

1830



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

KAROTİS İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI VE NABİZ DALGA HIZININ KORONER ARTER HASTALIĞINI ÖNGÖRMEDEKİ DEĞERİ

+

UZMANLIK TEZİ

Dr. Habib Çil

Tez Danışmanı : Doç.Dr. Hüseyin YILMAZ

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 2005

TEŞEKKÜR;

Uzmanlık tezimin gerçekleşmesindeki desteğinden dolayı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Selim Yalçınkaya'ya, tez danışmanı öğretim görevlisi sayın Doç. Dr. Hüseyin Yılmaz'a, eğitimim süresince bilgi ve tecrübesi ile yol gösteren, desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Necmi Değer, Prof. Dr. Oktay Sancaktar, Prof. Dr. Filiz Ersel Tüzüner, Prof. Dr. Mehmet Kabukçu, Doç. Dr. İbrahim Demir, Doç. Dr. Aytül Belgi, Doç. Dr. Cengiz Ermiş'e teşekkür ederim.

Tez verilerinin toplanmasında yardımını esirgemeyen Dr. Özgür Ekiz ve Dr. Serkan Kavaklı'ya, istatistik analizinde bana yardımcı olan Uz. Dr. İbrahim Başarıcı'ya, Uz. Dr. Cenker Eken'e sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca tezimin hazırlanması esnasında sürekli zamanından çaldığım, fakat manevi desteğini ve hoşgörüsünü esirgemeyen sevgili eşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	iii
SİMGE VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ateroskleroza neden olan risk faktörleri	3
2.2. Karotis intima-media kalınlığı	7
2.3. Nabız dalga hızı	17
3. MATERYAL VE METOD	25
3.1. Hasta Grupları	25
3.2. Görüntüleme Yöntemleri	27
3.3. İstatistiksel Yöntemler	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	38
SONUÇ	43
ÖZET	44
KAYNAKLAR	46

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
AHA:	American Heart Association (Amerikan Kalp Cemiyeti)
ARIC:	Atherosclerosis Risk in Communities (Toplumlarda ateroskleroz riski)
AKA İMK:	Ana karotis arter intima-media kalınlığı
CABG	Koroner Arter Bypass Greft
Cx:	Sirkumfleks Koroner Arter
DM:	Diabetes Mellitus
FA İMK:	Femoral arter intima-media kalınlığı
GS:	Gensini skoru
İKA İMK:	İnternal karotis arter intima-media kalınlığı
KAH :	Koroner arter hastalığı
KAG	Koroner anjiyografi
KİMK:	Karotis intima-media kalınlığı
LAD:	Sol ön inen koroner arter
NDH:	Nabız dalga hızı
RCA:	Sağ Koroner Arter
VKİ:	Vücut kitle indeksi
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. NDH ve Gensini skorunun ilişkisi	31
Şekil 4.2. NDH ile KİMK ilişkisi	32
Şekil 4.3. NDH ile Gensini skorunun ilişkisi	33
Şekil 4.4. Gensini skoru ile maksimum KİMK ilişkisi	33
Şekil 4.5. Gensini skoru ile ortalama KİMK ilişkisi	34
Şekil 4.6. NDH ile ortalama KİMK ilişkisi	34
Şekil 4.7. NDH ile maksimum KİMK ilişkisi	35
Şekil 4.8. Yaygın KAH'nı belirlemede NDH'nın tanısal değeri	37

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Ateroskleroza neden olan risk faktörleri	3
Çizelge 4.1. Hastaların demografik özellikleri	30
Çizelge 4.2. Hastaların KAG ve ultrasonografi sonuçları	31
Çizelge 4.3. NDH ile KİMK değerlerinin Gensini skoru açısından karşılaştırılması	32
Çizelge 4.4. NDH değerine göre KİMK ve Gensini skorunun karşılaştırılması	35
Çizelge 4.5. Çok değişkenli regresyon analizinde yaygın KAH 'nın belirleyicileri	36

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda gerek girişimsel, gerekse de tıbbi tedavideki başdöndürücü gelişmelere rağmen koroner arter hastalığı (KAH) halen tüm dünyada ölüm sebepleri arasında birinci sırayı almaktadır.

Aterosklerozdan korunma stratejilerinin temelini bu hastalık için toplumun risk profilinin belirlenmesi ve yüksek riskli hastalara daha yoğun bir tedavi yaklaşımı uygulanması oluşturur.

Aterosklerozun asemptomatik dönemde tanınması son 20 yıldır araştırmacıları meşgul eden en önemli konuların başında gelmektedir. Çünkü aterosklerozun tanısında kesin tanısında kullanılan koroner anjiyografi (KAG) invazif, pahalı ve ekipman gerektiren bir yöntemdir. Noninvazif tanı yöntemlerinde ise duyarlılık ve özgüllük problemi olduğundan , bu durum azımsanmayacak sayıda hastaya KAG uygulanmasına, yaklaşık aynı oranda hastada da KAH tanısının atlanmasına neden olmaktadır. Bu konuda yeni noninvazif yöntemlere ihtiyaç vardır.

Bu konuda son yıllarda üzerinde en çok durulan iki parametreden birincisi arteryel katılığın bir göstergesi olan nabız dalga hızı (NDH), ikincisi ise aterosklerozun dolaylı bir göstergesi olan karotis intima-media kalınlığıdır.

Bu çalışmamızda NDH ve KİMK'nın koroner anjiyografide KAH 'nın varlığını ve yaygınlığını saptamadaki değerini karşılaştırmak istedik.

2.GENEL BİLGİLER

Ateroskleroz büyük ve orta çaplı arterlerin temel olarak intima tabakasını tutan, özellikle vücudun bazı arteriyel sistemlerinde belirgin olmak üzere tüm arteriyel sistemde yaygın, klinik olarak önemli komplikasyonlara yol açan, kronik inflamatuvar ve fibroproliferatif bir hastalıktır...

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde devam eden gelişmelere rağmen insanlar hala daha ileri yaşlarda olmakla beraber bu hastalıklar nedeniyle ölmektedir (1). Ateroskleroz gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde tüm etnik guruplardaki erkek ve kadınlarda önde gelen mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) hazırladığı 2020 yılında yaşamı kısıtlayan önde gelen nedenler listesinde koroner kalp hastalığı birinci, inme dördüncü sırayı alacaktır (2).

1960'lerden itibaren bu ciddi ve morbidite ve mortalite nedenine yönelik özellikle ABD ve gelişmiş Avrupa ülkelerinde risk faktörlerine yönelik ciddi halk sağlığı önlemleri alınmıştır. Bu sayede 2000'li yıllara doğru aterosklerozun en azından artışı önlenmiştir. Buna ek olarak 1980'li yıllardan itibaren koroner arter hastalığına (KAH) yönelik erken teşhis stratejileri geliştirilmiş ve bunu takiben özellikle girişimsel tedavide çığır açan yenilikler geliştirilmiştir. Bu sayede miyokard iskemisine neden olan koroner darlıklar koroner anjiyografiyle saptanmakta ve buna yönelik tedavi stratejileri (revaskülarizasyon, ilaç tedavisi) seçilebilmektedir. Daha da önemlisi hastalar ciddi ölüm riski taşıyan miyokard enfarktüsünü (MI) yaşamadan koroner darlıkların saptanmasını sağlayan stres testlerinin kullanıma girmesidir. Tüm bunlara rağmen KAH halen tüm dünyada mortalite, morbidite ve maliyet açısından ciddi bir halk sağlığı problemi olmayı sürdürmektedir

2.1. KAH ve İlişkili Risk Faktörleri

Koroner arter hastalığının yaklaşık 40 yıldır bilinen klasik risk faktörlerine ek olarak son yıllarda KAH ile ilişkili olduğu düşünülen yeni risk faktörlerinden bahsedilecektir

Çizelge 2.1. Aterosklerozla ilişkili risk faktörleri

Klasik Risk Faktörleri	Yeni Risk Faktörleri
• Hiperlipidemi • Sigara • Hipertansiyon • Diabet • Yaş • Cinsiyet • Aile Hikayesi	• Lipoprotein a yüksekliği • Homosisteinemi • PAI-1 yüksekliği • hs-CRP yüksekliği • Fibrinojen yüksekliği

2.1.1. Aterosklerozla İlişkili Klasik Risk Faktörleri

Lipoproteinler

Yüksek serum total ve LDL kolesterol düzeyleri, düşük serum HDL kolesterol düzeyleri KAH için bağımsız major risk faktörleridir (3). Epidemiyolojik gözlemler, anjiyografik çalışmalar, lipid düşürücü çalışmaların yanı sıra deneysel çalışmalar da erkek ve kadınlarda LDL kolesterolün aterosklerozun önemli bir nedeni olduğunu doğrulamaktadır (4,5).

Sigara

Sigara hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda aterosklerozla ilişkili klinik olaylarda major bir risk faktörüdür (6,7). Sigara periferik arter hastalığı ve abdominal aort anevrizmasının önde gelen

nedenlerinden birisidir ve iskemik inme için de major risk faktörlerindendir. Çok yönlü bir analizle yapılan istatistiksel değerlendirmede sigara diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak KAH riskini artırır. Ancak sigara içimi patojenik olarak kolesterole bağlı bir risk faktörüdür ve diğer risk faktörleriyle sinerjistik yönde etki ederek KAH riskini artırır (4,6).

TEKHARF çalışmasına göre ülkemizde erkeklerin %70'i kadınların %20'si sigara içmektedir (8). Genel olarak sigara içenlerde koroner arter hastalığına bağlı mortalite %70 oranındadır.

Hipertansiyon

Sistemik hipertansiyon patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla beraber KAH için bağımsız bir major risk faktörüdür (9,10). Hipertansiyon hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda 1.5 (Seven Country Study) ile 2.0 (Framingham Study) kat arasında değişen KAH'a bağlı göreceli ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur (10,11).

Kan basıncının temel bileşenleri arasında kararlı bir bileşen (ortalama arter basıncı) ve pulsatil bir bileşen (nabız basıncı) bulunur. Orta ve ileri yaşlarda büyük arterlerin katılığı arttığı için sistolik kan basıncı yükselir ve diastolik basınç düşer (izole sistolik hipertansiyon). Böylece nabız basıncı artar (12). Framingham çalışması verilerine göre KAH riskini öngörmeye nabız basıncı sistolik ve diastolik basınçtan daha üstündür.

Diyabet

Patojenik olarak kolesterole bağımlı olmakla birlikte istatistiksel olarak bağımsız olan diğer bir major risk faktörü de insüline bağımlı olmayan diyabettir (NIDD) (13). Son zamanlarda AHA'nın bir açıklamasında belirtildiği gibi "diabet kardiovasküler bir hastalıktır". Hipergliseminin yanı sıra diabetik olmayan sınırlardaki glikoz düzeyleri de aterosklerozla ilişkili hastalıkların artmasıyla ilişkilidir (14,15). Diyabet özellikle bacak musküler arterlerinde olmak üzere medial arter

kalsifikasyonu (MAC, Möckenberg's calsinosis) riskini artırır. Ancak pratik olarak erişkinlerde koroner arterlerde böyle bir durum yoktur. MAC arteryel esneklikte azalmaya neden olan tıkalıcı olmayan bir durumdur. MAC tip 2 diyabeti olan hastalarda gelecekte olabilecek kardiovasküler olayları öngören güçlü bir bağımsız parametredir. Bu da diyabette arter oklüzyonundan arter elastisitesinin azalmasının (arter katılaşması) sorumlu olabileceği hipotezini destekler (16)

Yaş

Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaşın üstünde olmak tüm çalışmalarda risk faktörü olarak belirtilmiştir (17).

Cinsiyet

Menapoz öncesi dönemdeki bayanlara göre, erkeklerde aterosklerotik hastalıkların görülme sıklığı belirgin olarak yüksektir. Bu nedenle erkeklerde ilerlemiş damar hastalığı kadınlardan 10-20 yıl önce başlamaktadır. Menopoz sonrası dönemde ise bu fark ortadan kalmakta , hatta kadınlarda daha ön plana çıkmaktadır (17).

Aile öyküsü

Lipid metabolizmasıyla veya anjiyotensin sistemiyle ilgili genetik bozukluklar beraberinde artmış ateroskleroz riski taşırlar. Ailesinde prematür koroner arter hastalığı olan kişilerin koroner arter hastalığına yakalanma riski yaklaşık 12 kat daha fazladır.

2.1.2. Aterosklerozla ilişkili yeni risk faktörleri

Aterosklerozla ilgili bilgiler arttıkça korunma stratejileri de sürekli değişime uğramaktadır. Global riski azaltma yaklaşımlarının başında kişinin risk derecesini belirlemek ve tedavi hedeflerini ona göre saptamak gelmektedir. Hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, sigara kullanımı, genetik yatkınlık aterosklerotik hastalıklar için iyi bilinen risk faktörleridir. Her ne kadar toplumsal stratejilerin belirlenmesinde klasik risk faktörleri önemli

yer tutsa da bireysel riski belirlemede bazen yetersiz kalmaktadır. Çalışmalara göre klasik risk faktörleri olan kişilerin bir kısmı hiçbir zaman koroner olay geçirmemektedir. Buna karşı miyokard infarktüsü geçirmiş hastaların yaklaşık üçte birinde klasik risk faktörleri olmayıp yarısında da lipid düzeyleri normaldir (18). Tüm bu sebepler dolayısıyla yeni risk faktörleri için arayışlar sürmektedir.

Lipoprotein (a)

Lipoprotein a (Lp(a)) yapısal olarak apolipoprotein (a)'nın LDL kolesterole disülfid bağı ile bağlanması ile oluşur. Lp(a)'nın LDL kolesterol apolipoprotein B ve plasminojen ile yapısal benzerliği dolayısı ile ateroskleroz ve tromboz etiyopatogenezinde rol alabileceği fikri ortaya atılmıştır. Birçok vaka kontrol çalışması ve geriye dönük çalışmada Lp(a)'nın koroner kalp hastalığı riskini artırdığı gösterilmiş olmasına rağmen ileriye çalışmalarda bu ilişki tam olarak kanıtlanamamıştır (19).

Framingham çalışmasında Lp(a) düzeyi yüksekliğinin yüksek LDL veya düşük HDL ile benzer oranlarda koroner kalp hastalığı riskinde yükselmeye neden olduğu gösterilirken bu yükselmenin sigara kullanımı veya diyabetlilerde görülen risk artışından az olduğu izlenmiştir (20).

Homosistein

KAH, inme veya periferik vasküler hastalığı olan hastalarda yapılan vaka kontrol çalışmalarında serum homosistein düzeyleri kontrollere göre hasta gurupta daha yüksek saptanmıştır (21). Gözlemsel çalışmalarda da benzer şekilde hafif olarak artmış homosistein düzeyi ile KAH ve inme arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (22). Fakat daha sonra Physicians Health Study'de miyokard infarktüsü ile serum homosistein düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (23).

Plazminojen Aktivatör İnhibitör Tip 1 (PAI-1)

PAI-1 glikoprotein yapıda bir moleküldür. Fibrinolizisi inhibe eder ve plazma düzeyi sabah saatlerinde daha yüksektir (23). PAI-1 düzeyi

koroner arter hastalarında ve özellikle miyokard infarktüsü geçirenlerde yüksek olarak izlenir (24).

High sensitif CRP (hsCRP: Yüksek Duyarlılıklı C-Reaktif Protein)

İnflamasyon göstergelerinden biri olan CRP ile ilgili son yıllarda birçok çalışma yayınlanmıştır. Karaciğerde üretilen bir akut faz reaktanı olan CRP birçok primer korunma çalışmasında gelecekteki kardiovasküler olay riskini belirlemede başarılı bulunmuştur. Ayrıca bilinen diğer risk faktörlerine aditif etkisi vardır. Daha yeni çalışmalarda ise CRP'nin bizzat kendisinin de aterojenik olduğu savunulmaktadır.

Aterektomi materyallerinden yapılan histolojik çalışmalarda aterosklerotik plakta devam eden inflamasyonun varlığı kanıtlanmıştır (25). Bu çalışmada akut koroner sendromlu (AKS) hastaların aterektomi materyallerinde interlekin-2 (İL-2) pozitif T lenfosit miktarı ile iskemik sendrom derecesi arasında doğru orantı saptanmıştır.

