

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

MİTRAL ANÜLER KALSİFİKASYONDA ARTERYAL STİFNES İNCELEMESİ

INVESTIGATION OF ARTERIAL STIFFNESS IN MITRAL ANNULAR
CALCIFICATION

DR. KAYIHAN KARAMAN
KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MERİH KUTLU

TRABZON 2010

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	3
1. GİRİŞ ve AMAÇ	4
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Ateroskleroz	6
2.1.1. Tanım ve Patogenez	6
2.2. Mitral Anüler Kalsifikasyon	8
2.2.1. Mitral Kapak Anatomisi	8
2.2.2. Mitral Anüler Kalsifikasyon ve Vasküler Sistemin Yaygın Aterosklerozu	11
2.2.3. Mitral Anüler Kalsifikasyon ve Ateroskleroz – Patoloji	12
2.3. Arteryal Stifnes	15
2.3.1. Arteryal Stifnesin Oluşum Mekanizmaları	15
2.3.2. Arteryal Stifnesin Temel Prensipleri	16
2.3.3. Arteryal Stifnes Ölçüm Yöntemleri ve Parametreleri	19
2.3.4. Refleksiyon Dalgalarının Noninvaziv Değerlendirilmesi	20
2.3.5. Lokal Arteryal Stifnes Ölçümü	21
2.3.6. Sistemik Arteryal Stifnes Ölçümü	22
2.3.7. Augmentasyon Basıncı ve Augmentasyon İndeksi	22
2.3.8. Santral Nabız Basıncı, Augmentasyon İndeksi ve Arteryal Stifnes	23
2.3.9. Sphygmocor Cihazı ile Arteryal Stifnesin Değerlendirilmesi	23
2.3.10. Arteryal Stifnesi Etkileyen Parametreler	25
2.3.11. Arteryal Stifnesin Klinik Anlamı ve Önemi	26

3. MATERYAL ve METOD	28
3.1. Hasta ve Kontrol Grubu	28
3.2. Ekokardiyografi ve Mitral Anüler Kalsifikasyon	28
3.3. Arteryal Stifnes Ölçümü	29
3.3.1. Kan Basıncı Ölçümü	29
3.3.2. Nabız Dalgası Analizi	30
3.3.3. Nabız Dalgası Hızının Ölçümü	31
3.4. Kan Lipid Değerlerinin Elde Edilmesi	31
3.5. İstatiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	39
6. ÖZET	43
7. SUMMARY	44
8. KAYNAKLAR	45

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasının her aşamasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen Ana Bilimdalı başkanımız Prof. Dr. Merih KUTLU hocama, yetişmemde emeği geçen ihtisas hayatım boyunca ilgilerini esirgemeyen Prof. Dr. Şükrü ÇELİK, Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE, Doç. Dr. Cihan ÖREM, Doç. Dr. Şahin KAPLAN, Yrd. Doç. Dr. Ömer GEDİKLİ, Yrd. Doç. Dr. İsmet DURMUŞ hocalarıma ve veri toplama aşamasındaki özverili çalışmalarından dolayı tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Kayıhan KARAMAN
2010-TRABZON

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kardiyovasküler (KV) hastalıklar tüm dünyada mortalite ve morbiditenin önde gelen sebebidir (1). Aterosklerotik koroner arter hastalıkları, bu grup içinde önemli bir yere sahiptir ve morbidite-mortalite oranları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yüksektir. Günümüzde koroner anjiyografi, intravasküler ultrasonografi ve perkütan koroner girişim gibi invaziv yöntemlerin kullanımı ile aterosklerotik kalp hastalıklarının tanı ve tedavisinde önemli ilerlemeler sağlanmıştır.

