dereceli asemptomatik ya da karotis stenozu olan hastalarda inme ya da TİA'nın azaltılması için standart tedavidir. Karotis endarterektominin asemptomatik hastalarda inme gelişimini önlediği büyük randomize çalışmalarda gösterilmiştir. Asymptomatic Carotid Artery Surgery Trial (ACST-1) çalışmasında, asemptomatik hastalarda karotis endarterektominin %3'lük bir periprosedüral inme ve ölüm riski olduğu ve beş yıllık inme gelişme riskini medikal takip edilen hastalara göre belirgin oranda azalttığı (sırasıyla ~%3, ~%12) gösterilmiştir. Karotis endarterektomi için inme ve ölüm oranı %2.8 olarak verilmiştir (81).

ACAS çalışması (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) asemptomatik karotis darlığı olan hastalarda karotis endarterektomi ile medikal tedavi karşılaştırılmış. 5 yıllık inme ve ölüm oranları endarterektomi kolunda medikal tedavi koluna göre anlamlı derecede düşük (sırasıyla %5.1, %11) bulunmuştur (82).

NASCET çalışmasında (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) 2 yıllık inme oranları endarterektomi kolunda medikal tedavi koluna göre anlamlı derecede düşük (sırasıyla %9, %26) bulunmuştur (72,73).

European Carotid Surgery Trial (ECST) çalışmasında 5 yıllık inme oranları endarterektomi kolunda medikal tedavi koluna göre anlamlı derecede düşük (sırasıyla %15.7, %22.2) bulunmuştur (83).

#### **2.8.4.3. Perkutan Karotis Girişimleri**

Karotis atardamar stentlemesi (KAS) KEA'ya göre daha az invaziv bir revaskülarizasyon seçeneğidir. Lokal anestezi altında uygulandığı gibi daha az ağrılı olup sonuçta periferik sinir hasarı riskinden kaçınılmış olur. Cerrahi açısından yüksek riskli hastalar iyice tanımlanmamış olmasına rağmen kardiyopulmoner riski artmış, boyun anatomisi uygun olmayan, KEA sonrası yeniden darlık oluşmuş, önceden boyun diseksiyonu veya radyoterapi geçirmiş, ulaşılması zor olan karotis atardamar darlığı (örn: yüksek seviyede iç karotis veya düşük seviyede ana karotis atardamar lezyonlarında) hastalarda sıklıkla KAS uygulamadığı savunulmaktadır. KAS için optimal pıhtı önler rejiminin hangisi olduğu hâlâ bilinmemektedir.

İşlem sırasında genellikle fraksiyonlanmamış heparin kullanılmaktadır. Aspirin ve klopidoğrelle (veya tiklodipinle) ikili pıhtı önler tedavi önerilmektedir. KAS için yalnız başına aspirini ikili pıhtıönler tedaviyle karşılaştıran iki küçük çaplı, randomize çalışma yalnızca aspirin grubunda yüksek oranlarda stent trombozu ve nörolojik olaylar nedeniyle erkenden sonlandırılmıştır (67,68). İkili antitrombositer tedaviye tahammülsüz olduğu kanıtlanmış hastalarda KAS yerine KEA tercih edilmelidir. Prasugrel veya tikagrelor gibi daha yeni antitrombositer ilaçlar henüz KAS ile ilişkili kullanımları açısından yeterince test edilmemiştir KAS için optimal pıhtıönler rejimin hangisi olduğu hâlâ bilinmemektedir.

KAS ve KEA sonuçlarını karşılaştırırken KEA'ya göre KAS'ın daha yakın zamanda geliştirilmiş olduğu ve endovasküler tekniğin hızla evrimleştiğinin bilinmesi gerekir. Genellikle, var olan kanıtlar KAS sonuçlarında deneyimin önemli bir rol oynadığı düşüncesini desteklemektedir. Belki de işlemin optimal yönetimi ve uygun seçim yarar sağlamaktadır. Bu açıdan birkaç KAS ve KEA çalışmasının karşılaştırması gerekli endovasküler deneyimin yetersizliği ve gözetim koşulları altında KAS hastalarını tedavi etme olasılığı eleştirilere maruz kalmıştır (69). KAS'da uygulayıcı deneyimi önemlidir.

#### **2.8.4.4. Karotis Atardamar Stentlemesi ve Karotis Endarterektominin Karşılaştırılması**

SAPPHIRE çalışmasında (The Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy trial) ölüm ve inme oranları karotis atardamar stentleme kolunda %12.1 karotis endarterektomi kolunda %20.1 bulunmuştur (84,85). Tecrübeli girişimci ve emboli cihaz kullanımı azdır.

CAVATAS çalışmasında (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) ölüm veya inmede endovasküler tedavi ve cerrahi arasında fark yok(sırasıyla %10, %9.9). Stentleme oranı düşük, emboli koruyucu cihaz kullanımı yoktur (86).

SPACE çalışmasında (Stent Protected-Angioplasty versus Carotid Endarterectomy) ölüm veya inmede endovasküler tedavi ile cerrahi arasında fark yok (sırasıyla %6.8, %6.3). Emboli koruyucu cihaz çok az hastada kullanılmıştır (87).