Fibrinojen

Artan serum fibrinojen düzeyi hasarlanmış damar duvarında fibrin birikimini artırır ve ateroskleroz oluşumu için gerekli olan koagülasyon sürecini hızlandırır. Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, ileri yaş, sigara gibi klasik KAH risk faktörleri fibrinojen düzeyinde artışa neden olur. HDL düzeyleri ile fibrinojen düzeyi arasında negatif korelasyon vardır (26,27)

2.2. Karotis İntima-Media Kalınlığı

İntima-media kalınlığı (İMK) ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod Ultrason ile ölçülmüştür (28). Daha sonraları cerrahi olarak çıkartılan aortadaki İMK'nın ölçümlere çok yakın olduğu gösterilmiştir (29). 1990'lı yıllarda ölçümlerin daha rahat yapılabilmesi ve de karotis arterinin sık olarak incelenmesinden dolayı İMK ölçümünde karotis arteri kullanılmaya başlamıştır (29). Daha sonra yapılan çeşitli çalışmaların

sonucunda karotis İMK aterosklerozu belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır (29,30).

Arterler en içte intima , ortada media ve en dışta adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşurlar (31). İntima tek sıra endotel hücre tabakasından oluşur ve aterosklerozun olduğu bölgedir. Media tabakası düz kas hücrelerini, elastik ve kollajen liflerini içerirken, adventisya tabakası en değişken tabaka olup yoğun kollajen ve elastik lifler içermektedir. İMK intima-media kompleksini, yani endotel hücrelerini, konnektif dokuyu, düz kas hücrelerini ve de plak oluşumu için gerekli olan lipid yoğunluğunu gösterir (31)

İMK ultrason ile görüntülenirken intima ve mediayı birbirinden ayırt edilemez (32). İMK'nın artışı intima ve/veya media tabakasının kalınlaşması sonucunda olmaktadır (32,33). İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz, medianın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyona bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır. Hipertansiyonda görülen bu vasküler hipertrofi genellikle sol ventrikül hipertrofisi gelişmeden gözlenen erken bir bulgudur. Kan basıncını yüksek devam etmesi halinde endotel hasarı oluşarak ateroskleroz meydana gelebileceği gibi, primer endotel fonksiyon bozukluğuna yol açan birçok faktör de aynı zamanda düz kas hipertrofisine yol açmaktadır.

Sistemik bir hastalık olan ateroskleroz çocukluk çağından başlayarak sessiz bir ilerleme ile klinik olarak (miyokard infarktüsü veya inme) orta ve ileri yaşlarda karşımıza çıkmaktadır (36). Bu nedenle erken aterosklerotik değişikliklerin gösterilebilmesi progresyonunun önlenmesi için çok önemlidir. Bu erken değişiklikler İMK'nın artması ve arterlerde vazodilatör fonksiyonların bozulmasıdır (34).

Bazı damarlar ateroskleroza daha eğilimli olmakla birlikte aterosklerozun lokal veya tek bir alana kısıtlı kalması oldukça nadirdir (36). Aynı zamanda bir arteryel bölgede hastalığa ait klinik belirtilerin ortaya çıkması diğer arteryel bölgelerde de klinik olayları kuvvetli bir şekilde belirlemektedir. Örneğin serebral iskemik olayı olan bir hastanın 5

yıllık MI geçirme riski %20-25, noniskemik vasküler ölüm riski ise %10-15'tir. Bu riskler normal popülasyona göre 5-10 kat daha fazladır (36). İMK ölçümü ile ilgi duyulan vasküler bölgenin uzağındaki bir bölgeden ölçüm yapılarak o vasküler bölgeye ait bilgi edinilebilir. En sık karotis arter hastalığı ile KAH arasındaki ilişki incelenmiş olup bazı çalışmalarda da karotis arter hastalığı ile periferik arter hastalığı arasındaki ilişki incelenmiştir (36). KİMK artışı kardiovasküler risk faktörleri ile, semptomatik koroner arter hastalığının yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur KAH ve inme gelişme riskini belirleyebilmiştir (36,37).

2.2.1.Karotis İMK Ölçümü

İMK ölçümü için en uygun arterler karotis arterleridir (38). Bunun nedeni, büyüklükleri, yüzeysel yerleşimleri ve kısıtlı hareketlilikleridir. Dokular arasındaki akustik engel farklılıkları arter yüzeylerinin ve İMK'nın görüntülenmesine olanak sağlar. İMK ölçümünün doğru yapılabilmesi için ultrason ışının ölçüm yapılacak olan paralel yüzeye dik olması gerekir (35, 37, 38). Karotis arterin bifurkasyonda genişlediği bölge ve internal karotis arterin (İKA) yüksekte kaldığı durumlarda arter duvarı ultrason ışınına paralel olmaz ve ölçümler yanlış olur.

Işın akustik yüzeyden geçerken lümenin yakın ve uzak duvarlarında ikişer adet ekojenik çizgi oluşturur. Bu ekojenik çizgilerin görüntülenebilmesi için en az 7.5 MHZ'lik transduser gerekmektedir (35,37,38). Uzak duvardaki bu çizgilerin iç kenarları arasındaki mesafe ölçülerek yakın duvarda ise bu çizgilerin dış kenarları ölçülerek İMK ölçülmektedir (37). Longitudinal görüntüler her bir segmentteki yakın ve uzak bölgelerde İMK 0.6 mm'den büyük ise görüntülenebilir. Eğer İMK 0.3 mm'den küçük ise ultrason ayarlarının (gam ve odak ayarları) yapılarak ölçülmesi gerekir (37).

Ateroskleroz düzenli bir dağılım göstermediğinden çalışmacılar İMK ölçümü için bir çok bölgeden ölçümü önerse de şu ana kadar KİMK ölçümünde standart bir protokol belirlenmemiştir (35,37,38). Bazı araştırmacılar birçok yerden görüntü alırken, bazıları tek ve sabit bir yerden

görüntü almaktadırlar. Bazı çalışmalarda sadece sağ karotis arter incelenirken diğerler çalışmalarda her ikisi de incelenmektedir. Benzer ayrıcalıklar İMK ölçümünün yeri hakkında da vardır. Bazı çalışmalar da sadece İMK ile risk faktörleri ve KAH arasındaki ilişki bölgeye spesifiktir (35,37,38). Ana karotis arter İMK internal karotis ya da bifürkasyondaki İMK'dan ya da her ikisinden KAH'nı predikte etmede daha zayıftır. Karotis segmentlerindeki İMK farklılıkları da risk faktörlerine göre değişmektedir. Aynı zamanda karotis arterinin bir yerinden alınan ölçüm diğer bölgedeki İMK'yı gerçek olarak predikte edemez. Bu nedenle karotis bifurkasyonu, İKA'da değerlendirilip bir çok karotis segmentinden alınan ölçümlerin ortalaması güvenilirliği arttırmaktadır.

İMK bilgisayar yardımı ile de ölçülebilmektedir (38). Bu yöntemle yapılan ölçümlerde İMK bir noktadan ölçülmeyip arterin 1 santimetrelilik longitudinal uzunluğu boyunca yaklaşık olarak 100 noktadan ölçülüp ortalaması alınır. Bu ölçümün en önemli yararı kişilere bağlı farklılıkları ve peşin hükümlülüğü ortadan kaldırmasıdır. Fakat bu ölçümle de AKA'nın distal segmentlerinin ölçümleri yapılamamaktadır.

KİMK ölçümü ilaç kesilmesine gerek duyulmadan yapılabilir ve de kalp ritminden etkilenmez. İMK diyastolde (EKG'de R dalgası'nın tepesi) lümen çapı en dar, İMK en geniş olduğu anda ölçülür (39).

Sağlıklı bireylerde normal İMK 0.25-1.0 mm olarak kabul edilir (42). İMK yaşla ilişkilidir ve yıllık 0.01-0.02 mm artış gösterir (42). Bu nedenle yetişkinlerde normal olarak kabul edilen 1.0 mm sınırı gençlerde normal olarak kabul edilemez. Bugün için yaşa göre ayarlanmış bir skala bulunmasa da genellikle gençlerde 0.75 mm üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilmektedir (38,40). Bazı çalışmalarda ise anormal demek için o popülasyon için ortalama değerlerin 1 ve ya 2 standart sapmanın üzerinde olması kabul edilmiştir (38,40).

Çoğu çalışmada 1-1.5 mm arası KİMK'da artış, 1,3 mm üzeri veya duvarın %50' sini geçen diskret lezyona plak, lümenin %50'sini daraltan lezyona ise darlık denmektedir (41).

2.2.2. İMK ve Risk Faktörleri Arasındaki İlişki

Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada kardiovasküler risk faktörleri ile (sigara kan basıncı, kolesterol ve trigliserid seviyesi, yaş, hipertansiyon, vücut kitle indeksi (VKİ), fibrinojen, homosistein, diyabet, sol ventrikül hipertrofisi, nabız basıncı, obezite) İMK arasında ilişki bildirilmiştir (40,42-46). Düşük HDL seviyeleri ve trigliserid yüksekliği ile İMK arasında bir ilişki saptanmamıştır (42-46).

Salonen ve ark. B-Mod ultrason ile yaş, LDL, sigara, lökosit sayısı ve trombosit agregasyonunun ateroskleroz progresyonunu belirleyebildiğini göstermişlerdir (47).

ARIC (Toplumlarda Ateroskleroz Riski) çalışmasında karotis İMK, yaş, BMI, sistolik ve diastolik kan basıncı, sigara, LDL kolesterol ile ilişkili bulunmuştur (48).

Hodis ve ark. 40- 59 yaş arasındaki CABG (coronary arter bypass greft) olmuş 149 hastayı takip etmişler, 2. yıl sonunda karotis İMK'daki artışı en kuvvetli belirleyen faktörlerin yaş, LDL, sigara ve trombosit agregasyonu olduğunu tespit etmişlerdir (49).

Rotterdam çalışmasında ise yaş, erkek cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), sistolik kan basıncı, hipertansiyon, total kolesterol, diyabet, geçirilmiş MI ve inme arasında pozitif bir ilişki bulunurken HDL seviyeleri ile ters bir ilişki saptanmıştır (50).

ELSA (Avrupa Aterosklerozda Lasidipin Çalışması) çalışmasında karotis İMK ile yaş, sistolik kan basıncı, nabız basıncı, HDL / LDL oranı, LDL kolesterol arasında bir ilişki saptanırken, diastolik kan basıncı açısından ilişki saptanmamıştır (51).

Erken ateroskleroz değişik risk faktörlerine göre değişik arterleri hatta o arterlerin de değişik bölgelerini tutabilmektedir. Berkmortel ve ark. sigaranın KİMK ve FA-İMK (femoral arter intima-media kalınlığı) üzerindeki etkilerini araştırmışlardır (52). Sigara dışında başka risk faktörü bulunmayan yaş ortalaması 44,3 olan 184 olgunun arka duvar AKA (ana karotis arter), İKA (internal karotis arter), bifurkasyon ve sağ femoral arter İMK sigara içenlerde daha kalın bulunmuştur. Sigara, başka risk faktörü

bulunmayan orta yaş grubu kişilerde erken ateroskleroza gösteren İMK'nı arttırmaktadır. En büyük farklılık bifurkasyon, İKA ve sağ FA'de gözlenmiştir. Bu nedenle sigara içenlerde erken ateroskleroza gösterebilmek için bifurkasyon, İKA ya da FA-İMK ölçümü önerilmektedir.

Gençlerde ise risk faktörlerinin karotis arterin değişik bölgelerindeki İMK'na etkileri tam olarak bilinmemektedir. Bagalusa Heart çalışmasında ortalama ortalama yaşı 32 olan sağlıklı asemptomatik 518 olgu incelenmiştir (53). Bulbustaki İMK diğer segmentlere göre daha fazla bulunmuştur. Erkeklerde kadınlara oranla AKA-İMK ve İKA-İMK daha fazla bulunmuştur. Yaş, siyah ırk, sistolik kan basıncı, LDL kolesterol, HDL kolesterol (ters ilişkili) ve serum insülin düzeyi (sadece bulbusta ters ilişkili) AKA-İMK ve bulbus İMK'nın bağımsız belirleyicileri olarak bulunmuştur. Erkek cinsiyet ve VKİ, İKA-İMK'yı etkilemiştir.

Bogalusa çalışmasında risk faktörlerinin bulbus ve AKA'ye etkisi eşit bulunmuştur. Bu nedenle AKA-İMK veya bulbus İMK'nın ölçümü ateroskleroz veya hipertansiyonun gençlerde etkisini gösterebilmek için yapılabilir. Aynı zamanda yüksek riskli gençleri belirlemede KİMK ölçümünün rutin olarak yapılmasının faydalı olabileceği sonucuna bu çalışma ile varılmıştır.

2.2.3. İMK ve Lipid Bozuklukları

Lipid bozukluklarında İMK'daki artıştan 3 mekanizma sorumlu tutulmaktadır, a) Endotel disfonksiyonu ve lipid birikimi, b) İntimada mononükleer hücre birikimi, c) İntima da düz kas hücrelerinin ve ekstrasellüler matriks birikimi.

Lipid düşürücü ilaçlarla yapılan çalışmaların son göstergesi olarak İMK'nın ölçümü alınmıştır. ACAPS (Asemptomatik Karotis Arter İlerleme Çalışması) çalışmasında 40-79 yaş arasındaki orta düzeyde LDL yüksekliği olan 919 asemptomatik hasta çalışmaya alınmıştır (54). Lovastatin ile plaseboya oranla ortalama maksimum AKA-İMK progresyon hızında azalma saptanmıştır. Bu çalışma erken ateroskleroz progresyonunu lipid düşürücülerle yavaşlatıldığını gösteren ilk çalışmadır.

KAPS (Kuopio Atheroskleroz Korunma Çalışması) çalışmasında LDL-kolesterolün düşürülmesinin karotis ve femoral arterlerdeki ateroskleroz progresyonuna etkisi araştırılmıştır (55). LDL-kolesterol seviyeleri düşürülerek aterosklerotik progresyonun azaltılması ciddi aterosklerotik hastalığı bulunanlarda gösterilmiş olmakla beraber bu çalışma ciddi aterosklerozu olmayanlarda yapılmış olan ilk çalışmadır. 44- 65 yaş arasındaki 424 erkek pravastatin ve plaseboya ayrılarak 3 yıl boyunca takip edilmişlerdir. KİMK olarak her iki AKA ve bifürkasyon uzak duvarlarından ölçülen ortalama maksimum İMK alınmıştır. Pravastatin ile KİMK' deki progresyon hızı azalmıştır. Bu etki özellikle bazal İMK fazla olanlarda ($İMK > 1.6$ mm), sigara içenlerde, ve plazma vitamin E seviyesi düşük olanlarda daha belirgin bulunmuştur.

KAPS çalışmasında aynı zamanda karotis arterin 3 segmentinin ve femoral arterin tedaviye cevabı ayrı olarak da incelenmiştir. Tedavi ile AKA-İMK'da %35 karotis bifürkasyonun da ise %13 (anlamli değil) oranında progresyon hızında azalma saptanırken, İnternal karotis arter ve femoral arterde tedavi edici bir etki bulunamamıştır. Femoral arter ve karotis bifürkasyonun da tedaviye cevabın daha az olmasının nedenleri olarak; bifürkasyondaki ölçümlerin AKA'ya göre daha zor ve hata payının daha fazla olması, bu bölgelerde kan akımının türbülanslı nedeniyle aterosklerotik progresyonun lipidlerden çok hemodinamik ve lokal mekanik faktörlere bağlı olması ileri sürülmüştür. Bu nedenle bu çalışmanın sonucunda çalışmalarda AKA'nın kullanılması önerilmiştir.

2.2.4. İMK ve KAH Arasındaki İlişki

Bir çok çalışmada KİMK ile KAH sıklığı arasındaki ilişki tespit edilmiştir. Chambers ve Norris servikal üfürümü olan 500 asemptomatik hastanın 4 yıllık takiplerinde %7 oranında kardiyak iskemik olay saptamışlardır (57).

Salonen 1257 orta yaşlı erkeğin 1 yıllık takibi sonucunda maksimum AKA-İMK ile koroner kalp hastalığı arasında ilişkinin

olduğunu göstermiştir (58) Yine bu araştırıcı karotis arterde plak varlığının sadece KİMK'a oranla AMİ riskini daha iyi belirlediğini saptamıştır.