Arteryal stifnes, aterosklerozun bir göstergesi olup, özellikle büyük arterlerin duvarlarında kalınlaşma ve elastik özelliklerinin kaybolması sonucu meydana gelir. Sol ventrikül (SV) sistolü esnasında ileri atılan kan, büyük arterlerdeki iç basıncı artırır ve arterlerin elastik özelliklerinden dolayı ejeksiyon volümünün önemli bir kısmı bu sayede depolanmış olur. Aort kapağının kapanmasından sonra kanın perifere itilebilmesi için arterlerin diyastolik boyutlarında büzülme olur. SV'ün aralıklı kasılması ile bu mekanizma dokuların oksijen ve besin ihtiyacına cevap verir. Arteryal kompliyans SV iş yükünü azaltıp, diyastolik perfüzyonu artırarak SV fonksiyonlarını düzenler. Bu düzen koroner damarlar içinden miyokarda kan ulaştırılması için önemlidir. Arteryal stifneste artışa bağlı olarak sistolik basınç ve nabız basıncı artarken, diyastolik kan basıncı azalır. Sistolik basınç artışı, SV hipertrofisine ve kalbin oksijen ihtiyacında artışa, azalmış diyastolik basınç ise koroner akımın bozulmasına ve iskemiye neden olur. Yaş ve kan basıncı arteryal stifnesi artıran iki büyük etkidir. Arteryal stifnesin moleküler belirleyicileri ekstraselüler matriksin fibrotik komponentleri ile ilişkilidir. Hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM) ve hiperlipidemi gibi süreklilik gösteren hastalıklarda arteryal stifnes artışı tespit edilmiştir (2–4).

Ateroskleroz damar duvarının sistemik, inflamatuvar bir hastalığıdır ve endotel hasarıyla yakından ilişkilidir. Endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulma ve daha sonra endotel disfonksiyonu aterosklerotik sürecin bir parçasıdır. Endotel ise damar tonusuna etkili birçok vazoaaktif kimyasal madde (nitrik oksit ve endotelin gibi) salgılar. Dolayısıyla arteryal stifnes üzerinde önemli etkiye sahiptir.

Mitral anüler kalsifikasyon (MAK), mitral kapağa ait fibröz destek dokusunun kronik, inflamatuvar olmayan ve dejeneratif bir sürecidir. Sıklıkla ileri yaş kadınlarda gözlenir. HT, DM ve hiperlipidemi gibi aterosklerotik risk faktörleri ile ilişkisi bilinmektedir. MAK'lı

hastalarda sol atriyum ve SV genişlemesi, hipertrofik kardiyomiyopati, atriyal fibrilasyon, aort kapak kalsifikasyonu ve darlığı, bakteriyal endokardit, KV olay ve inme prevalansı daha yüksektir. Patolojik çalışmaların çoğu (>%80) MAK'ın ateroskleroz kaynaklı olduğu teorisini desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda karotis arter darlığı, koroner arter darlığı ve periferik arter darlığı prevalansının MAK'lı hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (5–7).

Ateroskleroz ile ortak ilişki içerisinde olan MAK ve arteryal stifnesin karotis-femoral nabız dalga hızını (pulse wave velosite (PWV)) veren SphygmoCor cihazının kullanılarak kıyaslandığı benzer bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Çalışmamızda SphygmoCor cihazını kullanarak MAK ile arteryal stifnes arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz

2.1.1. Tanım ve Patogenez

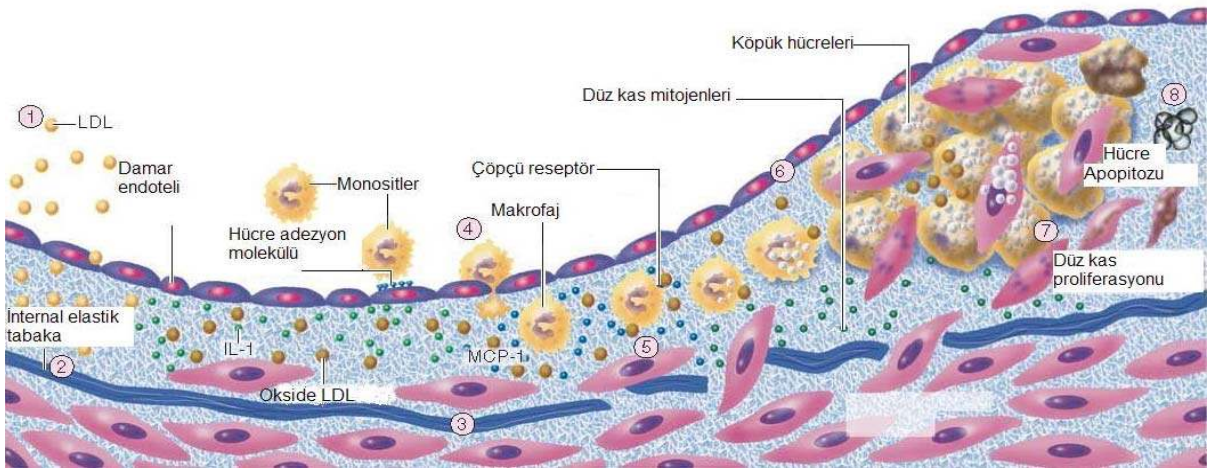
Ateroskleroz, HT, DM, hiperlipidemi, obezite ve sigara gibi risk faktörlerinin tetiklediği, arteriyel intimada aterojenik lipoproteinlerin birikmesiyle oluşan kompleks inflamatuvar ve proliferatif bir süreçtir. Hayatın erken evrelerinde başlayıp, orta yaş ve sonrasında koroner arter hastalığı (KAH) ile sonuçlanan bir fenomendir. Dünyada olduğu gibi ülkemizde de başta gelen morbidite ve mortalite sebebidir (8–11).