CREST çalışması, birincil son noktasının perioperatif inme, miyokart enfarktüsü veya ölümle birlikte 4. yıla kadar aynı tarafta oluşan inme olduğu çok merkezli, randomize kontrollü çalışmaydı. Çalışma, endovasküler akreditasyon açısından sıkı gereklilikler ve randomizasyon öncesi 1541 hastanın tedavisini içeren bir ön çalışma dönemiyle karakterizeydi. Yavaş katılım nedeniyle başlangıçta semptomatik hastalar için tasarlanmış bu çalışma asemptomatik bireyleri de kapsamak üzere genişletilmiştir. KAS grubunda % 7,2 ve

KEA grubunda % 6,8 oranında birincil son nokta oluşmuştur (risk orantısı [RO] 1,11, %95 GA 0.81–1.51;  $P = 0.51$ ). İşleme ilişkili ölüm, inme veya miyokart enfarktüsü açısından hiçbir farklılık gözlenmemiştir (olay oranları KAS grubunda % 5,2 ve KEA grubunda % 4,5 ( $P = 0.38$ )). KEA ile tedavi edilenlere göre KAS'a randomize edilmiş hastalarda perioperatif dönemde daha fazla sayıda inme (RO, 1.79, %95 GA 1,14–2,82;  $P = 0.01$ ) ve daha az sayıda miyokart enfarktüsü meydana gelmiştir (% 2,3'e karşın % 1,1; % 95 GA 0.26–0.94;  $P = 0.03$ ) İşleme ilişkin önemli inme olayları düşük sıklıkla görülmekte olup iki grup arasında farklılık yoktu (% 0,6'ya karşın % 0.9  $P = 0,52$ ). KAS'a randomize olan hastaların % 0,3 ve KEA ile tedavi edilenlerin % 4,7'sinde kraniyal siniri ilgilendiren inme olayları meydana gelmiştir (RO, 0,07, %95 GA 0,02–0,18;  $P = 0.0001$ ). Dördüncü yıllarda işlem sonrası dönemde aynı tarafta inme oranları arasında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir (RO 0,94, % 95 GA 0,50–1,76;  $P = 0,85$ ) (88).

On üç randomize çalışmayla birlikte yukarıda belirtilen ve % 80'inin semptomatik olduğu 7484 hastayı kapsayan bir metaanaliz gerçekleştirilmiştir. KEA ile karşılaştırıldığında KAS, her hangi bir tipte inme olayında artış (göreceli risk: GR 1.45; %95 GA 1,06-1,99), perioperatif miyokart enfarktüsünde azalma (GR 0,43; % 95 GA 0,26–0,71) ve ölüm oranlarında önemsiz artışla (GR 1,40; % 95 GA 0,85–2,33) ilişkilendirilmiştir (89).



Tablo 5: ESC 2012 Periferik atardamar hastalıklarının tanı ve tedavi kılavuzunda asemptomatik karotis atardamarı tedavisine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>
Karotis darlığı % ≥60 olan asemptomatik hastaların hepsi uzun süreli antitrombositler tedavi almalıdır.	I	B
Karotis darlığı olan asemptomatik hastaların hepsi uzun süre statin tedavisi almalıdır.	I	C
Karotis darlığı % 60'dan fazla olan asemptomatik hastalarda cerrahi ekip tarafından uygulanan işlemler için perioperatif inme ve ölüm oranları % 3'den düşük ve hastanın yaşam beklentisi 5 yıldan uzun olduğu takdirde KEA düşünölmelidir	IIa	A
Hasta yoğunluğu yüksek, ölüm veya inme oranının % 3'den düşük olduğu belgelenmiş merkezlerde karotis revaskülarizasyon gerekliliği olan asemptomatik hastalar için KEA'ya seçenek olarak KAS düşünölebilir.	IIb	B

Tablo 6: ESC 2012 Periferik atardamar hastalıklarının tanı ve tedavi kılavuzunda semptomatik karotis atardamarı tedavisine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>
Semptomatik karotis darlığı olan hastaların hepsi uzun süreli antitrombotik tedavi almalıdır.	I	A
Semptomatik karotis darlığı olan hastaların hepsi uzun süre statin tedavisi almalıdır.	I	B
İç karotis atardamarı darlığı % 70-99 olan semptomatik hastalarda yinelenen inme olaylarının önlenmesi için KEA önerilmektedir.	I	A
İç karotis atardamarı darlığı % 50-69 olan semptomatik hastalarda, hastaya özgü etmenlere bağlı olarak yinelenen inme olaylarının önlenmesi için KEA düşünülmelidir.	IIa	A
Revaskülarizasyon gerekliliği olan semptomatik hastalarda revaskülarizasyon mümkün olduğu kadar en kısa sürede, en iyisi belirtiler ortaya çıktıktan sonraki 2 hafta içinde gerçekleştirilmelidir.	I	B
Cerrahi riski yüksek, revaskülarizasyon gereken semptomatik hastalarda KEA'ya alternatif olarak KAS düşünülmelidir.	IIa	B
Hasta yoğunluğu yüksek, ölüm veya inme oranının % 6'dan düşük olduğu belgelenmiş merkezlerde karotis revaskülarizasyona gerek duyan semptomatik hastalar için KEA'ya alternatif olarak KAS düşünülebilir.	IIb	B

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tüm hastaların karotis anjiyografi kayıtları TOSHIBA Infinix-i INFX-8000V model anjiyografi (Japan; 2010) cihazı ile yapıldı. Çalışmamız 2013 Ekim ve 2014 Şubat ayları arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'ne iskemik SVO tanısı olup non invaziv testlerle internal karotis arterde %70'in üzerinde darlığı bulunan ve karotis anjiyografisi yapılan hastalarda karotis stent öncesi ve sonrası, sistolik kan basınçları, nabız basınçları, augmentasyon basınçları, augmentasyon indeksleri, demografik özellikleri prospektif olarak dosya kayıtları alınarak gerçekleştirildi.