Cardiovascular Health Study (Kardiyovasküler Sağlık Çalışması) çalışmasında kardiyovasküler hastalık hikayesi olmayan 65 yaş üzerindeki 4476 vaka ortalama 6.2 yıl izlenmiştir (56). Bu çalışmada KKA dışında İKA-İMK maksimum değerleri alınmış, İMK artıkça yıllık inme ve koroner arter hastalığı insidansının da arttığı tespit edilmiştir. Risk faktörlerine göre düzenleme yapıldığında ise KAH ve inme riski bir miktar azalsa da anlamlı kalmaktadır. Alınan bölgelere göre incelendiğinde ise İKA ve AKA-İMK'nin maksimum değerleri Mİ ve inme riski ile ilişkili bulunsa da, İKA-İMK Mİ riskini, AKA-İMK ise inme riskini daha iyi belirleyebildiği saptanmıştır.

ARIC çalışmasında da İMK ile Mİ ilişkisi araştırılmıştır (58). Bu çalışmada bilinen inme ve koroner arter hastalığı olmayan 45-64 yaş arasındaki 15.792 kişi 6 ila 9 yıl arasında takip edilmiştir. İMK ölçümü AKA, İKA ve bifürkasyon uzak duvarından alınmıştır. KİMK ile KAH arasında ilişki saptamışlardır. Bu ilişki risk faktörlerine göre ayarlanma yapıldığında bir miktar azalsa da tamamen ortadan kalkmamıştır. Miyokard infarktüsünü belirlemede AKA-İMK diğer bölgelere göre daha üstün bulunmuştur. Böylece internal ve bifürkasyon ölçümlerinin zor olması ve de tam olarak gösterilememesi nedeniyle AKA'den ölçüm yapılabilir sonucuna varılmıştır.

Sol ve arkadaşları 55 yaş üzerindeki 2267 hastayı ortalama 4.6 yıl takip ederek, KİMK artışının Mİ riskini arttırdığını tespit etmişlerdir (59). Aynı zamanda KİMK'ı üç bölgeden (AKA, bifürkasyon, İKA) ölçerek hangi bölgenin Mİ en kuvvetli şekilde belirleyebileceğini araştırmışlardır. Bu üç bölgede de Mİ riski aynı oranda tespit etmişlerdir. Risk faktörlerine göre ayarlama yapılmış KİMK ile Mİ arasındaki ilişki bir miktar azalsa da anlamlılık devam etmiştir. Yalnız bu çalışmada görüntüleme zorluğundan bifürkasyon ölçümleri bazı hastalarda alınamamıştır.

Rotterdam çalışmasında ise 55 yaş üzerindeki 8000 vaka ortalama 2.7 yıl takip edilmiştir (60). AKA-İMK'de 0.163 mm'lik bir artış MI görülme riskinde 1.43 oranında bir artışa sebep olmaktadır. Kardiyovasküler risk faktörlerine göre bir ayarlanma yapılırsa bu risk 1.25 olarak tespit edilmiştir.

CLAS (Aterosklerozda Kolesterolün Düşürülmesi) çalışmasında ise 40-59 arasında CABG (koroner arter bypass greft) operasyonu geçirmiş olan 146 erkek hasta ortalama 8.8 yıl takip edilmiştir (60). Bazal ölçüme göre her bir 0.13 mm'lik artışın koroner olay riskini 1.4 kat arttırdığı saptanmıştır. Aynı zamanda her bir 0.03 mm/yıllık İMK'da ki artış hızı koroner olay riskini 3.1 kat arttırmaktadır. Bu çalışmada aynı zamanda kolestipol-niasin tedavisinin plesebo grubuna göre koroner olayları azalttığı tespit edilmiştir. Bu azalma İMK progresyon hızına göre ayarlanırsa istatistiksel anlamlılığını yitirmektedir. Bu da koroner olayların azalmasındaki tedavinin etkinliği İMK progresyon hızının azaltılması ile çok yakın ilişkide olduğunu gösteren çok önemli bir sonuçtur.

Kallikazaros ve ark. karotis arter hastalığının göğüs ağrısı ile başvurmuş hastalarda ciddi koroner arter hastalığını belirleyip belirliyeceğini araştırmışlardır (61). Çalışmaya ortalama 58 yaşında 225 hasta alınmıştır. Karotis hastalığı olarak lümen çapında %50'den fazla daralma olarak tanımlanmıştır. Karotis hastalığının varlığı ciddi KAH ile ilişkili bulunmuştur. Karotis hastalığı bulunanlarda daha çok sol ana damar ve üç damar hastalığı tespit etmişlerdir. Göğüs ağrısı olan kişilerde koroner aterosklerozun ciddiyetinin noninvaziv olarak karotislerde İMK, plak ve darlık ile gösterilebilmesi klinik açıdan çok önemlidir.

Lekakis ve arkadaşları K-İMK ve FA-İMK ile koroner arter hastalığının ciddiyeti ve yaygınlığı arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (62). Çalışmaya ortalama 59 yaşındaki 224 koroner anjiyografisi yapılmış olan vaka alınmıştır. AKA-İMK, İKA-İMK, bulbus İMK ile FA-İMK

ölçülmüştür. KAH yaygınlığı tutulan damar sayısına ve de Gensini skorlamasına göre yapılmıştır. KAH yaygınlığı arttıkça KİMK ve FA-İMK'da artmaktadır. KAH yaygınlığını bağımsız belirleyebilen faktörler olarak erkek cinsiyet, FA-İMK, AKA-İMK, yaş, diyabet ve bulbus İMK tespit edilmiştir. FA-İMK ise Gensini skorlamasını belirleyen bağımsız tek parametre olarak bulunmuştur. FA-İMK ve bulbus İMK KAH yaygınlığını belirlemede bağımsız parametrelerdir ve bu ölçümler AKA-İMK'ya ek bilgiler verebilir.

İMK, plağa oranla koroner olayları belirlemede daha az duyarlı bulunmaktadır. Fakat koroner arter hastalığı bilinmeyen gruba bakılacak olursa plak görülme sıklığı daha azdır ve bu nedenle KİMK riski belirlemede daha faydalı bir metottur.

Belhassen ve ark. kapak operasyonu yapılacak olan 152 hastanın AKA-İMK ve transözefajiyal ekokardiyografi (TEE) ile ölçtükleri aortik İMK'nı koroner anjiyografi neticeleri ile karşılaştırmışlardır (63). Bu çalışmanın sonucunda kapak operasyonuna gidecek olan hastalarda KİMK'ı 0.55 mm'nin altında bulunanlarda koroner anjiyografiye gerek olmadığını, KİMK 0.55 mm'nin üzerinde olanlarda ise TEE ile aort İMK'nın ölçülmesini ve eğer aort İMK 3 mm'nin üzerinde ise koroner anjiyografi yapılmasını önermektedirler.

Bir çok çalışmada non-invaziv olarak ölçülen KİMK'ın KAH ve inme riskini belirlemede önemli bir parametre olduğu gösterilmiştir. del-Sol ve ark. KİMK'ın (herhangi bir segmentten ölçülen), diğer 9 risk faktörü (yaş, cinsiyet, diyabet, geçirilmiş MI ve inme, sigara, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, total ve HDL-kolesterol) ile aynı belirleyiciliğe sahip olduğunu göstermişlerdir (64).

Günümüzde AHA tarafından kardiyovasküler riski belirlemede kullanılan bir çok non-invaziv metottan sadece KİMK'ın ölçümünün asemptomatik 45 yaşın üstündeki kişilerde risk belirlemede kullanılabileceği bildirilmiştir (37). Çocukluk çağında ölçülen KİMK'ın ise ileride nasıl bir sonuç vereceği şu an için bilinmemektedir.

Sonuç olarak İMK yüksek iskemik riskli hastaları belirlemede, KAH'nın erken tespitinde, sınırda lipid seviyesi olanlarda ilaç başlanılmasında, tedaviye başka bir ilaç eklenmesinde ve tedavinin başarısını gösterilmesinde kullanılabilir.

Yapılacak olan yeni çalışmalarla yaş gruplarına göre normal değerlerin ve progresyon hızlarının tanımlanması, İskemik olay riski için pozitif ve negatif prediktif değerlerin belirlenmesi, standart bir metodolojinin saptanması, tedavi gerektiren değerlerin oluşturulması ve de tedavilerin başarısındaki etkinliği göstermedeki yerinin tam olarak belirlenmesi gerekmektedir.

2.3. Nabız Dalga Hızı

Büyük arter patolojileri kardiyovasküler mortalite ve morbiditede önemli yer tutar. Günümüzde büyük arterlerde ateroskleroz gibi yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin patolojik olarak başlangıcı ve ilerlemesi tam olarak anlaşılamamıştır. Ateroskleroz gelişiminin ve çoğu kardiyovasküler risk faktörünün sinsi özellikte olmasından dolayı arteriyel değişikliklerin ve fonksiyonel ve/veya yapısal lezyonların erken tanınması klinik komplikasyonlar açısından yüksek riskli bireylerin belirlenmesine yardımcı olabilir.

Büyük arterler mekanik, endokrin ve parakrin görevleri bulunan karmaşık fonksiyonlu organlardır. Elastik büyük arterler pulsatil akımın sistolik komponenti sırasında enerjiyi absorbe ederler ve kardiyak debi için gerekli olan kalp işini azaltırlar. Büyük arterler ile ilgili dinamik çalışmalar oldukça zordur; çünkü kan akımı pulsatil niteliktedir, damar duvarının kompleks bir yapısı vardır ve düz kas tonusu sürekli değişmektedir (65). İnsanlarda büyük damarların viskoelastisitesini değerlendirmek amacıyla çeşitli yöntemler geliştirilmiştir; anjiyografi gibi invazif yöntemler arter lümeninin kesin değerlendirilmesine ve arter duvarının yapısal analizine izin verir. Fakat oldukça kompleks ve pahalı olan bu yöntemler aynı zamanda teknik ekibe de gereksinim duyarlar. Bu yüzden geniş klinik

Çalışmalarda kullanılmaları kısıtlıdır. Genelde ultrason tekniklerini temel alan invazif olmayan yöntemler ise (Dupleks Echo Doppler, Echo-Tracking gibi) ultrason ya da video sinyallerinin bilgisayarlı analizi ile bazı arterlerin yapı ve fonksiyonları hakkında bilgi verebilirler. Nisbeten daha basit olan bu yöntemler klinik araştırmalarda daha sık kullanılmaktadır. Basınç-ap histerezis eğrileri, arteryel çap dalga formu, arteryel basınç dalga formu, arter duvar kalınlığı viskoelastik parametreler, arteryel kompliyans (transmural gerilim basıncındaki değışiklikten (dP) kaynaklanan volüm değışiklik (dV) oranı (dV/dP)) ve nabız dalga hızı noninvazif olarak değeriendirilebilmektedir.

2.3.1. Nabız Dalga Hızının Tanımı

Arteryel nabız kalp kontraksiyonunun oluşturduğu bir dalgalanmadır ve kalp hızı ile aynı sıklıkta oluşur. Kanın sol ventrikülden aort kapağına pompalanması ile aortada oluşan akım arteryel ağaç boyunca pulsasyonlara sebep olur. Bu pulsasyonların çoğı "nabız" olarak düşünölür, fakat sıklıkla klinisyenler nabızı sadece büyük arterlerde palpe edilebilen arteryel basınç olarak algılarlar. Aortadan periferik arterlere ilerleme esnasında nabız dalgasının şeklinde hem amplitüd hem de kontur açısından değışiklikler olmaktadır. Arter ve arteriol sisteminin özellikleri ve ventriköl kontraksiyonlarına bağımlı olan arteryel pulsasyonun anlaşılması ile arter hemodinamiklerinin ve dalga taşınma modelinin incelenmesi önem kazanmıştır. Böylece santral ve periferik arterlerde sistolik ve diastolik kan basınçları arasındaki ilişki belirlenmiş olup nabız basıncının 2 ya da 3 dalganın süperpozisyonundan oluştuğı anlaşılmıştır; birincisi kalpten periferik taşınan dalga, ikincisi periferden gelen dalganın yansıması, üçüncüsü ise kalbe yansıyan dalgadır (65). Başlangıç dalgası sol ventriköl ejeksiyonu ve arteryel sertliğe bağıdır. Oysaki yansıyan dalga arteryel sertlik ve dalganın yansıması potansiyel bölgelerle ilişkilidir. Genç erişkinlerde arterler daha çok esnektir; bu nedenle dalganın taşınma hızı nispeten daha düşüktür, yansıyan dalga ise sadece diastolde görölabilir.

Daha yaşı bireylerde arterler daha esnektir ve nabız dalgası hızı yüksektir, yansıyan dalga sistolik basıncın yükselen kolunda görülebilir. Nabız dalgasının şeklinde yaşla ortaya çıkan bu karakteristik değişiklikler aortik sertliğin ve nabız dalga hızının artışına bağlanmaktadır (65). Böylece sistemik arterlerde basınç ve akım dalgasının amplitüd ve kontürü arteriyel hemodinamiklerin, sertliğin ve dalga yansımasının temeline dayanarak açıklanabilir (65)

2.3.2. Nabız Dalga Hızı Ölçümü

Nabız dalga hızının belirlenmesi arterlerin elastik özelliklerini değerlendirmedeki en önemli metodlardan biridir. Nabız dalga hızı belli mesafeye kadar ayrılmış bir çift arterin (karotis-femoral, brakiyal-radial arterler gibi) trasesi üzerine transkutanöz olarak fikse edilmiş iki ultrason ya da basınca duyarlı transdüser kullanarak ölçülebilir (65) (Şekil 1,2). Ölçülen nabız dalga hızı arteriyel duvar sertliğinin bir indekssidir ve aynı zamanda arteriyel distensibilite ya da Bramwell ve Hill in klasik formları ile hesaplanmış rölatif arteriyel komplians $[(dV/V)/dP]$ ile ters orantılıdır (67). Arteriyel komplians gibi nabız dalga hızı ve bundan kaynaklanan distensibilite indeksi de kan basıncına bağımlıdır. Ventriküler ejeksiyon sonrası (arteriyel ağacın elastik, geometrik özellikleri ve kan yoğunluğuna bağımlı olarak) arteriyel ağaç boyunca bir nabız dalgası hızı oluşturulur. Arteriyel duvarın kalınlığı ve lümen çapı değişiklikleri nabız dalga hızı ölçümünde temel unsurlardır. Bu konu bir matematik formülü şeklinde ifade edilebilir (65). Moens-Korteweg eşitliğine göre $NDH = \sqrt{Eh/2R}$ veya Bramwell-Hill eşitliğine göre $NDH = \sqrt{\Delta P \cdot V / \Delta V}$ dir. Burada E: arter duvarının Young modülü ($E = \Delta P \cdot D / h \cdot \Delta D (\text{cm}^3 \cdot \text{mmHg}^{-1})$), h: duvar kalınlığı, R: arter yarıçapı, D: kan yoğunluğu, ΔP : basınç değişimi, ΔV : hacim değişimi, ΔR : çap değişimini ifade etmektedir.

NDH ölçümünde önce hastanın kasık ve boyun bölgesinden ölçülen nabız geçiş süresi hesaplanır. Bu en güvenilir olarak hastanın monitörize edilmesi ve EKG deki R dalgası ile arteriyel pulsasyonun başladığı nokta arasındaki sürenin ölçümü ile olur. Arteriyel akım trasesinin güvenilir

biçimde elde edilmesi için kullanılan transdüserin en az 7.5 MHz olması gerekir. Ölçümler 10 dan fazla farklı kardiyak döngüde tekrarlanır ve ortalama değer sonuç analizi için kullanılır. Daha sonra her iki nokta arasındaki mesafe yüzeyel olarak ölçülür. Nabız dalga hızı $NDH = D/t$ formülü ile hesaplanır. [D: iki kayıt noktası arasında nabız dalgası tarafından vücut yüzeyinde katedilen mesafe (metre), t: Vasküler prob kullanılarak ölçülen her iki nokta arasındaki transit zamanı (saniye)].

2.3.3. NDH Üzerine Etkili Fizyolojik Faktörler

Nabız dalga hızı analizi için yaş ve kan basıncı en önemli unsurlardır. Yaş ve arteriyoskleroz arteriyel ağaç santral ve elastik arterler üzerinde daha belirgin olmak üzere değişik derecede etkilerler. İlerleyen yaş ile aortanın genişliği giderek artmakta, esneyebilirliği ise azalmaktadır. Yaş ile aortanın elastik dokusu progressif olarak azalmakta ve yerini kollajen dokuya bırakmaktadır; bu arada elastik liflerin yapısı da değişmektedir. Her iki cinsiyette yaş ile aortik nabız dalga hızı (karotis-femoral ya da gövde nabız dalga hızı değerleri artmaktadır.