Ateroskleroz, damar duvarının kalınlaşarak esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteriyel hastalık grubunun bir parçasıdır. Elastik arterlerden (aorta, karotis ve iliyak arterler), büyük ve orta büyüklükte musküler arterlere (koroner ve popliteal arterler) kadar değişen sistemik arterleri etkilediği gibi, nadiren daha küçük arterleri de etkileyebilir (12). Karakteristik lezyon intimal tabakadaki plaklardır. Plak bölgesinde düz kas hücreleri, vasküler endotelial hücreler, bağ dokusu, lipid molekülleri, inflamatuvar ve immün hücreler bulunur. İnflamasyon, hastalığın başlangıcı, ilerleme süreci plak rüptürü ve trombus oluşumunda önemli rol oynar (13–14).

Ateroskleroz gelişiminde en önemli basamak, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (LDL-K)' ün oksidasyonla değişime uğrayarak damar duvarına girmesidir. Okside LDL-K, salınımını uyardığı sitokinler ve nitrik oksit inhibisyonu ile endotelial hasara neden olarak ateroskleroza hızlandırır (10). Proinflamatuvar sitokin olan interlökin-1 ve tümör nekroz faktör- α 'yı (TNF- α) aktive eder (15,16). İnterlökin-1 ve TNF- α , interlökin-6'yı uyarak karaciğerden akut faz reaktanlarının (yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) gibi) salınmasına yol açarlar. CRP, fibrinojen, faktör 7, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, doku plazminojen aktivatörü, lipoprotein (a) aterosklerotik sürece bağlı arttığı bilinen ve inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilen akut faz reaktanlarından birkaçıdır (16,17). Klinikte en fazla kullanılanı hs-CRP'dir. Değerleri zaman içinde stabil kaldığından, hs-CRP iyi bir inflamasyon göstergesi olarak kullanılır. İnflamasyon dışındaki bir nedenle yükselmez (16,18). Aterosklerozun ilerleyişine yönelik yapılan birçok çalışmada inflamatuvar hücreler ilgi odağı olmuştur. İnflamasyon hücrelerinin lezyona doğru moleküler toplanma yolları

araştırılmış, lökositin plağa temel giriş yolu olan arter lümenine odaklanılmıştır. Eldeki veriler, arter vasa vasorumlarında inflamatuvar hücreler için önemli invazyon bölgelerinin olduğunu öne sürmüştür (19, 20).

Risk faktörlerinin devam etmesi halinde plaktaki inflamasyon devam eder ve subendotelyal birikim giderek artar. İntimada biriken LDL-K inflamatuvar yanıtı artırır. Okside LDL-K fosfolipid salınım yolu ile endoteli aktive eder. İçerdiği lipid peroksidasyon ürünleri ile sitotoksik etki gösterir. Nitrik oksit sentezini önleyerek vazospazmda rol oynar. Oluşan hemodinamik stres adezyon molekülü (vasküler hücre adezyon molekülü-1, hücreler arası adezyon molekülü-1) birikimini artırır. Subendotelyal bölgede biriken monositler makrofaj hücresine dönüşerek, lipoproteinleri yutan çöpçü (scavenger) reseptörleri uyarır. Kolesterol esterlerinin makrofajda birikimi ile köpük hücreleri oluşur. Makrofajlar bir yandan lipid biriktirirken öte yandan inflamatuvar uyaranları salmaya devam ederler. Aktive endotel hücrelerden salınan makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) bölgedeki makrofaj yığılmasını artırır. M-CSF, immün sistemi de uyarak T lenfositlerin intimada birikerek proinflamatuvar sitokinleri salmalarına neden olur. T hücreleri makrofajları aktive eder ve kollajen, matriks metalloproteinaz ile sitokin salınımını uyarak düz kas hücrelerinde proliferasyona, aterom plağının giderek büyümesine neden olur. Sonunda aterosklerozun karakteristik lezyonu olan, endotel tabakası ile kaplı, düz kas hücreleri ve fibröz doku ile örtülü sarımtırak renkli lipid içeren bir çekirdekten oluşmuş fibröz plak meydana gelir (10). Klinikte iskemik kökenli göğüs ağrısının nedeni fibröz plaktır (Şekil-1).