Çalışma protokolü için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı.

#### **Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri;**

- 1-18 yaş ve üstündeki hastalar
- 2- İskemik SVO öyküsü olup, karotis darlığı nedeniyle karotis stenti uygulanan hastalar
- 3-Araştırmaya katılmaya onay veren hastalardır

#### **Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri;**

- 1-Orta veya ileri kapak darlığı olan hastalar
- 2-Orta veya ileri kapak yetersizliği olan hastalar
- 3-Kardiyomyopati tanısı konmuş hastalar
- 4-Atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, diğer taşiaritmi ve bradiaritmileri mevcut hastalar
- 5-Elektrokardiyografik dal bloğu gelişmiş hastalar
- 6-Erken dönem myokard enfarktüsü veya kararsız angina pektorisli hastalar
- 7-Konjenital kalp hastalığı olan hastalar
- 8-Semptomatik kalp yetmezliği bulunan hastalar
- 9-Aortu tutan sistemik hastalıklar (Marfan, Ehler Danlos, Takayasu gibi)

10-Aort anevrizması olan hastalar

11-Karotis darlığı % 50'nin altında olan hastalar

12-Karotis darlığı %100 olan hastalar

13-Angiyografi için kontrendikasyonu olan hastalar

### **3.1. Araştırmanın Etik Yönü**

02/10/2013 tarihinde Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan etik açıdan onay alındı. Etik kurul sayı no: 16214662.050.01.04/38

### **3.2. İstatistiksel Analiz**

Çalışmadan elde edilen bulguların istatistiksel analizi için SPSS 17.0 programı kullanıldı (SPSS Inc., Chicago, IL). Çalışmadan elde edilen sayısal veriler ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (min-max), kategorik veriler ise sayı ve yüzdelik oran olarak belirtildi.

Erkek ve bayanların ayrı gruplar halinde yaş, boy, kilo, BMI, TK, LDL, HDL, TG ve ICA yüzdelik değeri ortalama, SS, min, max, median ve mode değerleri normal dağılım gösterdiği için Independent Samples Test kullanıldı.

Hastaların işlem öncesi ve sonrası kalp hızı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, augmentasyon basıncı, augmentasyon indeksi, nabız basıncı, ölçümleri normal dağılım gösterdiğinden parametrik test olarak Paired Samples t-Test kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda  $p < 0,05$  düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaşı 48 ile 90 arasında değişmekte olup, ortalama yaşı  $70.5 \pm 8.6$  idi. Olguların 11 (%35,5)'i kadın ve 20 (%64,5)'si erkekti. Komorbid hastalıklardan, 14 hastada Diabetes Mellitus, 8 hastada KAH mevcuttu. Dokuz hasta sigara kullanmaktaydı. Tüm hastaların iskemik inme tanısı mevcuttu. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların demografik verileri

Parametre	Değer	
Yaş, yıl	$70.5 \pm 8.6$	
Boy, cm	$166.8 \pm 5.0$	
Kilo, kg	$73.3 \pm 7.8$	
BMI, $\text{kg/m}^2$	$26.3 \pm 2.7$	
Total Kolesterol, mg/dl	$193.3 \pm 56.7$	
LDL, mg/dl	$127.4 \pm 46.3$	
HDL, mg/dl	$43.4 \pm 16.2$	
TG, mg/dl	$183.1 \pm 1186$	
ICA yüzdesi, %	$86.8 \pm 9.9$	
Cinsiyet (Sayı,%)	Erkek	20 (%64.5)
	Kadın	11 (%35.5)
Diabetes Mellitus (Sayı,%)	14 (%45.2)	
Hipertansiyon (Sayı,%)	27 (87.1)	
Sigara Kullanımı (Sayı,%)	9 (%29.0)	
Koroner Arter Hastalığı (Sayı,%)	8 (%25.8)	
Sağ İnternal Karotis Arter Darlığı (Sayı,%)	15 (48.4)	
Sol İnternal Karotis Arter Darlığı (Sayı,%)	16 (51.6)	