Nabız dalga hızını değerlendirmek için basınç dalgalarını ya da kan akım hızını temel alan noninvazif tekniklerin kullanıldığı daha yeni çalışmalar da ilerleyen yaşın aortik ya da karotis-femoral nabız dalga hızını arttırdığını göstermiştir (66,,68-73). Bu çalışmaların çoğunda yaşın aortik nabız dalga hızı üzerindeki etkileri multiple regresyon analizi ya da diğer metodolojik yöntemlerle incelenmiş ve yaş ile etkilenebilen nabız dalga hızının diğer belirleyicileri (kan basıncı, kalp hızı gibi) de incelenmeye alınmıştır.

Periferik nabız dalga hızı karotis-femoral, üst ekstremité (brakiyal-radyal) ya da alt ekstremitéde (femoral-tibial) ölçülebilir. Kardiyovasküler fizyopatolojinin anlaşılması ile yaşın nabız dalga hızı üzerindeki etkisinin sadece aortada değil periferik arterlerde de analiz edilmesinin önemli olduğu ortaya çıkmıştır; radyal nabız dalga hızının sürekli olarak aortik nabız dalga hızından yüksek oluşu, orta boylu arterlerde büyük arterlerden daha hızlı nabız dalga geçiş zamanı olduğunu göstermektedir (65).

Sadece yaşın arter sertliği üzerindeki etkisini analiz etmek için aterosklerozun düşük prevalanslı olduğu bilinen popölasyonlarda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla Avolio ve ark.(73) in popölasyonunda 3 farklı arterde (aorta, kol ve bacak arterleri) nabız dalga hızı değerlerini ölçmüşler ve merkezi nabız dalga hızı değerlerini periferik nabız dalga hızı değerlerinden daha düşük bulmuşlardır.

Kan basıncının iki komponenti vardır. Ortalama arter basıncının oluşturduğu sabit komponent (ortalama basınç) ve ortalama basınç etrafında dalgalanma gösteren pulsatil komponent. Ortalama basınç küçük arterler tarafından oluşturulan dirençle ilgili iken pulsatil basınç arteryel sertlik (rijidite) ve duvar gerilimi gibi büyük arteryel değişikliklere bağlıdır. Arterler bir yandan basıncı iletirken, bir yandan da frenleyici işlev görürler. Basınç ileti işlevi doğrudan ortalama kan basıncı ile ilişkili olup kalp atım hacmi ve damar direncine bağlıdır. Frenleyici işlev ise pulsatil akım ve pulsatil basınç ile karakterizedir ve aralıklı ventriköl ejeksiyonlarına bağlı olan basınç dalgalanmalarını azaltır. Sistolik ejeksiyon sırasında basınç ile aorta ve onun dalları önemli miktarda kan volümü ile yüklenirler; diyastolde ise depolanan basınç enerjisi kanın ileri itilmesini sağlar. Bu "Windkessel fonksiyonu", oluşan intermitan sununun daha düzgün akıma dönüşmesine katkıda bulunur. Bu nedenle nabız basıncı esas olarak her atımda fırlatılan kan volümü (atım hacmi) ve aorta ile büyük damarların kompiyansına bağlı olarak oluşmaktadır. Daha az ölçüde olmak üzere kanın ejeksiyon hızının da rolü vardır. Aort duvarı tümüyle elastik özelliğe sahip değildir. Mevcut visköz elemanları nedeniyle kan ne kadar hızla fırlatılırsa gerilim için o ölçüde direnç meydana gelecek ve buna bağlı olarak nabız basıncı daha fazla artacaktır. İntraarteryel basıncın artması ile nabız dalga hızının arttığı bilinmektedir. Kan basıncının artması nabız dalga hızını da artırmaktadır. Bununla beraber nabız dalga hızı ile sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı değerleri arasında değişken bir ilişki katsayısı mevcut olup bir çok çalışma sistolik kan basıncının nabız dalga hızı ile direkt ilişkili olduğunu göstermiştir (66,70,71,73). Ondokuz ölkeden yaklaşık 2000 hipertansif hastanın incelendiği Complior çalışmasında da

yaş ile sistolik kan basıncının karotis-femoral nabız dalga hızının major belirleyicileri olduğu saptanmıştır (75). Sistol sırasındaki kan basıncı artışının sol ventrikül hipertrofisi gelişimini kolaylaştırdığı bunun aksine, diyastol esnasındaki düşük basınç değerlerinin koroner perfüzyonu sağlayan potansiyel bir durum olduğu gösterilmiştir (76,77). Böylece sistolik kan basıncı, nabız basıncı ve nabız dalga hızındaki artışlar ile diyastolik kan basıncındaki düşme zararlı faktörler olarak ortaya çıkmaktadır (76,77).

Vücut-kitle indeksi, bel-kalça oranı gibi antropometrik faktörler ve cinsiyet de nabız dalga hızını etkileyebilir (70,71,75). Önceleri daha kısa boy sistolde, diyastole nazaran yansıyan dalgaların santral aortaya daha erken dönmesi yüzünden kardiyovasküler bir risk faktörü olarak tanımlanmaktaydı (78); bu yüzden de yaşlı kadınlarda yaşlı erkeklere nazaran artmış nabız basıncını anlamaya yardımcı olmaktadır. Daha yüksek bir kalp hızından sorumlu olduğuna inanılan bir faktör olarak daha kısa bir boy azalmış arter arter uzunluğunu (79), daha kısa bir diyastolik zaman sabitini ve aynı periferik rezistansda daha düşük arter esnekliğini gösterir.

2.3.4. Klinikte Nabız Dalga Hızının Kullanımı

Hipertansiyon gibi durumlarda gelişebilen sol ventrikül hipertrofisinin kardiyovasküler morbidite ve mortalite için güçlü bir bağımsız gösterge olduğu bilinmektedir (80,81). Kişinin gelecekte sahip olacağı sol ventrikül kitle değerini tahmin etmeye yarayan en iyi göstergenin ise nabız basıncı olduğu ifade edilmektedir (82). Nabız basıncı arteriyel sertlik (artmış arteriyel nabız dalga hızı) ile ilişkilidir. Hipertansiyon ve aterosklerozda arteriyel sertlikteki artmaya bağlı olarak tidal dalga boyu, sistolik kan basıncı ve nabız basıncı artmaktadır (83). Aterosklerozun erken yapısal değişikliklerinin oluşmasında hiperkolesterolemi önemli bir rol oynar (84). Preklinik çalışmalarda LDL-kolesterol seviyeleri aterosklerozun anatomik yaygınlığı ile ilişkili görünmektedir (85). Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilmiş çok

sayıdaki kanıt düşük plazma HDL-kolesterol düzeyi ile koroner olay gelişme riski arasında güçlü bir ilişkinin varlığını desteklemektedir (86,87). Bu ilişki hem erkekler hem de kadınlar için geçerlidir.

Bazı çalışmalarda hiperlipideminin geniş arterlerin viskoelastik özelliklerini etkileyebileceği belirtilmiştir (88,89). Relf ve ark.(89) serum kolesterol seviyeleri ile aortik-iliyak nabız dalga hızı arasında anlamlı bir korelasyon saptamışlardır. Buna karşın Alman ve Çin toplumlarında yapılan geniş çalışmalarda, total serum kolesterol seviyeleri ile nabız dalga hızı arasında ilişki saptanmamıştır (90,91). Dart ve ark.(92) yaş ile beraber arteryel sertlikteki artışın koroner arter hastalığına sahip hiperkolesterolemik hastalarda, hastalığı olmayanlara göre daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir. Bununla beraber, izole hiperkolesterolemili hastalar normokolesterolemilere göre daha az artmış arteryel sertliğe sahiptir. Bu durum izole hiperkolesterolemik hastalarda yüksek kolesterol seviyelerinin zararlı etkilerine karşı bünyesel dirençle açıklanmaya çalışılmıştır. Hemodiyaliz hastalarında da arteryel distensibilite azalmasında lipid bozukluklarının oldukça az önemi olduğundan bahsedilmektedir (93)

Koroner arter ateroskleroza ile azalmış aort distensibilitesi arasında ilişki mevcuttur; bu ilişki çıkan aortada abdominal aortadan daha belirgindir (94). Azalmış aort distensibilitesi veya artmış nabız dalga hızı global aort distansibilitesi ve sol ventrikül yükünün bir indeksidir (94). Ciddi koroner ateroskleroza azalmış aort distensibilitesi sol ventrikül ejeksiyonuna karşı bir direnç oluşturur ve efektif koroner kan akımını azaltır; bunun sonucu miyokard oksijen istem/sunum oranı bozulur ve miyokardiyal iskemi şiddetlenir. Tipik göğüs ağrısı ST segment depresyonu ve pozitif egzersiz testine rağmen anjiyografik olarak normal koroner arterlere sahip hastalar kardiyak sendrom X kapsamında tutulmaktadır (95). Normal koroner anjiyografili miyokard infarktüsünün görülme sıklığı %1-11 arasında değişmektedir (96). Kardiyak sendrom X'li hastalarda iskemi altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte bütün arterlerde mikrodolaşım bozukluğu üzerinde durulmaktadır; normal

koroner arterlere sahip bu hastalarda düşük koroner akım rezervi tespit edilmiş ve bu durum çıkan aortadaki anormal akım paternlerine bağlanmıştır (97). Motoyama ve ark.(98) mikrovasküler anginalı veya koroner spastik anginalı hastalarda anormal brakial arter dilatasyonu olduğunu göstermişlerdir. Kidawa ve ark.(99) kardiyak sendrom X'li hastalarda, brakial arterde bozulmuş endotel bağımlı vasodilatasyon cevabı ile karotis-femoral nabız dalga hızında artış olduğunu göstermişler ve bunlar arasında sıkı bir korelasyon saptayarak bu durumun yaygın arter disfonksiyonuna işaret edebileceğini belirtmişlerdir.

Serebrovasküler hastalık (100), Marfan Sendromu (101), kalp yetmezliği (102), insüline bağımlı diyabetes mellitus (103) ve insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus (104) gibi kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından yüksek risk grubunda bulunan hastalarda da arteriyel nabız dalga hızı gibi arteriyel sertlik indeksleri araştırılmış ve genelde artmış bulunmuştur. Yıldız ve ark. insülin bağımlı olmayan mikroalbüminürik diyabetes mellituslu hastalarda yaptıkları bir çalışmada, hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek karotis-femoral nabız dalga hızı olduğunu tespit etmişlerdir (70). Diyabetik hastalarda vasküler stres ve endotelyal hasar sonucu intima ve media tabakasında kalınlaşma olmakta ve aterosklerotik süreç hızlanmaktadır (105,106). Damar duvarında sertliğin artması arteriyel kompliance azalmaya neden olmaktadır. Artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskine sahip son dönem böbrek yetmezlikli hastaların tipik vasküler nitelikleri, artmış arteriyel sertlik (azalmış arteriyel distansibilite) ve intima medya kalınlaşmasıdır (107). Arteriyel duvardaki intrinsik dejeneratif değişiklikler, hipertansiyon varlığında arter duvarında meydana gelen düz kas hipertrofisi ve fibröz doku artışına bağlı kalınlaşma son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda azalmış damar duvar distansibilitesinden sorumlu olabilir (108).

Sonuç olarak arteriyel nabız dalga hızı yüksek kardiyovasküler risk grubundaki hastaların belirlenmesinde ve takibinde kullanılabilecek invazif

olmayan metodlarla da kolaylıkla ölçülebilen bir parametredir. Nabız dalga hızı analizinde yaş ve hipertansiyon en önemli unsurlardır.

Çalışmamızda karotis İMT ve karotis-femoral nabız dalga hızının birbiriyle ve koroner anjiyografideki Gensini skoruyla ilişkisini saptamayı amaçladık.

3.MATERYAL VE METOD

3.1.Hasta Grupları:

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğine başvurup değerlendirildikten sonra, koroner arter hastalığı ön tanısı ile koroner anjiyografisi planlanan veya koroner arter hastalığı semptom ve bulguları olmaksızın ciddi kapak rahatsızlığı olup sağ-sol kalp kateterizasyonu planlanan, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olup eşlik eden risk faktörleri veya altta yatan olası koroner arter hastalığını ekarte etmek için koroner anjiyografisi planlanan, 35-75 yaş aralığında hastalar alındı.

Yukarıdaki temel kriterlere uyan fakat aşağıda sıralanan özellikleri taşıyan hastalar çalışma dışı bırakıldı:

1. Daha önceden anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı olanlar ve bu nedenle cerrahi veya mekanik revaskülarizasyon uygulanmış olanlar.
2. Anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı olmamakla beraber unstabil angina pectoris veya ST elevasyonsuz Mİ tanısı ile yatan hastalar
3. Bilinen periferik damar hastalığı olanlar
4. Ciddi sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu ($EF < \%40$)
5. Ciddi aort yetmezliği veya aort darlığı olanlar
6. Kronik karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlar
7. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi solunum sistemi rahatsızlıkları bulunanlar
8. Konjenital kalp hastalığı olanlar

Çalışma için uygun kriterleri taşıyan hastaların, koroner anjiyografiye hazırlık aşamasında alınan anamnezde koroner arter hastalığı açısından risk faktörleri belirlendi. Çalışma öncesi risk faktörleri saptanırken aşağıdaki kriterler esas alındı

Hipertansiyon: Daha önceden hipertansiyon tanısı alıp antihipertansif medikasyon uygulananlar veya antihipertansif ilaç kullanmayıp daha önce yapılan muayenelerde ve tansiyon çizelgesi takiplerinde kan basıncı 140/90 mmhg ve üzeri olanlar hipertansif kabul edildi. Arteriyel kan basıncı en az 5 dakikalık dinlenmeyi takiben standart civalı manometre ile ölçüldü. sistolik kan basıncı Korotkoff seslerinin ilk duyulduğu, diyastolik kan basıncı ise seslerin kaybolduğu nokta (faz 5) olarak kabul edildi.

Hiperlipidemi: Açlık plazma ölçümünde Total Kolesterol 200 mgr/dl, LDL kolesterol 130 mgr/dl, Trigliserid 200 mgr/dl'nin üzerinde olanlar ve başvuru esnasında statin tedavisi alanlar hiperlipidemik kabul edildi.

Diyabet: Açlık kan şekeri 126 mgr/dl'nin üzerinde veya daha önceden diabet tanısı konulup antidiabetik ajan kullanan hastalar diyabetli kabul edildi.

Aile öyküsü: Birinci derece yakınlarında erkeklerde 55 yaşından kadınlarda 65 yaşından önce geçirilmiş MI, bilinen koroner arter hastalığı olması olarak tanımlandı.

Sigara: Son 1 yıl içinde sigara içen hastalar aktif içici olarak değerlendirildi.

Vücut Kitle İndeksi (VKİ): Muayene esnasında boyu ve kilosu ölçülen hastaların kilo (kg) / boy x (metre)² formülüne göre VKİ hesaplandı.

Bel Kalça Oranı (BKO): Bel çevresi göğüs ve kalçalar arasındaki en dar bölgeden ölçüldü. Kalça çevresi ise kalçalar arasındaki en uzak mesafeden ölçüldü. BKO bel çevresi kalça çevresine bölünerek bulundu.

Çalışmaya alınmak için uygun kriterleri taşıyan hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve sözlü onayları alındıktan sonra çalışma grubuna dahil edildi.

3.2. Görüntüleme Yöntemleri

Karotis İMK ölçümü için hastalar supin pozisyonunda yatırıldıktan sonra başları arkaya doğru eğimli olacak şekilde kaldırıldı, ardından sağ ve sol karotis arterler Toshiba Poversion 7500 (Toshiba AG)

ultrasonografi cihazının 7,5 mHz doğrusal probuyla görüntülendi. Ana karotis arter bölümünün bulbustan itibaren 2-3 cm. distalinden yaklaşık 1 cm' lik bir segment belirlenip, video bağlantı kablosu ile bilgisayar ortamına aktarıldı. Bunun ardından İMK ölçüm programı olan M'ATH® standart versiyon 2.0.1.0 (Metris AG, Fransa) ile uzak kenar ölçüm yöntemine dayanılarak ilgili segmentin maksimum ve ortalama kalınlıkları belirlendi. Bu yöntem her hastada sağ ana karotis arter ölçümü için uygulandı daha sonra bu değerler ayrı ayrı ve ortalamaları alınarak değerlendirildi.