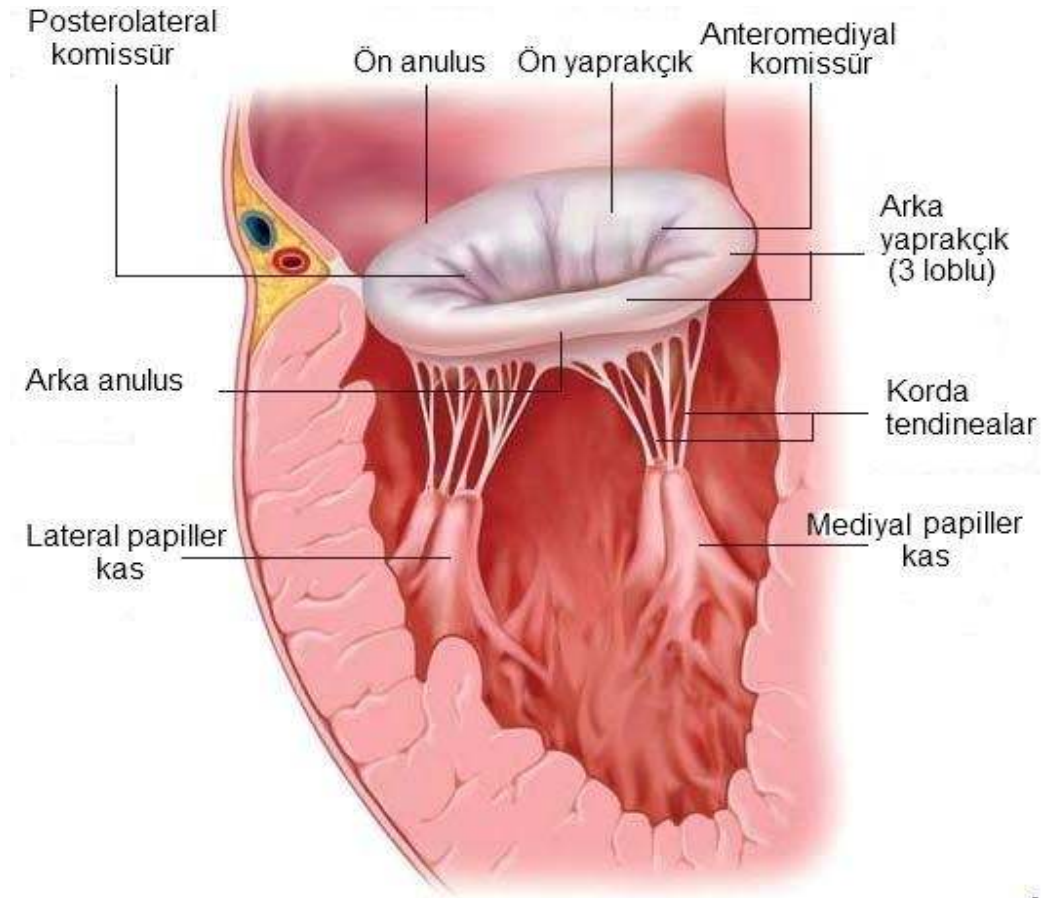


Şekil-1: Aterosklerotik plak gelişiminin şeması (kaynak 21'ten alınmıştır)

2.2. Mitral Anüler Kalsifikasyon

2.2.1. Mitral Kapak Anatomisi

Mitral kapak kompleks bir yapıya sahip olup dört ana kısımdan oluşur. Bunlar mitral yaprakçıklar, mitral anulus, korda tendinealar ve papiller kaslardır (Şekil-2). Mitral anulus çevresi yetişkinlerde ortalama 10 cm olup, yumuşak ve esnek bir yapıya sahiptir. Bu özelliği ile ventrikül sistolü sırasında daralarak, mitral kapağın kapanmasına önemli katkıda bulunur (22).