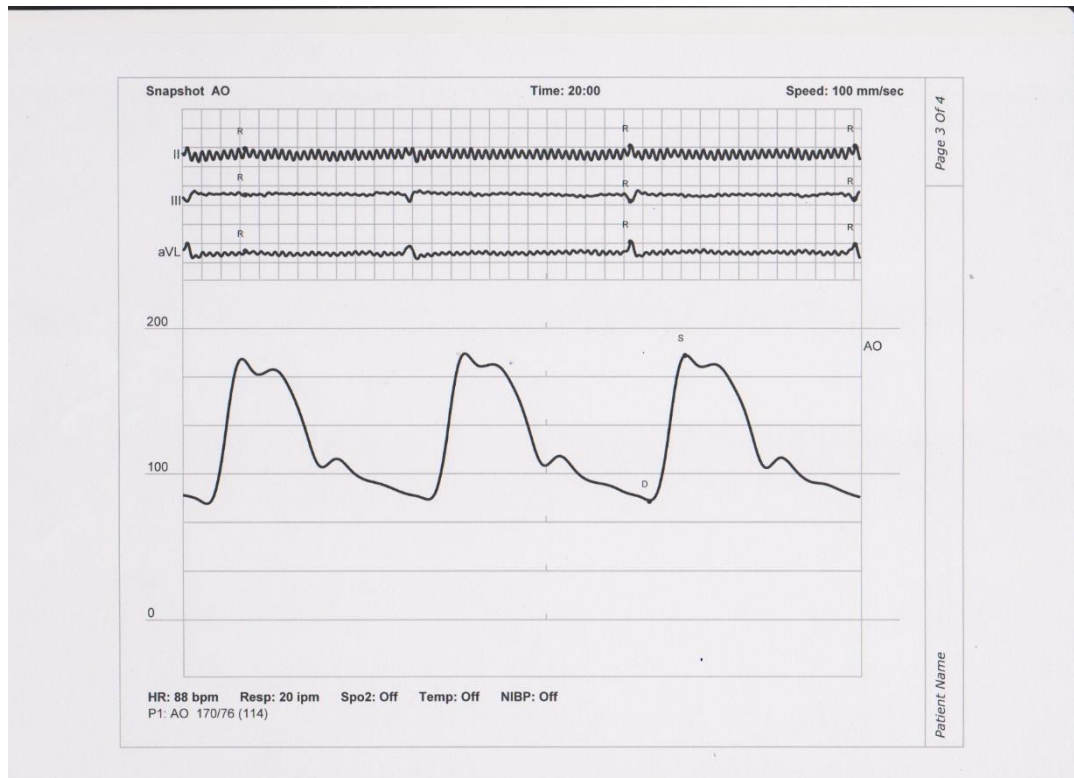
Hasta verilerini kadın erkek olarak 2 gruba ayırdığımızda erkeklerin yaş ortalaması 66.9±9.4, kadınların yaş ortalaması 72.5±7.7 idi. Bakılan diğer parametreler birbirine yakındı (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta parametrelerinin kadın ve erkeklere göre dağılımı

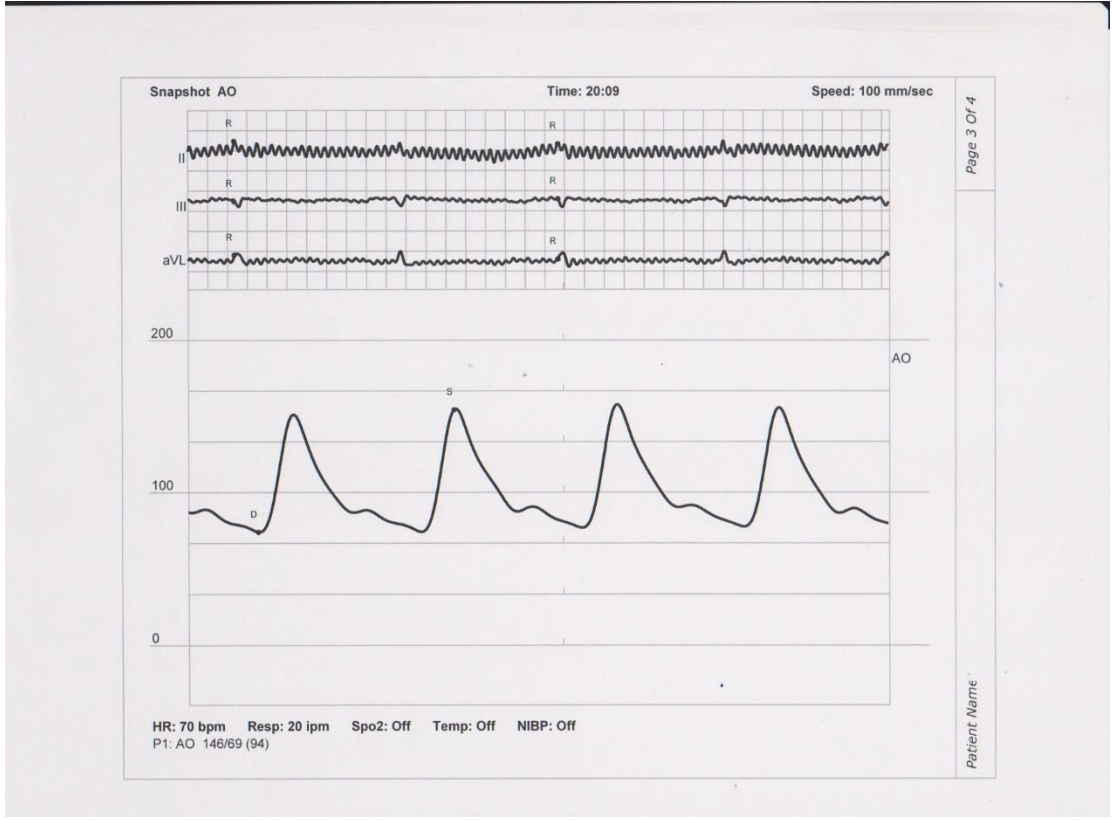
	Kadın	Erkek
Yas, yıl	66.9±9.4	72.5±7.7
Boy, cm	163.2±2.6	168.8±4.9
Kilo, kg	73.8±7.8	73.1±8.0
BMI, kg/m <sup>2</sup>	27.6±3.0	25.5±2.3
Total kolesterol, mg/dl	222.2±49.0	177±55.4
LDL, mg/dl	144.9±41.6	117.8±46.9
HDL, mg/dl	51.0±16.6	38.9±14.7
TG, mg/dl	225.2±129.7	159.9±108.4
ICA yüzdesi	89.2±8.1	85.5±10.8

Karotis stentleme sırasında stent öncesi ve sonrası bakılan kalp hızı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, nabız basıncı, augmentasyon basıncı ve augmentasyon indeksi karşılaştırıldığında, stent sonrası değerlerin, stent öncesi değerlere göre anlamlı şekilde değiştiği görüldü (Tablo 9, Şekil 6, Şekil 7).