Hastaların nabız dalga hızı Toshiba Povervision 7500 (Toshiba AG, Kore) ultrasonografi cihazının 7,5 mHz doğrusal probu kullanılarak hesaplandı. Hastalar öncelikle 3 kanallı EKG ile monitörize edildi. Daha sonra supin pozisyonda iken sağ karotis artere ait doppler akımları görüntülendi. EKG'deki R dalgasının tepesi ile pulse wave dopplerde (PW dopler) nabız trasesinin başladığı nokta arasındaki süre tespit edildi. Aynı değer sağ femoral arter için saniye cinsinden tespit edildi. Bu iki değer in farkı alınarak transit zamanı (T) bulundu. Daha sonra yüzeysel ölçümle bu iki nokta arasındaki mesafe metre cinsinden saptandı (D). Buna göre $NDH=D/T$ olarak hesaplandı.

Hastalara Judkins yöntemiyle femoral arterden girilerek koroner anjiyografi yapıldı. Arteriyografik değerlendirme "on-line quantitative" anjiyografik sistemi (DCI/ACA, Phillips Integris H, Netherlands) cihazıyla yapıldı, digital ortamda DICOM® standardında CD'lere kaydedildi. Siemens AG tarafından geliştirilen ACOM.PC programıyla bilgisayarda anjiyografik görüntüler izlendi ve değerlendirildi.

Koroner anjiyografi değerlendirmesi hastaların noninvaziv parametreleri açısından bilgi sahibi olamayan uzmanlar tarafından yapıldı. Tüm hastaların Gensini skorları hesaplandı (110). Buna göre lümen çapında %0-25 daralma 0, %25-49 daralma 1, %50-74 daralma 2, %75-89 daralma 4, %90-99 daralma ile beraber antegrad akımın bulunması 8, total oklüzyon ise 16 puan olarak hesaplandı. Eğer aynı koroner arterde birden fazla lezyon varsa en yüksek 16 olacak şekilde bu lezyonların puanları

toplandı. 2 milimetre çapın üstündeki yan dallar için ise benzer skorlama yapıldıktan sonra yarısı alınarak toplam skora eklendi. LAD, CX ve RCA'nın 2.0 mm den ince olarak devam eden kısımlarındaki lezyonlar hesaplamada dikkate alınmadı. Bu şekilde Gensini skoru modifiye edildi.

3.2.3. İstatistiksel Yöntemler

Çalışma süresince toplanan verilerin istatistiksel analizleri SPSS 10,0 programıyla yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde ile ifade edildi. Dağılım örneğine uygun olacak şekilde sürekli değişkenlerin analizi için Student T testi veya Mann Whitney U testi uygulandı. Kategorik değişkenler için Chi-Square Testi yapıldı. Üç ve daha fazla sayıda gruplar arasındaki farklılıklar ANOVA testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arası ilişki Pearson Korelasyon analizi ile incelendi. Nabız dalga hızının yaygın koroner arter hastalığını tanımlama açısından duyarlılık ve özgüllüğü ROC analizi ile belirlendi. Lojistik regresyon analizi ile Gensini skorunun bağımsız belirleyicileri araştırıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 37 ile 77 yaş arasında, 71'i erkek ve 40'ı bayan olmak üzere toplam 111 ardışık hasta alındı. Hastaların % 31,5'inde diyabet, % 46,8'inde hipertansiyon ve % 55'inde hiperlipidemi saptandı. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Çizelge 4.1 de gösterilmiştir. Anjiyografik olarak hastaların % 52' sinde KAH saptanırken % 42' sinde Gensini skoru '0' idi (Grup 0). Gensini skor ortalaması $6,48 \pm 10,05$; medyan değeri 8,5 bulundu. Medyan değere göre hastalar hafif KAH (Grup IA : Gensini skoru < 8,5) ve yaygın KAH (Grup IB : Gensini skoru $\geq 8,5$) olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların NDH ortalaması $9,60 \pm 2,61$ ve medyanı 10,0 olarak saptandı. Medyan değere göre hastaların % 67'sinde NDH 10' un altında, % 32,42 de 10' un üzerinde bulundu. Ultrasonografik parametreleri Çizelge 4.2 de özetlenen hastaların KİMK ve NDH değerleri KAH yaygınlığına göre karşılaştırıldı.

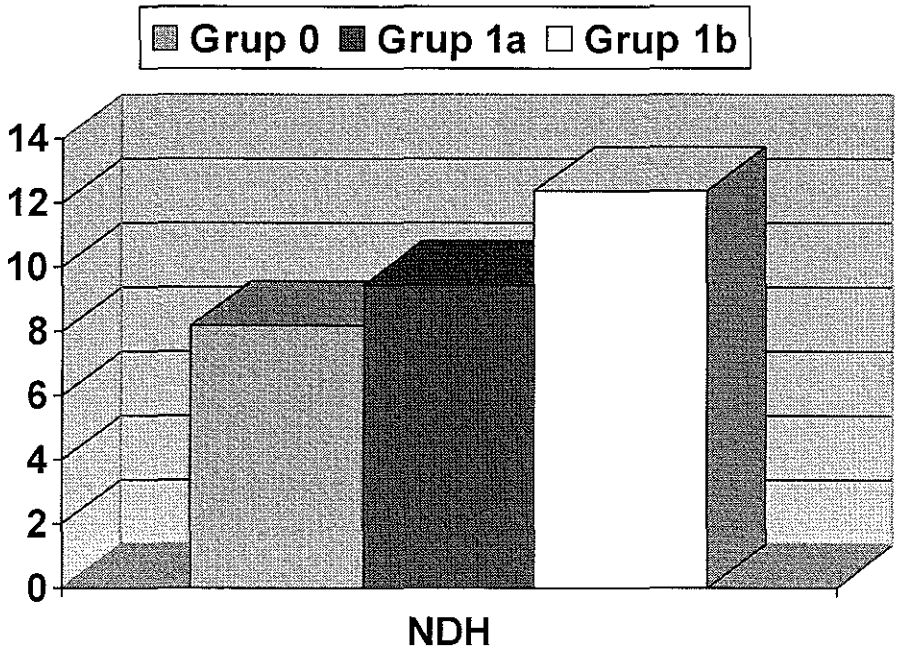
Çizelge 4.1. Hastaların demografik özellikleri

Özellik	mean $\pm$ SD (n= 111)
Yaş (yıl)	55,53 $\pm$ 10,9
Erkek (n / %)	71 (%64)
DM (n / %)	35 (%31,5)
HT (n / %)	52 (%46,8)
HL (n / %)	62 (%55)
Sigara (n / %)	36 (%32,4)
Aile öyküsü (n / %)	32 (%28,8)
Bel çevresi (mm)	92, 38 $\pm$ 10,9
Bel kalça oranı	0,94 $\pm$ 0,226
BMI (kg/m2)	27,47 $\pm$ 4,87

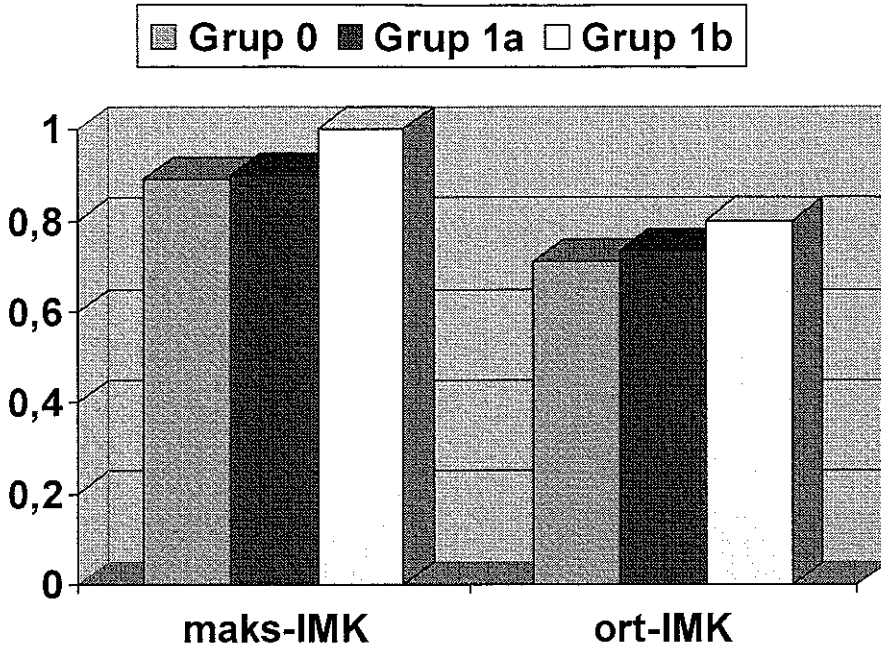
Çizelge 4.2. Çalışmaya alınan hastaların KAG ve Ultrasonografi sonuçları

Özellik	mean $\pm$ SD (n= 111)
Gensini skoru 0 olanlar (n / %)	53 (%47,8)
KAH tanısı alanlar (n / %)	58 (%52,2)
İMT maksimum (mm)	0,925 $\pm$ 0,145
İMT ortalama (mm)	0,743 $\pm$ 0,119
Nabız dalga hızı (m/sn)	9,60 $\pm$ 2,61
(Grup A) NDH < 10 (n / %)	75 (%67,6)
(Grup B) NDH $\geq$ 10 (n / %)	36 (%32,4)
Gensini skoru	6,48 $\pm$ 10,05
(Grup 1A) Gensini < 8,5 (n/ %)	29 (%26,1)
(Grup 1B) Gensini $\geq$ 8,5 (n/ %)	29 (%26,1)

Üç grup arasında NDH ve KİMK değerlerinin KAH yaygınlaştıkça arttığı görüldü (Şekil 4.1 ve 4.2).



Şekil 4.1. NDH ile Gensini skoru arasındaki ilişki



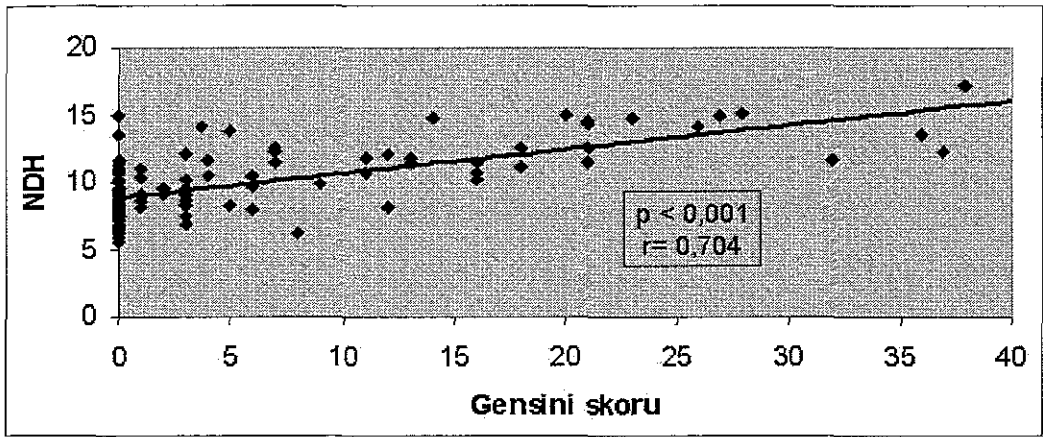
Şekil 4.2 : NDH ve K-İMK'nın ilişkisi

Varyans analizinde NDH'nin tüm gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği; Maksimum KİMK'nın sadece Grup IB ile diğerleri arasında, ortalama KİMK'nın ise sadece Grup IB ile Grup 0 arasında farklı olduğu saptandı (Çizelge 4.3)

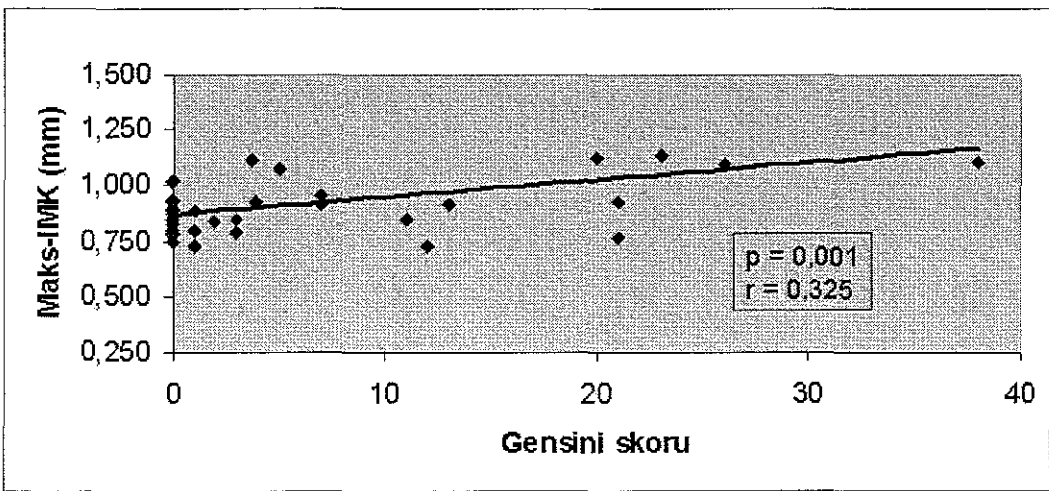
Çizelge 4.3. NDH ve K-İMK değerlerinin Gensini skoru açısından karşılaştırılması

(ortalama $\pm$ SD)	Grup 0	Grup 1a	Grup 1b	p değeri
NDH	8,18 $\pm$ 1,89	9,41 $\pm$ 1,93	12,37 $\pm$ 2,16	0-1a: p=0,023 0-1b: p <0,001 1a-1b: p<0,001
İMT maksimum (mm)	0,893 $\pm$ 0,127	0,903 $\pm$ 0,115	1,004 $\pm$ 0,176	0-1a: p=AD 0-1b: p=0,003 1a-1b: p=0,022
İMT ortalama (mm)	0,716 $\pm$ 0,105	0,734 $\pm$ 0,125	0,800 $\pm$ 0,146	0-1a: p=AD 0-1b: p =0,006 1a-1b: p=AD

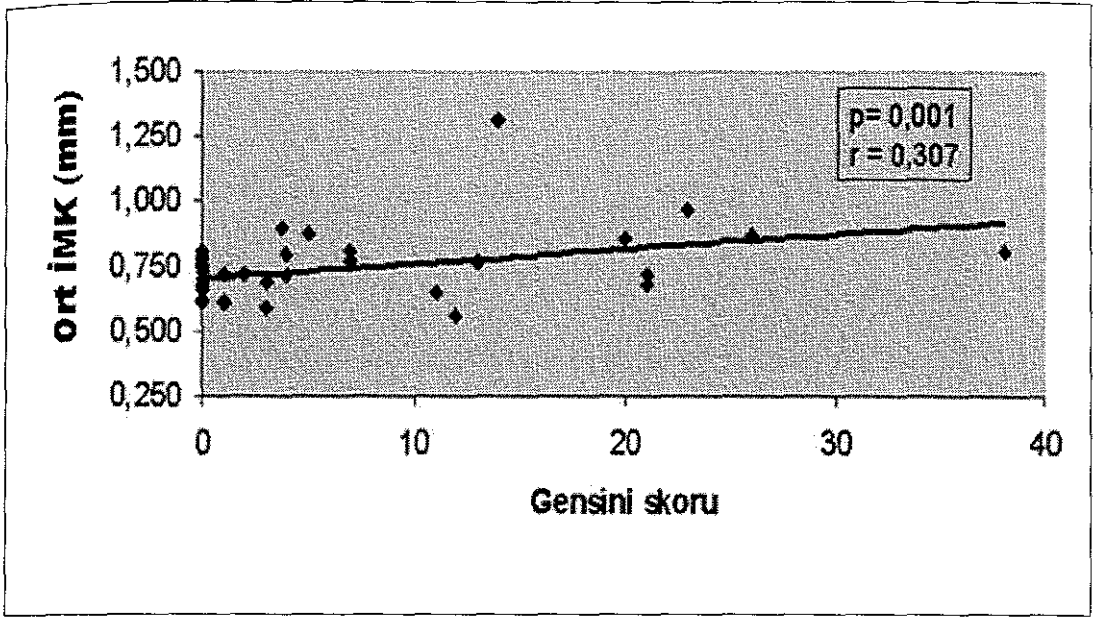
Korelasyon analizi yapıldığında NDH ile gensini skoru arasında anlamlı ve kuvvetli pozitif ilişki ($r=0,704$; $p<0,001$) saptanırken; KİMK değerleri için saptanan korelasyonun ise anlamlı fakat zayıf olduğu görüldü (Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5) Aynı zamanda NDH ile maksimum ve ortalama KİMK değerleri arasında da anlamlı pozitif korelasyon olduğu belirlendi (Şekil 4.6, Şekil 4.7). Hastalar NDH' a göre gruplandığında da benzer şekilde NDH yüksek olanlarda KİMK' nın daha yüksek olduğu saptandı (Çizelge 4.4).