Copyright © 2005 by Elsevier Inc.

Şekil-2: Mitral kapak ve bileşenleri (kaynak 23'ten alınmıştır).

Yaprakçıklar

Mitral kapak kalbin sol atriyum ve SV'yi birbirinden ayıran fibröz iskelet üzerine yerleşmiştir. Normal mitral kapak iki yaprakçığa sahiptir ve kapak altı yapılarla birlikte fonksiyonel hareketli bir sistem oluşturur. Mitral yaprakçıklar fibromusküler halka ya da fibröz anulusa taban kısımlarından birleşmiş olup, serbest kenarlarından kapak altı yapılar olan korda tendinea ve papiller kaslara bağlıdır.

Ön ve arka yaprakçık olmak üzere iki adettir. Farklı boyut ve şekillerde olup eşit yüzey alanına sahiptirler. Ön yaprakçık, septal veya aortik yaprakçık olarak da isimlendirilir. Trianguler şekillidir ve serbest kenarı konveks bir yapıya sahiptir. Ön yaprakçık arka yaprakçığa göre 3 kat daha geniş (taban – serbest kenar arası uzunluk) bir yapıdadır. Arka yaprakçık ise mural ya da inferolateral yaprakçık olarak da adlandırılır. Ön yaprakçığa göre daha dar yapıda olup, anulusun daha geniş kısmına bağlanır. Serbest kenarı konkavdır. Arka yaprakçık iki adet fissür ile lateral, sentral ve mediyal skallop olmak üzere üç segmente ayrılır. Lateral ve mediyal skalloplar, sentral skallopa göre daha az yüzey alanına sahiptir. Bu iki yaprakçık lateral serbest kenarlarından anulusa ve papiller kaslara bağlıdır.

Yaprakçık dokusu anulusa yakın kısımlarda ve kapağın merkezi gövdesinde ince ve şeffaf bir yapıdadır. Anulusa yakın bölgeden serbest kenara ilerledikçe kademeli olarak kalınlaşır, daha opak ve kalın bir alan oluşur. Bu kalın bölge her bir korda için bağlantı noktası oluşturur ve yaprakçıklar kapandığında aralarından geçişe müsaade etmezler. Yaprakçık kenarları korda bağlantı bölgesi üzerine katlanır, bu şekilde az da olsa bağlantı noktasına dayanıklılık ve yüzey alanında artış sağlarlar.

Anulus

Her iki yaprakçık, kalbin fibröz iskeleti içindeki fibromusküler doku halkasına tabanlarından bağlıdır. Bu yapı *annulus fibrosus* olarak adlandırılır. Bu fibröz üçgen, annulus fibrosusun ana bileşenleri olup, kommissürlerin birleştiği yerdir. Sağ fibröz üçgen, daha önemlidir ve triküspit, mitral ve aort kapaklarının arasında yer alır. Sol fibröz üçgen ise mitral ve aort kapakları arasındadır. Daha çok fibröz iskeletin arkasına doğru uzanır. Bu iki üçgen önde kalın kollajenöz bir doku ile birleşir. Bu kollajen doku mitral ve aort kapak arasında uzanarak ön mitral yaprakçık ile bütünleşir. Ön yaprakçık tüm anüler çevrenin % 40'ını

oluşturur ve tüm bazal kısmı aort kapak karşısındaki sert kollajen doku ile birleşir, bu komissüral doku birleşmesi ile üçgenler kapalı hale gelir. Arka anulus ön anulusa göre daha ince ve zayıftır, bağlayıcı doku arkaya doğru kademeli olarak inceler. Anulusun yükseklik (ön-arka çap) ve genişlik (transvers çap) oranı $\frac{3}{4}$ ’ tür.