Şekil 6. Karotis stentleme öncesi karotis basınç dalga formu



Şekil 7. Karotis stentleme sonrası karotis basınç dalga formu



Tablo 9. Stent öncesi ve stent sonrası parametrelerin karşılaştırılması

	Stent öncesi	Stent sonrası	t	P
Kalp Hızı, /dk	82,1±16.6	73,4±10.4	3,504	,001
Sistolik kan basıncı, mmHg	185.8±34.3	131.2±37.1	8,886	,0001
Diastolik kan basıncı, mmHg	81.6±18.3	67.7±17.9	5,076	,0001
Augmentasyon basıncı, mmHg	24.9±8.1	6.8±2.6	12,652	,0001
Augmentasyon indeksi, %	23.8±6.1	10.4±2.3	11,317	,0001
Nabız basıncı, mmHg	104.2±23.2	63.7±23.0	9,157	,0001
T1, sn	0.11±0.01	0.09±0.01	5,514	,0001
T2, sn	0.20±0.03	0.14±0.03	8,570	,0001

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

İskemik inme tüm inmelerin % 82-92'si olup, Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık engellilik ve 3. sırada ölümlü sonuçlanan hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık olarak 795 bin kişi iskemik inmeye maruz kalmaktadır (69). Dünya Sağlık Örgütüne göre her yıl 15 milyon kişide inme gözlenmektedir, bunlardan 5 milyonu ölmekte diğer 5 milyonu ise sakat kalmaktadır (70,71).

İnme erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmektedir. Erkeklerdeki inme insidansı 100 000'de 62,8 olup ölüm oranı %26.3, kadınlardaki insidansı 100 000'de 59 olup ölüm oranı %39.2'dir. İnme daha çok yaşlı hastalarda görülmekle birlikte üçte biri 65 yaş altındadır (70).

Karotis darlığına bağlı iskemik inme sıklığı %15-20 dir (74). Karotis arter darlığına bağlı gelişen yıllık iskemik SVO riski, darlığın ciddiyetine, plağın büyüklüğüne, morfolojisine ve semptomların bulunmasına bağlıdır; bunların yanında, karşı taraf karotis arterlerde darlık varlığı, kollateral damarların durumu, aterosklerotik risk faktörlerinin varlığı, eski iskemik SVO öyküsü ve geçici iskemik atak geçirmiş olmak bu riski artıran diğer faktörlerdir. NASCET çalışmasının (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) verilerine göre, birinci yılda iskemik SVO geçirme geçirme riski %70-79 karotis arter darlığında %11 iken, %90 ve üzerinde darlık olduğunda bu risk %35'e varmaktadır (72,73). Bu bilgiler ışığında karotis arter darlığının tedavisi iskemik SVO tekrarlamasının önlenmesinde en önemli unsurlardan bir tanesidir.

Arteriyel stiffness (arter sertliği) arter duvarının mekaniksel gerilimini ve elastikiyetini yansıtır. Arteriyel stiffness değerlendirilmesi için çeşitli invaziv ve invaziv olmayan yöntemler kullanılmaktadır. İnvaziv olmayan yöntemler arasında basınç-çap histerezis eğrileri, arteriyel çap dalga formu, arteriyel basınç dalga formu, arter duvar kalınlığı, viskoelastik parametreler, arteriyel kompliyans ve NDH non-invaziv olarak belirlenebilmektedir. İnvaziv olarak da arteriyel basınç dalga formu değerlendirilerek nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi arteriyel stiffness'ın değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Augmentasyon indeksi arteriyel stiffness'ın değerlendirilmesinde sık kullanılan bir parametre haline gelmiştir ve ileri yaştaki sağlıklı erişkin ve hasta popülasyonda kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde önemli bir öngördürücü olarak kabul görmüştür.



Jens Nürnberger ve ark. yaptığı çalışmada 201 hasta ESC ve SMART skorlama sistemine göre kardiyovasküler riskleri ve bu hastaların non invaziv olarak augmentasyon indeksi hesaplanarak karşılaştırıldığında düşük kardiyovasküler riske sahip olan hastaların augmentasyon indeksi düşük, yüksek riske sahip olan hastaların augmentasyon indeksi ise yüksek bulunmuştur (75).

Stamatelououlos ve ark., aşikar kardiyovasküler hastalığı ve diabetes mellitusu olmayan 81 kişiyle yaptığı bir çalışmada, karotis intima media kalınlığı B mod USG ile ölçülmüş, framingam risk skorlaması hesaplanmış. Karotis arter üzerinden non invaziv olarak augmentasyon indeksi hesaplanmış ve tüm bu parametreler değerlendirilip karşılaştırıldığında framingham risk skorlaması, karotis intima media kalınlığı ve augmentasyon indeksi arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur (76).

Bizim yaptığımız çalışmada ise daha önce iskemik SVO geçirmiş ve non invaziv yöntemlerle %70 in üzerinde karotis darlığı tespit edilmiş hastalarda stent öncesi ve sonrası augmentasyon indeksleri karşılaştırıldı.