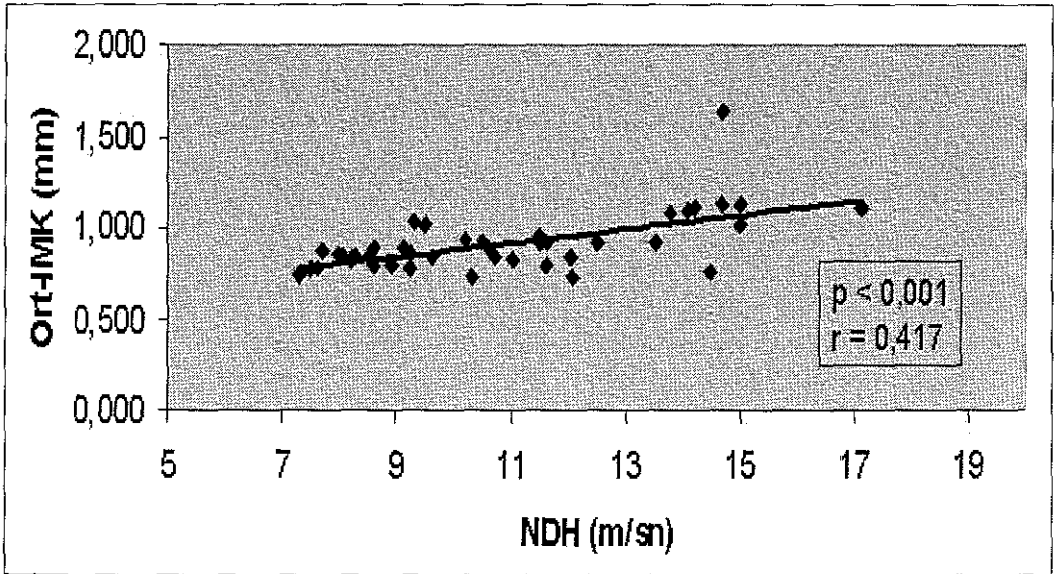
Şekil 4.3. NDH ile Gensini skorunun ilişkisi



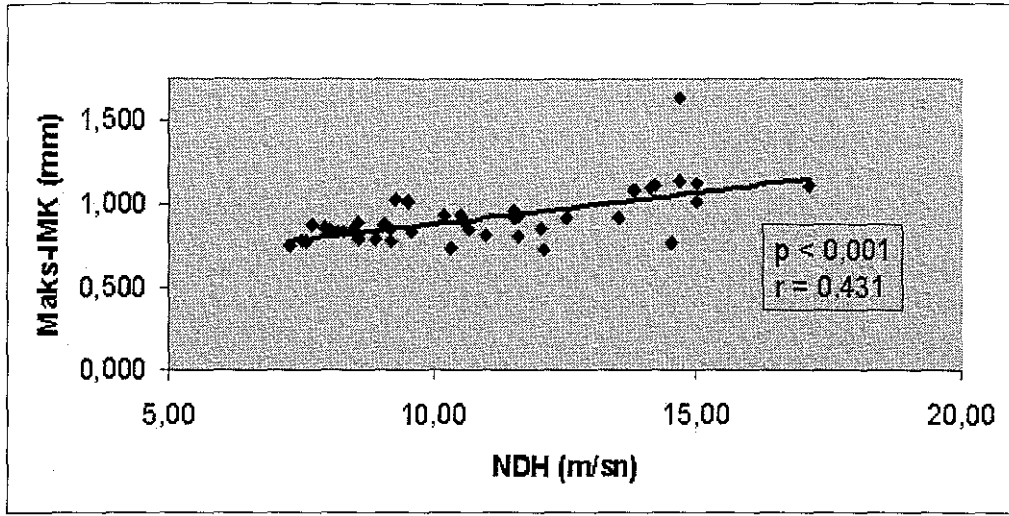
Şekil 4.4. Gensini skoru ile Karotis maksimum İMK ilişkisi



Şekil 4.5. Gensini skoru ile Karotis ortalama İMK ilişkisi



Şekil 4.6. NDH ile Karotis ortalama İMK ilişkisi



Şekil 4.7. NDH ile Karotis maksimum İMK ilişkisi

Çizelge 4.4. NDH değerine göre K-İMK ve Gensini skorunun karşılaştırılması

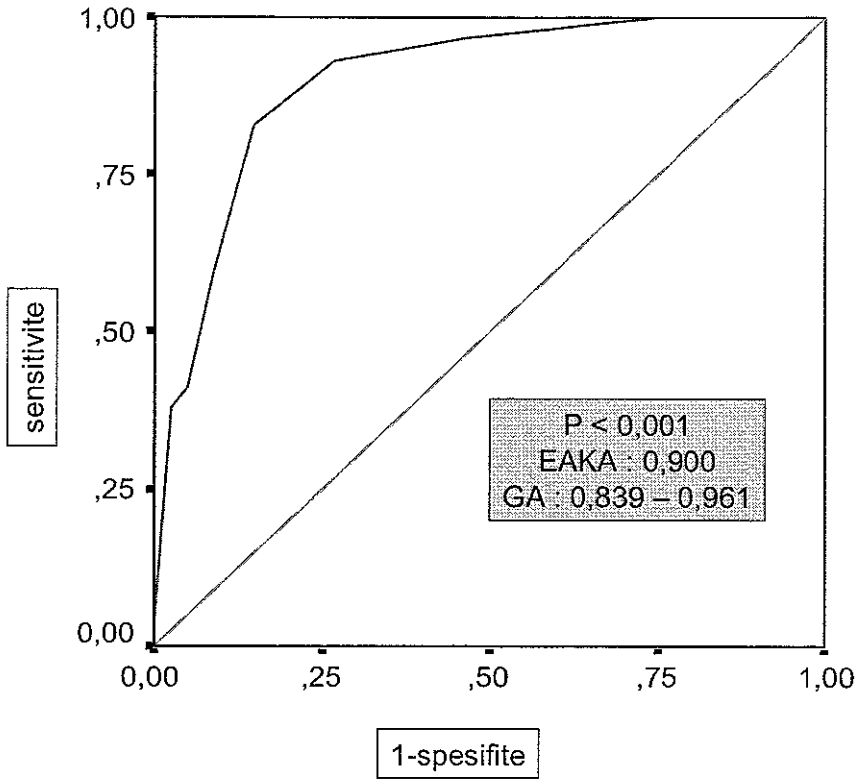
	Grup A (mean $\pm$ SD)	Grup B (mean $\pm$ SD)	p değeri
İMT max (mm)	0,896 $\pm$ 0,126	0,984 $\pm$ 0,165	0,01
İMT mean (mm)	0,717 $\pm$ 0,102	0,798 $\pm$ 0,133	0,01
Gensini skoru	1,77 $\pm$ 3,53	16,28 $\pm$ 12,04	<0,001
Grup IA (n / %)	22 (%81,5)	7 (%22,6)	<0,001
Grup IB (n / %)	5 (%18,5)	24 (%77,4)	0,001

Çok değişkenli regresyon analizinde ise yaygın KAH' nın bağımsız prediktörleri olarak sadece hipertansiyon ve NDH olduğu saptandı (Çizelge 4.5.).

Çizelge 4.5. Çok değişkenli regresyon analizine göre yaygın KAH'nın belirleyicileri

	p değeri	β (regresyon katsayısı)	Güvenlik aralığı
Yaş	0,060	-0,087	0,838-1,004
Cinsiyet	0,87	-1,397	0,050-1,227
Diyabet	0,141	-1,113	0,075-1,445
Hipertansiyon	0,031	1,770	1,178-29,247
NDH	<0,001	1,007	1,790-4,186
Sigara	0,608	0,427	0,300-7,825
KİMK maksimum	0,110	4,396	0,371-17,668

Bu sonuçlara göre NDH' nın yaygın KAH' nı belirleyebilme yeteneği ROC analizi ile sınandı. Kestirim değeri 10,5 m/sn alındığında % 82,8 duyarlılık ve % 85,4 özgüllük ile NDH' nın yaygın KAH' nı (Grup IB) belirleyebildiği saptandı (EAKA=0,900 ; $p < 0,001$; GA= 0,839-0,961) (Şekil 4.8). Negatif ve pozitif prediktif değerleri ise sırasıyla % 93,3 ve % 66,7 olarak bulundu.



Şekil 4.8. Yaygın KAH'nı belirlemede NDH'nın tanısal değeri

5.TARTIŞMA

Ateroskleroz özellikle geçtiğimiz yüzyılın ikinci yarısından itibaren gelişmiş toplumlarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olarak göze çarpmaktadır. Son 20 yılda yapılan çalışmalar aterosklerozun endotel disfonksiyonu ile başlayıp miyokard infarktüsü, ani ölüm , serebrovasküler olaylar, periferik arter hastalığı gibi geniş bir yelpazede devam eden uzun bir süreci içine aldığını ortaya koymuştur.

Koroner aterosklerozun klinik olarak sessiz döneminde saptanması son 10 yılda özellikle kardiyovasküler araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Özellikle karotis İMK , NDH, akım ilişkili dilatasyon gibi yeni ateroskleroz prediktörlerinin saptanmasına yönelik yeni non-invazif tekniklerin kullanıma girmesi klinik kardiyoloji pratiğine yeni bir boyut kazandırmıştır. Çünkü toplumların ateroskleroz açısından profilinin saptanması, yüksek riskli hastaların klinik sonuçlar ortaya çıkmadan saptanması ve korunma stratejilerinin risk profiline göre şekillendirilmesi; hem kaynakların verimli şekilde kullanılmasını hem de tedavinin etkinliğinin artırılmasını sağlar.

Bu çalışmada kanıtlanmış koroner arter hastalığı olmayan kişilerde aterosklerozun varlığı ve yaygınlığının öngörülmesinde karotis İMK ve karotis-femoral NDH'nin değeri araştırıldı. Dolayısıyla bu iki parametrenin ateroskleroz için birer tarama testi olup olamayacağını saptamak istedik.

KİMK ve NDH' nin yapılan çalışmalarda ateroskleroz varlığını şiddetini öngörmedeki yerini araştıran çalışmaların hemen hepsi koroner anjiyografi sonuçlarını esas almıştır (149,150). Biz de bu iki parametrenin değerini koroner angiografi ile belirlenen Gensini skorunu baz alarak ve modifiye ederek değerlendirdik

Bu çalışmamızda bilinen KAH tanısı olmayan fakat KAH şüphesi ile koroner anjiyografi planlanan hastaların koroner risk profilleri -yaş ortalamasının daha genç olması dışında- KAH' larında beklenenlere

yakın oranlardaydı. Fakat hastaların % 47'sinde anjiyografik olarak anlamlı KAH saptanmaması bu hastaların non-invazif değerlendirmesinde kullanılan testlerin yetersizliğini ve tanı duyarlılığını arttıracak yeni metodlara ihtiyaç olduğu tezini doğrulamaktadır.

KİMK bizim çalışmamızda yaygın KAH olan grupta (Grup 1B) anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,006$). Bu bulgu literatürdeki benzer çalışmalarla uyumludur (111-116). Grup 1B' deki hastaların maksimum-İMK değeri ortalama $1,004\pm0,176$ mm iken, ortalama-İMK değeri $0,800\pm0,146$ mm olarak bulundu. Bu değerler aterosklerotik hastalarda Adams ve ark.'nın çalışmasında (115) $0,830\pm0,20$ mm (ortalama-İMK) , Blankenhorn ve ark. (117)' nin çalışmasında $0,650\pm0,110$ mm, Lamont ve ark.' ninkinde ise (118) $0,790\pm0,830$ mm bulunmuştur. KAH saptanmayan hastalarda bulunan (Grup 0) ortalama-İMK değeri ($0,716\pm0,105$ mm) de literatürdeki diğer çalışmalardaki değerlere yakındır. Ortalama KİMK değerini; Pignoli ve ark. (118) $0,530\pm0,050$ mm , Lamont ve ark. (118) $0,740\pm0,078$ mm, Shmidt-Truncksass ve ark. (119) $0,730$ mm olarak saptamışlardır.

Literatürü incelediğimizde KİMK ölçümünde kullanılan 2 temel yöntem göze çarpmaktadır. Birinci yöntemde ana karotis arter (AKA), karotis bulbusu ve internal karotis arterin proksimal ve distal duvardan ölçümler alıp ortalaması KİMK olarak kabul edilmektedir. Crouse ve ark. (120), Burke ve ark. (121), Yamasaki ve ark. (122) bu yöntemle ölçüm yapmışlardır. İkincisinde ise ölçüm için AKA bifurkasyonunun 10 mm proksimali seçilmektedir. Salonen ve ark. (123), Blankenhorn ve ark. (117) ve Adams ve ark. (115) ölçümlerini bu teknikle yapmış ve yayınlamışlardır. Bizim kullandığımız yöntemde ise bu amaçla geliştirilmiş özel bir yazılım kullanılarak bilgisayar destekli KİMK ölçümü yapıldı. Bu yazılım aynı zamanda KİMK' nın yaş ve risk gruplarına göre normal değerlerini belirlenmesini araştıran bir çalışmada da kullanılmıştır (PARC AALA: tasarım ve preliminar sonuçları European Stroke Conference 2004' de sunulmuştur). Bu yöntemle karotis bulbusundan itibaren 10 mm

proksimalde 10 mm'lik bir segment seçildi ve bu bölgeden 100 adet noktadan ölçüm yapıp maksimum ve ortalama değerleri rapor edildi. Hodis ve ark (124) da aynı yöntemle ölçüm alıp en kalın noktayı rapor etmişlerdir.

KİMK ile NDH arasındaki ilişkiye bakıldığında ikisi arasında rölatif olarak iyi bir korelasyon saptandı (Maksimum-İMK için $p < 0,001$, $r = 0,431$, ortalama-İMK için $p < 0,001$, $r = 0,417$). Marsushima ve ark. da benzer nitelikte bir çalışmada NDH ve ortalama-İMK arasında benzer bir korelasyon saptamışlardır (125). Rotterdam çalışmasında NDH ile karotis İMK başta olmak üzere ateroskleroz parametreleri arasındaki ilişki araştırılmıştır ve NDH ile karotis İMK ve diğer ateroskleroz parametreleri arasında sıkı bir korelasyon saptanmıştır (126). Taniwaki ve ark. (127) NDH ile İMK arasındaki ilişkiyi diyabetik ve diyabetik olmayan gruplarda araştırmıştır. Her iki grupta da anlamlı korelasyon saptanmış, ancak bu ilişki diyabetik grupta daha kuvvetli bulunmuştur. Aynı şekilde Cardiovascular Health Study'de de (128) yaşlı hastalar değerlendirilmiş ve NDH artmış karotis İMK ile pozitif korele bulunmuştur. Diğer yandan Zureik ve ark. (129) çalışmalarında 564 sağlıklı kişide NDH ile karotis İMK arasında ilişki bulamamış, ancak NDH ile karotis plakları arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Karotis İMK ve NDH arasında çeşitli çalışmalarda ilişki bulunamamasına çeşitli gerekçeler gösterilmiştir. NDH ateroskleroza ek olarak yaş, kan basıncı, diyabet, sigara gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. (130). Bu faktörler NDH' nı direkt olarak aterosklerotik sürecin henüz başlangıç safhasında artırıyor olabilir. Aterosklerozun NDH' na direkt olarak olumsuz etkisi net olarak anlaşılamamıştır. Ateroskleroz başlangıç safhasında NDH' nı azaltıp geç dönemde artırıyor olabilir (131). Ayrıca karotis İMK' nin damar duvarındaki makaslama stresi gibi aterosklerotik olmayan faktörlerden de etkilendiği vurgulanmıştır (132).