Korda Tendinea

Korda tendinealar papiller kasların uçlarından köken alan, tendinöz destek yapılarıdır. Papiller kaslardan köken aldıktan sonra dallanarak, yaprakçıkların ventriküler yüzeyine bağlanırlar. Kordal bağlantılar yaprakçık kenarlarına eşit mesafededir (0,5 mm) ve bu sayede simetrik hareket sağlanır. Bu mimari dizilim sayesinde kordalar birbirine ve ventrikül miyokardına temas etmemektedir. Bazen bazı kordalar direkt olarak ventrikül miyokardı veya yaprakçıklar arasından kaynaklanabilir. Küçük yalancı kordalar ventrikül miyokardından köken alır, papiller kaslara yapışıktır ve destek yapıya doğru hareket eder. Miyokarttan miyokarda uzanan aberan kordanın önemi bilinmemektedir. Muhtemelen afonksiyone bir yapıdır. Korda sayısı ve dallanmasına ait büyük aberasyon gösteren varyasyonlar mevcuttur.

Kordal sistemler ön ya da arka yaprakçıklara yapışırken farklılık gösterebilir. Arka yaprakçığa ait korda, yaprakçığa paralel şekilde ventrikül yüzeyine yapışır. Bu kordalar arka yaprakçığın destek kolonlarıdır. Arka yaprakçığa ait korda santral skallopun serbest kenarına, gövdesine ya da anulusa yakın bazal bölüme tutunur. Lateral ve mediyal skalloplara ait kordalarda daha değişik bir düzenleme vardır. Ön yaprakçığa ait korda oblik şekillidir ve yaprakçığın açılıp kapanmasına yardımcı olur. Ön yaprakçık kordası yaprakçık kenarına ventriküler yüzeyden (primer korda) ya da serbest kenarın hafif gerisinden tutunur (sekonder korda). Ön yaprakçık kordası paramediyal, sentral ve parakomissüral korda gibi alt bölümlere ayrılabilir. Her bir papiller kastan tek komissüral korda ayrılır. Her iki yaprakçığın köşesine ve komissüral dokunun serbest kenarlarına en az beş küçük korda şeklinde dağılım gösterirler. Posteromediyal komissür anterolateral komissüre göre daha geniş, kalın ve uzundur.

Papiller Kaslar

Papiller kaslar, ventrikül boşluğunun apikal ve orta bölümü arasındaki miyokardiyum tabakasından köken alır. Her iki papiller kasın yerleşimi değişiklik gösterebilir. Ön papiller kas genellikle ön duvarın dış sınırından köken alır. Arka papiller kas ise ventriküler septuma

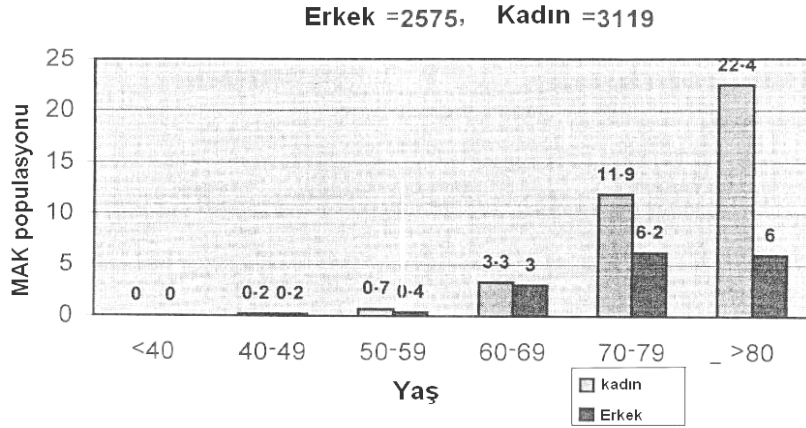
bitişik şekilde arka duvardan köken alıp, iç kısma doğru seyreder. Genellikle tek ön papiller kas, sıklıkla iki veya üç adet arka papiller kas bulunur. Ön ve arka kas gruplarının hacim ve kitlesi genellikle eşittir.

Her bir papiller kas grubu küçük kas liflerinin birbirleri etrafında konkav-konveks dizilim göstermesiyle oluşur. Bu yüzden tek kasılma ile tüm grup birlikte hareket eder. Papiller kasların taban ve gövdesinin ventrikül serbest duvarıyla birleşmesi sonucu, yalancı korda olarak bilinen musküler ya da tendinöz kordalar meydana gelir. Bunların purkinje lifleri için iletim kanalı oluşturduğuna inanılmaktadır. Her bir papiller kas grubu korda tendineaları her iki liflete simetrik ve eşit oranda vermektedir.