Yaptığımız çalışmada hastaların yaş ortalaması; literatürün desteklediği gibi, daha çok yaşlı popülasyondan oluşup  $70.5 \pm 8.6$  idi.

Augmentasyon indeksi arteriyel stiffness'ın değerlendirilmesi için ölçülebilen, uzun dönemde mortalite ve morbidite hakkında fikir verebilen ve son yıllarda kullanım sıklığı artan bir parametredir.

Bizim çalışmamızda stent sonrası ölçülen kalp hızı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı işlem öncesine göre düşük saptandı, bunun nedeni karotiste gerime duyarlı olan glomus karoticumdaki baroreseptörlerin stent takılırken uyarılması ile oluştuğu düşünülmektedir.

Son yıllarda kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde giderek önemi artan arteriyel stiffness, arter duvarının mekaniksel gerilimini ve elastikiyetini yansıtmaktadır. Yapılan çalışmalarda, HT, diabetes mellitus (DM), dislipidemi tedavileri sonrası arteriyel stiffness'ın azaldığı gösterilmiştir.

Lunder M ve arkadaşlarının yaptığı çift kör bir çalışmada 20 mg valsartan ve 10 mg fluvastatin verilmiş hastaların 1. ay ve 10. Ay da ölçülen brakiyel arter stiffness'ında, 1 ayda

18.8% ve 10 ay da 68.5% değişim gözlenirken plesabo grubunda herhangi bir değişim gözlenmemiştir (77).

Guo Jiang-giang ve ark yaptığı bir çalışmada hastalar iki gruba ayrılarak ramipril ve aliskiren orta -yüksek hipertansiyonu olan hastalara verilmiş 8 hafta sonunda ölçülen arteriyel stiffness'ın her iki grupta da azaldığı gösterilmiştir (78).

Kanaki AI ve ark yaptığı hipertansiyon ve hiperkolesterolemisi olan hastalarda düşük doz atorvastatin tedavisinin santral aortik augmentasyon basıncı ile arteriyel stiffness üzerine etkisini değerlendirdiğı çalışmada; hipertansif 50 hastanın yarısına statin tedavisi verilmiş, 26 hafta takip edilmiş ve atorvastatin alan grupta hem augmentasyon indeksi hem de nabız dalga hızının azaldığı gösterilmiştir (79).

Kaur M ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; 23 son dönem böbrek yetmezliği olan hastanın transplantasyon öncesi ve transplantasyon sonrası 3. ayda augmentasyon indeksi, nabız dalga hızı değerlendirilmiş ve augmentasyon indeksinin azaldığı, nabız dalga hızında anlamlı bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir, nabız dalga hızının düzelmesi için bir miktar daha süreye ihtiyaç gerekeceği belirtilmiştir (80).

Sonuç olarak çalışmamızda hastaların stent öncesi ve stent sonrası augmentasyon indeksi ve arteriyel stiffness değerlerini karşılaştırarak augmentasyon indeksinin ve arteriyel stiffness'ın anlamlı derecede azaldığını gösterdik. Son yıllarda yapılan bir çok çalışmada medikal tedavi ile arteriyel stiffness ve augmentasyon indeksinin azaldığı gösterilmiştir. Gerek yapılan tedaviler ve gerek ölçüm yöntemleri ele alındığında bizim yaptığımız çalışma invaziv bir tedavi yöntemi olmakla birlikte ölçtüğümüz augmentasyon indeksi ve arteriyel stiffness direkt intraarteriyel ölçüm yöntemi olduğundan ölçüm yöntemi olarak altın standart kabul edilmektedir. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda, yaptığımız çalışma sonuç ve yöntem olarak tıp literatüründe bir ilk olma özelliğini taşımaktadır.

**ÇALIşMAMIZIN KISITLILIKLARI:** alışmamız tek merkezli olarak yapıldığından elde edilen sonuçlar ülkemiz için genellenemez, bu konuda yapılacak prospekif çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, Kuznetsova T, Laurent S, Mancia G, Morales-Olivas F, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Stergiou G, Wuhl E, Zanchetti A. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009;27:1719–1742.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, ve ark. The seventh report of the joint comitee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: The JNC / report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
3. Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald’s Heart Disease Textbook of cardiovasculaer Medicine, eighth edition, 2008, 1027-1046.
4. Lewington S, Clarke R, Collin SR, ve ark. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Prospective studies collaboration. *Lancet* 2002;360:1903-13.
5. Macmahan S, Peto R, Stamler J, ve ark. Blood pressure stroke coronary heart disease. Part 1 prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regreition dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765-74.
6. Özmen M. Hipertansiyon, kişilik yapısı ve stres. *Hipokrat Dergisi* 2002; 11: 339-342.
7. Akıllı, A. Tanı, Sınıflama, Klinik Yaklaşım, Tetkikler. Hipertansiyon. İlsan-İltaş İlaç Firması, İzmir.1998; s1-23.
8. Topol EJ. Textbook of Cardiovascular Medicine, third edition, 2007, 2-11.
10. Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald’s Heart Disease Textbook of Cardiovasculaer Medicine, seventh edition, 2005, 959.
10. Williams B, Lacy PS, Thom SM, ve ark. Differential impact of blood pressure–lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: Principal results of the conduit artery function evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213-1225.
11. Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 6th Edition Eugene Bbraunwald.