Arteriyel damarların kompliyansının kardiyovasküler sistemin fonksiyonları üzerine belirgin etkisi vardır (133-135). Birçok çalışmada arteriyel katılığın hipertansiyon, inme, ateroskleroz, kardiyovasküler olaylar ve mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (136-142).

Vasküler kompliyansın direkt olarak ölçümü oldukça zordur. Bununla beraber arteriyel kompliyans indirekt olarak noninvazif yöntemle NDH ölçümü ile değerlendirilebilir (143). Çünkü NDH kolay, tekrarlanabilir ve noninvaziv bir yöntemdir. NDH arteriyel elastisitenin derecesi ile negatif korelasyon gösterir. Bir çok çalışmada arteriyel sistemdeki aterosklerotik değişikliklerin derecesinin NDH ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (133,134,142,143). Arteriyel sertliğin bir yansıması olarak artmış NDH 'nın aterosklerozun bir göstergesi olduğu bilinmektedir (138). Bizim çalışmamızda KİMK ile NDH arasında anlamlı korelasyon saptanması ve NDH yüksek olan grupta KİMK değerlerinin daha yüksek saptanması bu verileri doğrulamaktadır. Bu açıdan NDH' nin aterosklerozun dolaylı bir göstergesi olan KİMK ile ilişkili olması koroner aterosklerozun direkt anjiyografik değerlendirme ölçütleri ile de uyumlu olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim çalışmamızda NDH ile koroner aterosklerozun varlığı ve şiddeti arasında çok güçlü bir korelasyon olduğu görüldü ($p<0,001$, $r=0,704$). Buna paralel olarak koroner ateroskleroz şiddet ve yaygınlığı arttıkça NDH' da arttığını belirledik. Yamashina ve ark. da NDH' nin koroner aterosklerozu olan hastalarda aterosklerotik olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir (144). Bununla birlikte NDH ile KAH arasında böyle bir korelasyon saptanmayan çalışmalar da vardır (145-148). Lim ve ark.' nın (149) yaptıkları çalışmada koroner anjiyografide ciddi darlık olan hastalarla koronerleri normal bulunan hastaların NDH' nı karşılaştırmış ve hastalıklı damar sayısına göre sınıflamışlardır. Buna göre KAH saptanan hastaların NDH anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise normal koronerlere sahip hastaların NDH' ları $8,18\pm1,89$; hafif KAH saptanan hastaların $9,41\pm1,93$; ciddi KAH olanları ise $12,37\pm2,16$ bulundu. Matsushima ve ark. (150) da yaptıkları çalışmada NDH ile gensini skoru arasında anlamlı fakat maksimum-İMK' a göre zayıf bir korelasyon saptamışlardır ($p=0,0035$, $R:0,203$). Matsushima' nın çalışmasında NDH' nin dirsek-bilek (brachial-ankle) arasında bakılması aradaki farklılığın nedeni olabilir. Buna göre NDH' nı inceleyen çalışmalarda aynı arteriyel kesitlerin değerlendirilmesinin

önemi açığa çıkmaktadır. Bununla beraber dirsek-bilek NDH' nın da toplumda ateroskleroz taramasında kullanılabileceğine dair veriler de vardır (151). Bizim çalışmamızda NDH' nın Gensini skoru ile kuvvetli bağıntısı ve çok faktörlü analizde yaygın KAH' nın bağımsız belirleyicisi olduğu saptandığından NDH' nın tanısal değeri ROC analizi ile sınandı. Kestirim değeri 10,5 olarak alındığında yaygın KAH' nı belirlemek için sensitivite %82, spesifite ise %86 bulundu. Negatif prediktif değer (% 93,3) olması bu açıdan NDH' nın yaygın KAH' nı dışlamak için kullanılabilecek bir parametre olduğunu düşündürmektedir. Bu konuda karotis-femoral NDH' nı inceleyen benzer çalışmalar olmadığı için bu tanısal değerleri literatür ile karşılaştırma olanağı yoktur. Dirsek-bilek NDH' nı araştıran bir çalışmada (152) elde edilen tanısal oranlar (%62 duyarlılık, % 29 özgüllük) bizim verilerimizle kıyaslandığında oldukça düşüktür. Bu sonuca ve yukarıda bahsedilen Matsushima ve ark. nın çalışmasına dayanarak koroner aterosklerozu belirleme bakımından karotis-femoral NDH' nın yararlı olabileceğini; fakat santraldan çok periferik arteriyel katılığı yansıtan dirsek-bilek NDH' nın kullanışsız bir parametre olduğu öne sürülebilir. Nitekim karotis-femoral NDH' nı ve klinik son noktaları baz alan bazı çalışmalarda (153,154) NDH' nın esansiyel hipertansiyonu veya kronik böbrek hastalığı olan populasyonlarda kardiyovasküler mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar bizim çalışmamızda yaygın KAH ile karotis-femoral NDH arasında saptadığımız ilişkinin klinik sonuçlara da yansıtacağına işaret etmekle birlikte saptadığımız bulguların prospektif kohort çalışmalarıyla klinik yönden de doğrulanması gereklidir.

SONUÇ

NDH ve karotis İMK koroner arter hastalığının varlığı ve şiddetine göre artmaktadır. Gensini skoru ile bu iki değer arasında anlamlı korelasyon mevcuttur. Ancak bu korelasyon NDH için daha belirgindir.

Koroner arter hastalığının varlığını ve şiddetini öngörmeye her iki parametre de kullanışlıdır. Ciddi KAH 'nı öngörmeye NDH değeri belirgin KİMK 'na göre daha kullanışlıdır.

NDH ölçümü, 10,5 m/sn kestirim değeri olarak alındığında yaygın KAH'ı öngörmeye %82 duyarlılık ve %86 sensitiveye sahiptir. Bu açıdan değerlendirildiğinde NDH kullanımda olan birçok noninvazif teste göre daha değerlidir. Ancak bu konuda daha kesin kanıya varabilmek için benzer çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

KAH toplumlarda mortalitenin ilk sırada gelen nedeni olduğundan erken tanı ve tedavisi önemlidir. Ne var ki tanı amacıyla kullanılan testlerin duyarlılık ve özgüllük, altın standart olan koroner anjiyografinin ise girişimsel olma ve maliyet sorunu vardır. Bu nedenle özellikle son 10 yılda KAH 'nın tanısında invazif olmayan, duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek olan yeni parametreler araştırılmıştır. Bunlar içerisinde üzerinde en çok durulanlar iki parametre karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ve nabız dalga hızıdır (NDH). Bu çalışmada ateroskleroz patogenezinde rol aldığı bilinen NDH ile aterosklerozun dolaylı bir göstergesi olan KİMK'nın KAH 'nın noninvazif tanısında kullanılabilirliği karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya kanıtlanmış kardiovasküler hastalığı olmayan ve KAH şüphesi ile koroner anjiyografi uygulanacak olan 111 hasta kabul edildi. Akut koroner sendrom veya aort kapak hastalığı dışlama kriteri kabul edildi. Hastalara anjiyografi öncesi rutin tetkiklerine ek olarak B-mod ve doppler ultrasonografi yapılarak KİMK ve karotis-femoral arter NDH ölçümleri yapıldı. Anjiyografi filmleri ultrason sonuçlarından habersiz bir kardiyolog tarafından, Gensini skoruna (GS) göre değerlendirilerek koroner ateroskleroz varlığı ve yaygınlığı belirlendi.

Çalışmaya alınan hastaların %64'ü erkekti ve hastaların yaş ortalamaları $55,5 \pm 10,9$ idi. Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara kullanımı oranları sırasıyla %31,5, %46,8, %55 ve %32,4 bulundu. Hastaların %47'sinde anlamlı KAH yokken (Grup 0), %52,2'sinde KAH saptandı. Hastaların GS ortalaması $6,48 \pm 10$ idi ve medyan skora göre hafif KAH ($GS < 8,5$, Grup 1A) ve yaygın KAH ($GS \geq 8,5$, Grup 1B) olarak 2 alt grup tanımlandı. Bu 3 grup arasında (Grup 0, Grup 1A, Grup 1B) NDH ve KİMK değerlerinin Grup 0'dan Grup 1B'ye doğru arttığı gözlemlendi. Korelasyon analizinde her üç parametre ile (NDH, maksimum İMK, ortalama İMK) GS arasında anlamlı ($p=0,001$) ilişki saptanmakla beraber, en güçlü korelasyon NDH için geçerli idi ($r=0,704$). Çoklu regresyon

analizinde hipertansiyon ve NDH 'nın KAH 'ın bağımsız prediktörleri olduğu belirlendi. ROC analizinde yaygın KAH'nı belirlemek için 10,5 m/sn kestirim değerinin %82,8 duyarlılık ve %85,4 özgüllüğü olduğu saptandı (AUC:0,900, $p<0,001$; GA:0,839-0,961).

Bu çalışma yaygın KAH olan hastalarda KİMK ve NDH 'nın arttığını göstermiştir. NDH ile GS arasındaki güçlü korelasyon ve çoklu regresyon analizinde bu ilişkinin devamlılığı NDH'nın KAH tanısı ve yaygın KAH 'nı ön görmede KİMK'ya göre daha değerli noninvazif bir parametre olduğunu düşündürmektedir. Bu konuda daha kesin sonuçlar için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler:Nabız dalga hızı, karotis İMK, Gensini skoru

KAYNAKÇA

1. Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke : three main challenges. *Circulation* 1999; 1132- 1137
2. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world; Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1269-1276
3. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assesment of cardiovascular risk by use of multible risk factor assesment equations: A statement for health care professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 11: 462- 471
4. Grundy SM, Whilhelmsen L, Rose G, et al. Coronary Heart Disease in high risk populations: Lesson from Finland. *Eur Heart J* 1990; 11: 462- 472
5. Wood D, Backer GD, Faergeman O, et al. Prevention of Coronary Heart Disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Socities on Coronary Prevention. *Eur heart J* 1998; 19: 1434- 1503
6. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1997; 96: 3243-3247
7. Chen Z-M, Collins R, et al. Early health effect of the emerging tobacco epidemic in China: a 16 year prospective study. *Jama* 1997; 278:1505- 1508
8. Türkiye Kalp Raporu 2000, Türk Kardiyoloji Derneği, Yenilik Basımevi, İstanbul 2000; 11- 25.
9. Keys A Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. Cambridge: Harward University Press; 1980

10. Rogers WR, Carey KD, McMahan A, et al. Cigarette smoking, dietary hyperlipidemia, and experimental atherosclerosis in the baboon. *Exp Mol Pathol* 1988; 48:135- 151
11. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. Prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275:1571- 1576
12. Reed D, Marcus E, Hayashi T. Smoking as a predictor of atherosclerosis in the Honolulu Heart Program. *Adv Exp Med Biol* 1990; 273:17- 25
13. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, et al. Coronary Heart Disease in high risk populations: Lesson from Finland. *Eur Heart J* 1990; 11: 462- 472
14. Gerstein HC, Yusuf S. Dyslipidemia and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 1996; 347:949- 950
15. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12,4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233- 240
16. Niskanen L, Siitonen O, Suhunen M, Uusitupa MI. Medial artery calcification predicts cardiovascular mortality in patient with NIDDM. *Diabetes care* 1994; 17: 1252- 1256
17. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, Kannel WB. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1990; 120: 963-969.
18. Pahor M, Elam MB, Garisson RJ, et al. Emerging noninvasive biochemical measures to predict cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 1999; 159:237- 245
19. Shaeffer ej, Iamon-fava s, Jenner jl, Mcnamara jr, Ordovas jm, Lipped k, et al. Lp(a) levels and risk of coronary heart disease in men. *JAMA* 1994; 271: 999- 1003
20. Framingham Heart Study. *JAMA* 1996; 276: 544- 548

21. Arnesen E, Refsum H, Bonaa KH, Veland PM, Forde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocystein and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 704- 704
22. Coull BM, Malinow MR, Beamer N, Sexton G, Nordth F, et al. Elevated plasma homocystein concentration as a possible independent risk factor for stroke. *Stroke* 1990; 21: 572- 576
23. Chasan-Taber L, Selhub J, Rosenber IH, Malinow MR, et al. A prospective study of folate and vitamin b6 and risk of myocardial infarction in us physicians. *Am J Coll Nutr* 1996; 15: 136- 143
24. Aznar J, Estelles A, Tormo G, et al. PAI activity and other fibrinolytic variables in patient with coronary heart disease. *Br Heart J* 1998; 59: 535- 541
25. Van Der Wal AC, Piek JJ, De Boer OJ, et al. Recent activation of plaque immune response in coronary lesions underlying acute coronary syndrome. *Heart* 1998; 80: 14-18
26. Barret E, Suarez L, Khraw KT. Ischemic heart disease risk factors after age 50. *J Chron Dis.* 1984; 12: 903-908.
27. Dotewall A, Johansson S, Wilhelmsen L. Association between plasma fibrinogen and other risk factors cardiovascular disease in man and women. Results from the Göteborg MONICA survey 1985. *Ann Epidemiol* . 1994; 4: 369-374.
28. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial (iickncss of the arterial walta direct measurement with ul trasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-1406.
29. O'Leary DH, Polak JF. Intima-Media Thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002; 90(suppl): 18L-21L
30. Jadhav UM. Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J* 2001; 53: 458- 462

31. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound β -mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87(suppl 11): 56-65.
32. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehia JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis?. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:526-30.
33. Kingwell BA. Wall changes induced by blood pressure and antihypertensive drugs in large arteries. Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke*. 1st edition 2002. p. 19-24.
34. Swan L, Calzoulis MA. Early atherosclerosis. What does it mean?. *Eur Heart J* 2002; 23: 1317-9.
35. Falhi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *Am Heart J* 2001; 141: 694-703.
36. Rothwell PM. The Interrelation between carotid, femoral and coronary artery disease *Eur Heart J* 2001; 22: 11-4
37. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002; 144: 753-9.
38. Hennerici M, Meairs S. Ultrasound imaging of early Atherosclerosis. Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke*. 1st edition. 2002. p. 83-89.
39. Alagona C, Soro A, Ylitalo K, Salonen R, Salonen JT, Taskinen MR. A low high density lipoprotein [HDL] level is associated with carotid artery intima-media thickness in asymptomatic members of low HDL families. *Atherosclerosis* 2002; 165: 309-16
40. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, Dhanjil S, Griffin M, Belcaro G, Rumley A, Lowe GD. Carotid Plaque, Intima Media Thickness, Cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. *Stroke* 1999; 30: 841-850.