Papiller kasların kanlanması çok değişkenlik gösterir. Ön papiller kasın kan ihtiyacı sol ön inen arterin ikinci septal dalı ve sirkumfleks arterin dallarından, arka papiller kasın kan ihtiyacı ise genellikle arka inen arterin septal dalları ve sirkumfleks arterin küçük dallarından sağlanır. Bu damarlar kas içerisinde boydan boya gittikçe incelen bir şekilde ilerler. Bu çatı nedeniyle papiller kasın baş kısmı iskemiye daha meyillidir. Sol sistem baskın ise özellikle arka papiller kas iskemiye duyarlı hale gelmektedir. Papiller kasların kan ihtiyacı ventrikül kavitesi içindeki kandan oksijenin difüzyonu ile de sağlanmaktadır (24).

2.2.2. Mitral Anüler Kalsifikasyon ve Vasküler Sistemin Yaygın Ateroskleroza

Mitral anüler kalsifikasyon, mitral kapak fibröz tabanının kronik dejenerasyonu ile ilerleyen non-inflamatuvar bir süreç olup, ileri yaşta ve postmenapozal kadınlarda daha sık görülür (5–7) (Şekil- 3). En iyi görüntüleme yöntemi transtorasik ekokardiyografidir. J, C, U ya da O harfi şeklinde opasiteler şeklinde gözlenir (25). Mevcut kalsiyum birikimi genellikle kapak fonksiyonunu etkilemez. Ancak mitral yetersizliğine neden olabilir. Mitral darlık gelişimi daha nadirdir. Kronik böbrek yetmezliği, sekonder hiperparatiroidizm ve HT'da görülme sıklığı artar (26–28).



Şekil-3: Mitral anüler kalsifikasyonun genel popülasyondaki prevalansı (kaynak 25'ten alınmıştır). MAK: Mitral Anüler Kalsifikasyon

Birçok çalışma MAK ile aterosklerotik risk faktörlerinin (HT, DM, hiperlipidemi) ilişkili olduğunu göstermiştir (6,28–31). MAK'ı olan hastalarda sol atriyum dilatasyonu, hipertrofik kardiyomiyopati, atriyal fibrilasyon, serebro vasküler olay, aort kapak kalsifikasyonu ve aort darlığı insidansı yüksek bulunmuştur (5–7,28–30,32–38). MAK'ın sinoatriyal hastalık, atriyoventriküler blok, sol ön dal bloğu ve interventriküler ileti defektlerine neden olduğu çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştır (6,30,35,39). İleti defektlerinin nedeni atriyoventriküler nod, his demeti ve ileti dallarında mitral anüler kalsiyum depozitlerinin neden olduğu hasardır.

Mitral anüler kalsifikasyonun komplikasyonu olarak bakteriyel endokardit izlenebilir (6,25,33,40–42). Mitral anulusun avasküler yapısından dolayı abse görülme oranı yüksektir (perianuler veya miyokardiyal abse) ve bu prognozu anlamlı derecede kötüleştirir (25). Yapılan bir çalışmada MAK'lı hastaların % 3'ünde bakteriyel endokardit geliştiği, kontrol grubunda ise bu oranın % 1 olduğu gösterilmiştir (33).

2.2.3. Mitral Anüler Kalsifikasyon ve Ateroskleroz – Patoloji

Mitral anüler kalsifikasyonu olan hastalarda aterosklerotik KV hastalığın farklı formları olan karotis arter stenozu, KAH, periferik arter stenozu ve aortik ateromun yüksek prevalansa sahip olduğu gösterilmiştir (43–45). Koroner ateroskleroz, MAK ve aort kapak kalsifikasyonu, lipitten zengin beslenme sonucu oluşan büyük yağ plakları içerisine kalsifik depozitlerin birikmesi gibi benzer etiyoloji ve gelişim süreci gösterir (46). Genç olgular

üzerinde yapılan otopsi çalışmaları, koroner aterosklerozun etiyolojisinde rol aldığı düşünülen köpük hücrelerinin, mitral kapak arka yaprakçık ventrikül yüzünde ve aort küspislerinin aortik yüzünde olduğunu göstermiştir (47,48). Bu bilgiler ateroskleroz ve MAK'ın ortak birçok risk faktörüne sahip olduğunu ve aort kapak kalsifikasyonu ile birlikte kökeninde benzer etiyolojinin olabileceğini desteklemektedir (47).