12. Harrap SB. Genetics. In: Oparil S, Weber MA, eds. Hypertension: Companion to Brenner and Rector's The Kidney. Philadelphia, PA: WB Saunders;1999; ch.4.
13. Mceniery CM, Hall IR, Qasem A, ve ark. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). J Am Coll Cardiol 2005;46:1753-60.
14. Ochiai H, Miyazaki N, Miyata T, ve ark. Assessment of the accuracy of indirect blood pressure measurements. Jpn Heart J 1997;38:393-407.
15. Araghi A, Bander JJ, Guzman JA. Arterial blood pressure monitoring in overweight critically ill patients: invasive or noninvasive? Crit Care 2006;10:R64.
16. Vervoort G, Wetzels JF, Lutterman JA, ve ark. The impact of blood pressure measurement methods on the assessment of differences in blood pressure levels between patients with normoalbuminuric type 1 diabetes and healthy controls. J Hum Hypertens 1999;13:117-22.
17. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, ve ark. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:895-906.
18. Altun B, Arıcı M, Nergizoğlu G, Derici Ü, Karatan O, Turgan Ç, Sindel Ş, Erbay B, Hasanoğlu E, Çağlar Ş, and for the Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. J Hypertens 2005; 23: 1817-1823.
19. Guidelines Subcommittee of The World Health Organization. World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-183.
20. Onat A, Karabulut A, Yazıcı M, Can G, Sansoy V. Türk yetişkinlerde hiperkolesterolemi ve hipertansiyon birlikteliği: sıklığına ve kardiyovasküler riski öngördürmesine ilişkin TEKHARF çalışması verileri. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2004; 32: 533-41.

21. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke M, ve ark. Central Blood Pressure Measurements and Antihypertensive Therapy : A Consensus Document. *Hypertension* 2007;50;154-160.
22. Aksu H. Stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda hastalığın yaygınlığı ile aortun elastikiyet özellikleri arasındaki ilişki. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi Kardiyoloji Uzmanlık Tezi, 2008.
23. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacop S, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Hypertension* 1997; 30: 1144-9.
24. Stehouwer CD, Lambert J, Donker AJM, Van Hinsbergh VWM. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 55-68.
25. Bakris GL, Walsh MF, Sowers JR. Endothelium/ mesangium interactions: Role of insulin-like growth factors. In:Sowers JR, ed. *Endocrinology of the Vasculature*. Totowa NJ: Huma Pres;1996; 341.
26. Sowers JR, Sowers PS, Peuler JD. Role of insulin resistance and hyperinsulinemia in development of hypertension and atherosclerosis. *J Lab Clin Med* 1994; 123: 647- 52.
27. Landmesser U, Drexler H. Endothelial function and hypertension. *Current Opinion in Cardiology*; 22:316-320.
28. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation* 2004; 109 (21 Suppl 1):II27-II33.
29. Kinlay S, Creager MA, Fukumoto M. Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo. *Hypertension* 2001; 38:1049-1053.
30. Schmitt M, Avolio A, Qasem A, ve ark. Basal NO locally modulates human iliac artery function in vivo. *Hypertension* 2005; 46:227- 231.
31. Ceravolo R, Maio R, Pujia A, ve ark. Pulse pressure and endothelial dysfunction in never-treated hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1753-1758.

32. Ichigi Y, Takano H, Umetani K, ve ark. Increased ambulatory pulse pressure is a strong risk factor for coronary endothelial vasomotor dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1461-1466.
- 32 McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, ve ark. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. *Hypertension* 2006; 48:602-608.
34. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, ve ark. Struijker-Boudier. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27:2588-2605.
35. Kayrak M, Ülgen M, Yazıcı M, ve ark. Aneroid sfigmomanometreyle ölçülen brakiyal arter basıncının santral aortik basınçla karşılaştırılması ve farka etki eden faktörler. *Türk Kardiyo Dergisi* 2008; 36:239-246.
36. Safar ME, Smulyan H. The blood pressure measurement-revisited. *Am Heart J* 2006;152:417-9.
37. Safar ME, Blacher J, Pannier B, ve ark. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39:735-8.
38. Caro CG, Pedley TJ, Schroter RC, Seed WA: *The Mechanics of the circulation*. New York, Oxford University Press, 1978, pp243-349.
39. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-2869.
40. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, ve ark. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 281:634–639; 1999.
41. Kostis J, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, ve ark. 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.
42. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, ve ark. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99: 2434 –2439; 1999.

43. Forette F, Seux ML, Staessen JA, ve ark. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo- controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 352:1347–1351; 1998.
44. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, ve ark. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a french male population. *Hypertension* 30: 1410 –1415; 1997.
45. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: *Circ Res* 90: 251–262; 2002.47.
46. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, ve ark. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb* 13: 90-97; 1993.
47. Xu C, Zarins CK, Pannaraj PS, ve ark. Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differential distribution of collagen and elastin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 2566 –2572; 2000.
48. 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.
49. Rojas A, Romay S, Gonzalez D, ve ark. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin-derived advanced glycosylation end products. *Circ Res* 86: E50–E54; 2000.
50. Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension* 2005;46:454-462.
51. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. I. Aging arteries: a set up for vascular disease. *Circulation* 2003;107:139-146.
52. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-874.
53. Yasmin MC, Wallace S, Mackenzie IS, ve ark. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:969-974.