41. Androulakis AE, Andrikopoulos GK, Richler DJ, Tentolouris CA, Avgeropoulou CC, Adaniopoulos DA, Toutouzas PK, Trikas AG, Stefanadis CI, Gialafos JE. The role of carotid atherosclerosis in the distinction between ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000; 21: 919-26
42. Lament D. Risk of cardiovascular disease measured by carotid intima-media thickness at age 49-51: lifecourse study. *BMJ* 2000; 320: 273-8
43. Sass C. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort, effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *J Hypertens* 1998; 16: 1593-602
44. Zanchetti A. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens* 1998; 16: 949-61.
45. Zanchetti A. Systolic and pulse blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolaemic hypertensive patients of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study. PHYLLIS study group. *J Hypertens* 2001; 19: 79-88.
46. Baldassarre D. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke* 2000; 31: 2426-30.
47. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990; 81: 33-40.
48. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk fac-

- tors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146:483-494.
49. Hodis HN, Mack WJ, LaSree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azcn SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128: 262-9.
 50. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Huffman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432-7.
 51. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, Hansson L, Magnani B, Rahn K, Reid JL, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Rimini P. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid Atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106:2422-7.
 52. van den Berkinoriel FW, Smilde TJ, Wollersheim II, van Langen H, de Boo T, Thien T. Intima-media thickness of peripheral arteries in asymptomatic cigarette smokers. *Alhe rose l eras is* 2000; 150: 397-401.
 53. Urbina EM, Snnivaian SR, Tang R, Bond MG, Kieltyka L, Berenson GS. Impact of multiple coronary risk factors on the intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (The Bogalusa l lean Study). *Am J Cardiol* 2002;90:953-8.
 54. Furberg CD, Adams HP, Applegate Wß, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, Ilunninghake DB, Lefkowitz DS, Probstfield J, Riley WA. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1994; 90: 1679-1687.
 55. Salonen R, Nyyssonen K, Porkkala E, Riimmukainen J, Belder R, Park JS, Salonen JT. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS) A population-based primary preventive trial of the effect

- of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries *Circulation* 1995;92: 1758-64.
56. O'Leary DH. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
 57. Chambers BR, Norris JW. Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *N Engl J Med* 1986;315:860-865.
 58. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1245-9.
 59. Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Wittenberg JC. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction; "The Rotterdam Study" *Eur Heart J* 2002; 23: 934-40
 60. Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, Bartli JD, Liu CR, Liu CH, Mack WJ, Alaupovic P. Beneficial effects of coleslipol-niacin therapy on carotid atherosclerosis: two and four year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation* 1993;88:20-28.
 61. Kallikazaros I, Tsioults C, Sideris S, Stefanadis C, Toutouzas P. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. *Stroke* 1999; 30: 1002-7
 62. Lekakis JI, Iliopoulou CM, Cimponeriu AT, Stamatiopoulos KS, Papaioannou TG, Kanakakis J, Alevizaki MK, Papapanagiotou A, Kalofoutis AT, Stamatiopoulos SI. Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2000; 85:949-52.
 63. Belhassen L, Carville C, Pellé G, Monin JL, Teiger fE, Duval-Mouhu AM, Dupouy P, Dubois Rande JL, Gueret P. Evaluation of carotid artery and aortic intima-media thickness measurements

- for exclusion of significant coronary atherosclerosis in patients scheduled for heart valve surgery. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1139-44.
64. del Sol AI. Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam Study. Stroke 2001; 32: 1532-8.
65. Asmar R: Pulse wave velocity, principles and measurement. In: Asmar R, editor Arterial stiffness and pulse wave velocity, clinical applications. France: Elsevier, 1999:25-55
66. Imura R, Yamamoto K, Kanamori K, Mikami T, Yasuda H: Non invasive ultrasonic measurement of the elastic properties of the human abdominal aorta. Cardiovasc Res 1986;20:208-14
67. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al: Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical application studies. Hypertension 1995;26:485-90
68. Avolio AP, Fa-Quan D, Wei-Qiang L, et al: Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. Circulation 1985;71:202-10
69. Asmar R, Benetos A, London G, et al: Aortic distensibility in normotensive, untreated and treated hypertensive patients. Blood Pressure 1995;4:48-54
70. Yıldız M, İnnice M, Gül Ç, Tatlı E, Durakoğlu Z: İnsülin bağımlı olmayan mikroalbuminürik diyabetes mellituslu hastalarda arteriyel distansibilitenin değerlendirilmesi. MN Kardiyoloji 2002;9:132-6
71. Yıldız M, Koç G, İnnice M, ve ark: Esansiyel hipertansiyonda nabız dalga hızı MN Kardiyoloji 2001;8:377- 80
72. Yıldız M, Gül Ç, Tatlı E, Köker İ, Kürüm T, Tanes Açıkel H: Postmenapozal hipertansif kadınlarda arteriyel distansibilite üzerine etkili faktörlerin değerlendirilmesi. HKK Cerrah Bül 2001;9:87-91

73. Yıldız M, Öztürk B, Türkeş G, ve ark: The effect of doxazosin on arterial compliance and microalbuminuria on hypertensive and normotensive NIDDM patients. *J. Endocrinol Invest.* 2000;23(suppl 7):91
74. Avolio AP, Clyde KM, Beard TC, Cooke HM, Ho KKL, O'ourke MF: Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet. *Arteriosclerosis* 1986; 6:166-9
75. Asmar R, Topouchian J, Pannier B, Rudnichi A, Safar M: Reversion of arterial abnormalities by long-term antihypertensive therapy in a large population. The Complior study. *J Hypertens* 1999;17(suppl 3):S9
76. Dart AM, Kingwell BA: Pulse pressure ?a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:975-84
77. Safar ME, London GM: for The Clinical Committee of Arterial Structure and Function, on behalf of the Working Group on Vascular Structure and Function of the European Society of Hypertension. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2000;18:1527-35
78. Smulyan H, Marchais SJ, Pannier B, Guerin AP, Safar ME, London GM: Influence of body height on pulsatile arterial hemodynamic data. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1103-9
79. Elzinga G, Westerhof N: Matching between ventricle and arterial load: an evolutionary process. *Circ Res* 1991;68:1495-500
80. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F: Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000;35:580-6
81. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH: Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345-52

82. Jokiniitty JM, Majahalme SK, K?h?nen MAP, Tuomisto MT, Turjanmaa VMH: Pulse pressure is the best predictor of future left ventricular mass and change in left ventricular mass: 10 years of follow up. *J Hypertens* 2001;19:2047- 54
83. Safar ME: Pulse pressure in essential hypertension: clinical and therapeutical implications (editorial review) *J Hypertens* 1989;7:769-76
84. Faggiotto A, Ross R, Harker L: Studies of hypercholes- terolaemia in the non-human primate: changes that lead to fatty streak formation. *Arteriosclerosis* 1984;4:323-40
85. PDAY investigators: Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concen- trations and smoking: a preliminary report from the PDAY research group. *JAMA* 1990;264:3018-24
86. Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN: HDL-cholesterol, triglycerides and total cholesterol in ischaemic heart disease. *Br Med J* 1989;298:998-1002
87. Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Tenkanen L, Frick MH: Relationships between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Am J Cardiol* 1989; 63:42H-7H
88. Kupari M, Hekali P, Keto P, Poutanen VP, Tikkanen MJ, Standerstjkold-Nordenstam CG: Relation of aortic stiffness to factors modifying the risk of atherosclerosis in healthy people. *Arterioscler Thromb* 1994;14:356-94
89. Relf IRN, Lo CS, Myers KA, Wahlqvist ML: Risk factors for changes in aortic-iliac arterial compliance in healthy men. *Arteriosclerosis* 1986;6:105-8
90. Schimmler W: Investigations concerning elasticity prob- lems of the aorta (in German). *Arch Kreislaufforsch* 1965; 47:189-233 52. Avolio AO, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF: Effects of

- aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation* 1983;68:50-8
91. Dart AM, Lacombe F, Yeoh JK, et al: Aortic distensibility in patients with isolated hypercholesterolemia, coronary artery disease, or cardiac transplant. *Lancet* 1991;338: 270-3
 92. Barenbrock M, Spieker C, Laske V, et al: Studies of the vessel wall properties in hemodialysis patients. *Kidney International* 1994;45:1397-400
 93. Triposkiadis F, Kallikazaros I, Trikas A, et al: A comparative study of the effect of coronary artery disease on ascending and abdominal aorta distensibility and pulse wave velocity. *Acta Cardiologica* 1993;XLVIII:221-33
 94. Favararo L, Masimi F, Maffei M: Syndrome X recenti. *Prog Med* 1989;80:281-85
 95. Raymond R, Lynch J, Underwood D, Leatherman J, Razavi M: Myocardial infarction and normal coronary arteriography: A 10-year clinical and risk analysis of 74 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:471-7
 96. Bogren HG, Klipstein RK, Underwood RS, Longmore DB: The function of the aorta in ischemic heart disease: A magnetic resonance and angiographic study of aortic compliance and blood flow patterns. *Am Heart J* 1989; 118:234-47
 97. Motoyama T, Kawano H, Kugiyama K, et al: Flow-mediated, endothelium-dependent dilatation of the brachial arteries is impaired in patients with coronary spastic angina. *Am Heart J* 1997;133:263-7
 98. Kidawa M, Krzeminska-Pakula M, Peruga JZ, Kasprzak JD: Arterial dysfunction in syndrome X: results of arterial reactivity and pulse wave propagation tests. *Heart* 2003; 89:422-6
 99. Lehmann ED, Hopkins KD, Jones RL, Rudd AG, Gosling RG: Aortic distensibility in patients with cerebrovascular disease. *Clin Sci* 1995;89:247-53

100. Jondeau G, Boutouyrie P, Lacolley P, Laloux B, Dubourg O, Bourdarias JP: Central pulse pressure is a major determinant of ascending aorta dilation in Marfan? syndrome. *Circulation* 1999;99:2677-81
101. Arnold JM, Marchiori GE, Imrie JR, Burton GL, Pflugfelder PW, Kostuk WJ: Large artery function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1991;84: 2418-25
102. Oxlund H, Rasmussen LM, Andreassen TT, Heickendorff L: Increased aortic stiffness in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989;32:748-52
103. Emoto M, Nishizawa Y, Kawagishi T, et al: Stiffness indices beta of the common carotid and femoral arteries are associated with insulin resistance in NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:1178-82
104. Parving HH, Viberti GC, Keen H, Christiansen JS, Lassen NA: Hemodynamic factors in the genesis of diabetic microangiopathy. *Metabolism* 1983;32:943-9
105. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242-50
106. Ibels LS, Alfrey AL, Hufper WE, Craswell PW, Anderson JT, Weil R: Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. *Am J Med* 1979;66:790-6
107. Safar ME, London GM: Arterial and venous compliance in sustained essential hypertension. *Hypertension* 1987; 10:133-9
108. Osourke MR: Arterial Function in Health and Disease. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1982;pp.210-24
109. Yıldız M, İnnice M, Em E, ve ark: Son dönem böbrek yetmezliğinde karotis-femoral nabız dalga hızı *Türk J Cardiol* 2003;6:19-23
110. Gensini GG Coronary Angiography. Mount Kisco, NY: Futura, 1975
111. O'Leary DH, Polak JF, Manolio TA, et al. Cardiovascular health study collaborative research group: carotid artery intimal and media

- thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Eng J Med* 1999; 340: 14-22.
112. Bots ML, Hoes AW, Koudstool PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. *Circulation* 1997;96: 1432-7.
 113. Crouse JR, Craven TE, Hagaman AP, et al. Association of coronary disease with segment-specific intima-media thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation* 1995; 92: 1141-7.
 114. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, et al. Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case-control study. *Circulation* 1990; 82: 1230-42.
 115. Nowak J, Nilsson T, Sylven C, Jogestrand T. Potential of carotid ultrasonography in the diagnosis of coronary artery disease. *Stroke* 1998; 29: 439-46.
 116. Adams MR, Nakagomi A, Keech A, et al. Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92: 2127-34.
 117. Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, et al. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery. *Circulation* 1993; 88: 20-8.
 118. Lamont D, Parker L, White M, et al. Risk of cardiovascular disease measured by carotid intima-media thickness at age 49-51: life course study. *Br Med J* 2000; 320: 273-8.
 119. Schmidt-Truncksass A, Grathwohe D, Schmid A, et al. Structural, functional, and hemodynamic changes of the common carotid artery with age in male subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1091-7.
 120. Crouse JR, Craven TE, Hagaman AP, et al. Association of coronary disease with segment-specific intima-media thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation* 1995; 92: 1141-7.

121. Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. *Stroke* 1995; 26: 386-91.
122. Yamasaki Y. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. *Diabetes Care* 2000; 23: 1310-15.
123. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1245-9.
124. Hodis HN, Mack WJ, Labree L, et al. Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy. *Ann Intern Med* 1996; 124: 548-56.
125. Kumiko Kobayashi a, Masahiro Akishita a, Wei Yua, Masayoshi Hashimoto b, Mitsuo Ohni a, Kenji Toba a. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity . *Atherosclerosis* 173 (2004) :13–18
126. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 2001; 32: 454–460
127. Taniwaki H, Kawagishi T, Emoto M, Shoji T, Kanda H, Maekawa K, et al. Correlation between the intima-media thickness of the carotid artery and aortic pulse-wave velocity in patients with type 2 diabetes Vessel wall properties in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1851–1857
128. Mackey RH, Sutton-Tyrrell K, Vaitkevicius PV, Sakkinen PA, Lyles MF, Spurgeon HA, et al. Correlates of aortic stiffness in elderly individuals: a subgroup of the Cardiovascular Health Study *Am J Hypertens* 2002; 15: 16–23
129. Zureik M, Temmar M, Adamopoulos C, Bureau JM, Courbon D, Thomas F, et al. Carotid plaques, but not common carotid

intimamedia thickness, are independently associated with aortic stiffness. *J Hypertens* 2002; 20: 85–93

130. Bots ML, Dijk JM, Oren A, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence. *J Hypertens* 2002; 20: 2317–2325
131. Riley WA, Evans GW, Sharrett AR, Burke GL, Barnes RW. Variation of common carotid artery elasticity with intimal-medial thickness: the ARIC Study. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23: 157–164
132. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Increased common carotid intimamedia thickness. Adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam Study. *Stroke* 1997; 28: 2442–2447
133. Bortolotto L.A., Safar M.E., Billaud E. et al.: Plasma homocysteine, aortic stiffness, and renal function in hypertensive patients. *Hypertension* 1999, 34, 837. –
134. Blacher J., Asmar R., Djane S. et al.: Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999, 33, 1111.
135. Farrar D.J., Bond M.G., Riley W.A. et al.: Anatomic correlates of aortic pulse wave velocity and carotid artery elasticity during atherosclerosis progression and regression in monkeys. *Circulation* 1991, 83, 1754.
136. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1111-1117.
137. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, et al. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC Study. *Hypertension* 1999;34:201-206.
138. Asmar R, Rudnichi A, Balcher J, London GM, Safar ME. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in

- hypertensive populations. *American Journal of Hypertension* 2001;14:91-97.
- 139 Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 1998;32:570-574
 - 140 van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: The Rotterdam Study. *Stroke* 2001;32:454-460.
 - 141 Simons PCG, Algra A, Bots ML, Grobbee DE, van der Graaf Y, for the SMART Study Group. Common Carotid Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness: Indicators of Cardiovascular Risk in High-Risk Patients: The SMART Study (Second Manifestation of ARterial disease). *Circulation* 1999;100:951-957.
 - 142 Safar ME, London GM for the Clinical committee of Arterial Structure and Function on behalf of the Working Group on Vascular Structure and Function of the European Society of Hypertension. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension* 2000;18:1527-1535.
 143. Asmar R.G., Benetos A., Topouchian J. et al : Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. *Hypertension* 1995, 26, 485.
 144. Asmar R.G., Benetos A., Chaouche-Teyara K. et al.: Comparison of effects of felodipine versus hydrochlorothiazide on arterial diameter and pulse-wave velocity in essential hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1993, 72, 794.
 145. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T: Validity, reproducibility and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity as a marker of atherosclerotic vascular damage and cardiovascular risk. *Hypertens Res* 2003;26:615-622

146. Riley WA, Evans GW, Sharrett AR, Burke GL, Barnes RW. Variation of common carotid artery elasticity with intimal-medial thickness: the ARIC Study. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23: 157–164
147. Megnien JL, Simon A, Denarie N, Del-Pino M, Gariepy J, Segond P, Levenson J. Aortic stiffening does not predict coronary and extracoronary atherosclerosis in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 1998; 11: 293–301
148. Zureik M, Temmar M, Adamopoulos C, Bureau JM, Courbon D, Thomas F, et al. Carotid plaques, but not common carotid intima-media thickness, are independently associated with aortic stiffness. *J Hypertens* 2002; 20: 85–93
149. Lim HE, Park CG, Shin SH, Ahn JC, Seo HS, Oh DJ. Aortic pulse wave velocity as an independent marker of coronary artery disease. *Blood Press*. 2004;13(6):369-75.
150. Matsushima Y, Kawano H, Koide Y, Baba T, Toda G, Seto S, Yano K. Relationship of carotid intima-media thickness, pulse wave velocity, and ankle brachial index to the severity of coronary artery atherosclerosis. *Clin Cardiol*. 2004 Nov;27(11):629-34
151. Carotid Intima-Media Thickness and Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity in Patients with and without Coronary Artery Disease. Ravi R Kasliwal, Manish Bansal, Kartikeya Bhargava, Hansa Gupta, Sharad Tandon, Vinayak Agrawal. *Indian Heart J* 2004; 56: 117–122)
152. High Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Is an Independent Predictor of the Presence of Coronary Artery Disease in Men. Ryo I, Shinji S, Genji T, Masanori Y, Akira O. *Hypertens Res* Vol. 27, No.2 (2004)
153. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. Stephane Laurent, Pierre Boutouyrie, Roland Asmar, Isabelle Gautier, Brigitte Laloux. *Hypertension* 2001;37:1236-1241