54. Duprez DA ve ark. Relationship between CRP and arterial stiffness in an asymptomatic population. *J Hum Hypertens* 2005;19:515-519.
55. Booth A, ve ark. Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004;50:581-588.
56. Bergel DH, *Cardiovascular Fluid Dynamics*, vol 1 . LondonAcademic Press, 1972.
57. Gow BS. The influence of muscular smooth muscle on the viscoelastic properties of blood vessels; in Bergel DH(ed): *Cardiovascular Fluid Dynamics* LondonAcademic Press,1972,pp66-97.
58. Schachinger V, Britten MB, Zeiher Am: Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-1906.
59. Perticone F, ve ark. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001;104:191-196.
60. Wilkinson IB, ve ark. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. *Circulation* 2002;105:213-217. 85. Nichols W, Denardo S, Wilkinson I, ve ark. Effects of arterial stiffness, pulse wave velocity, and wave reflections on the central aortic pressure waveform. *J Clin Hypertens* 2008;10:295-303.
61. Nichols W, Denardo S, Wilkinson I, ve ark. Effects of arterial stiffness, pulse wave velocity, and wave reflections on the central aortic pressure waveform. *J Clin Hypertens* 2008;10:295-303.
62. O'Rourke M, Hashimoto J. Arterial stiffness, a modifiable cardiovascular risk factor?. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* 2008;28:225-237.
63. Weber T, Auer J, O'Rourke M, ve ark. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004;109:184-189.
64. Saba PS, Roman MJ, Pini R, ve ark. Relation of arterial pressure waveform to left ventricular and carotid anatomy in normotensive subjects. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:1873-1880.



65. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.
66. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. Management of atherothrombosis with clopidogrel in high-risk patients with recent transient ischaemic attack or ischaemic stroke (MATCH): study design and baseline data. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17(2-3):253-61. Epub 2004 Feb 23.
67. [No authors listed] Second European Stroke Prevention Study. ESPS-2 Working Group. *J Neurol*. 1992 Jul;239(6):299-301.
68. ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 May 20;367(9523):1665-73. Erratum in: *Lancet*. 2007 Jan 27;369(9558):274
69. U.S. Centers for Disease Control and Prevention and the Heart Disease and Stroke Statistics 2007 Update, published by the American Heart Association. Available at <http://www.strokecenter.org/patients/stats.htm>. Accessed September 2008.
70. Towfighi A, Saver JL. Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States: historical perspective and challenges ahead. *Stroke*. Aug 2011;42(8):2351-5. [Medline].
71. MacKay J, Mensah GA. World Health Organization. Global Burden of Stroke. The Atlas of Heart Disease and Stroke. Available at [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/cvd\\_atlas\\_15\\_burden\\_stroke.pdf](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf).
72. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1991;325:445-53.
73. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998;339:1415-25

74. Yaşlılık Karotis Hastalığı ve İnme Geriatric Carotid Disease and Stroke Ülkü Sibel BENLİ<sup>a</sup> <sup>a</sup>Nöroloji AD, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics 2013;6(1):44-51 Article Language: TR
75. Nürnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schäfers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk, J Hypertens. 2002 Dec;20(12):2407-14.
76. Stamatelopoulos KS, Kalpakos D, Protogerou AD, Papamichael CM, Ikonomidis I, Tsitsirikos M, Revela I, Papaioannou TG, Lekakis JP The combined effect of augmentation index and carotid intima-media thickness on cardiovascular risk in young and middle-aged men without cardiovascular disease. J Hum Hypertens. 2006 Apr;20(4):273-9.
77. Lunder M, Janić M, Jug B, Sabovič M. The effects of low-dose fluvastatin and valsartan combination on arterial function: a randomized clinical trial. Eur J Intern Med.2012 Apr;23(3):261-6. doi: 10.1016/j.ejim.2011.11.011. Epub 2011 Dec 12.
78. Guo JQ, Wang HY, Sun NL. Effect of aliskiren on arterial stiffness, compared with ramipril in patients with mild to moderate essential hypertension. Chin Med J (Engl). 2013 Apr;126(7):1242-6.
79. Kanaki AI, Sarafidis PA, Georgianos PI, Kanavos K, Tziolas IM, Zebekakis PE, Lasaridis AN.Effects of low-dose atorvastatin on arterial stiffness and central aortic pressure augmentation in patients with hypertension and hypercholesterolemia. Am J Hypertens. 2013 May;26(5):608-16. doi: 10.1093/ajh/hps098. Epub 2013 Feb 28.
80. Kaur M., Lal C, Bhowmik D, Jaryal AK, Deepak KK, Agarwal SK. Reduction in augmentation index after successful renal transplantation. Clin Exp Nephrol. 2013 Feb;17(1):134-9. doi: 10.1007/s10157-012-0653-z. Epub 2012 Jul 20.
- 81.Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J,et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. Lancet 2004; 363:1491-502.
82. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. JAMA 1995;273: 1421–1428.

83. Rothwell PM, Gutnikov SA, Warlow CP. Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke*. 2003;34:514–23.
84. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493–1501.
85. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Ansel G, Strickman NE, Wang H, Cohen SA, Massaro JM, Cutlip DE. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;358:1572–1579.
86. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1729–1737.
87. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial [published correction appears in *Lancet*. 2006;368:1238]. *Lancet*. 2006;368: 1239–47.
88. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11–23.
89. Economopoulos KP, Sergentanis TN, Tsivgoulis G, Mariolis AD, Stefanadis C. Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: a comprehensive meta-analysis of short-term and long-term outcomes. *Stroke* 2011;42:687–692.