Mitral anüler kalsifikasyon, HT ve yaşı aortik ateromanın bağımsız prediktörü olduğu gösterilmiştir (45). MAK, aortik aterom plakları için sağlam bağımsız bir prediktördür. MAK, önemli bir prognostik göstergedir. Framingham çalışmasının uzun süreli takibinde MAK'lı hastalarda, MAK'ı olmayan hastalara göre KV olay, inme ve tüm nedenlere bağlı mortalite riski daha yüksek bulunmuştur (49). Bu bilgi aterosklerozun MAK ile olan bağlantısını kuvvetlendirmekte ve KV olay (miyokard enfarktüsü, ventriküler fibrilasyon, ani kardiyak ölüm) riskinde artış ile ilişkili olduğunu göstermektedir (7,25–33). Bu risk artışının bir çalışmada 15,5 kat (7), başka bir çalışmada 1,5 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (33).

Mitral anüler kalsifikasyonlu hastalarda karotis arter stenoz insidansı da yüksektir (43). Kalsifikasyonun kalınlığı 5 mm'den fazla ise karotis stenoz insidansı iki kat artmaktadır. MAK'lı ve ileri derecede karotis stenozu (% 40–100) olan hastalarda, sadece karotis stenozu olanlara göre inme 1,5 kat daha fazla izlenmiştir ($P<0.05$) (50). Bu sonuçlar MAK ve inme arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

MAK'ın, koroner arter stenozunun ciddi bağımsız prediktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (51). Bu hastalarda koroner mikrovasküler-endotelial fonksiyonun bozulduğu, koroner akım rezervinin azaldığı ve aterosklerozun erken bulgu olabileceği gösterilmiştir (52).

Mitral anüler kalsifikasyon, anormal kalsiyum metabolizması ile de ilişkidir (53–56). Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların % 26'sından fazlasında MAK tespit edilmiş (52, 54) ve bu hastalarda kalsiyum – fosfor üretiminde artış tanımlanmıştır (55). Renal transplant adaylarında MAK'ın tüm nedenlere bağlı mortalite, kardiyak mortalite ve morbiditenin prediktörü olduğu gösterilmiştir (56). 18 otopsik bir seride kronik hiperkalseminin kardiyak etkileri değerlendirilmiş, kronik hiperkalsemili bu hastalarda kardiyak anulus ve kapak küspislerinde, koroner arterlerin intima ve media tabakasında ve miyokardiyal fibriller

arasında kalsiyum deposit birikimi olduğu görölmüş, Kronik hiperkalseminin koroner aterosklerozu hızlandırdığı sonucuna varılmıştır (57).

Bu veriler bilinen KAH olmayan kişilerde MAK'ın, vasküler sisteme ait yaygın aterosklerozun bir göstergesi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

2.3. Arteryal Stifnes

Arteryal stifnes aterosklerozun bir göstergesi olup, arteryal duvarın kalınlaşması ve elastik özelliğinin kaybolması sonucu gelişir. Özellikle büyük arterleri etkiler. Etkilenen arterlerin histopatolojik incelemesinde kollajen miktarında artma, elastin yapısında bozulma görülür (58). Arteryal stifnes artışı sadece vasküler yaşlanmanın bir göstergesi olmayıp, aynı zamanda hedef organ hasarının ve artmış KV olayların da bir prediktörüdür. Arteryal stifnes artışı, özellikle büyük santral arterlerin basınç değişikliğine olan yanıtını olumsuz yönde etkiler. Arteryal stifneste artışa bağlı olarak sistolik basınç ve nabız basıncı artarken, diyastolik kan basıncı azalır. Sistolik basınç artışı SV hipertrofisi ve kalbin oksijen ihtiyacında artışa, diyastolik basınç düşüşü ise koroner akımın bozulmasına ve iskemiye neden olur. Dolayısıyla arteryal stifnesin kalp üzerindeki en önemli hemodinamik etkisi, oksijen ihtiyacında artış ve sunumunda azalmadır. Aort ve büyük dallarında stifnes artışı ile santral ve periferik arterler arasındaki elastik gradiyent ortadan kalkar. Bunun sonucu santral arterlerdeki basınç artışı periferik arterlere yansiyarak, birçok organ ve dokudaki mikrovasküler yapılar üzerinde olumsuz etki yaratır. Nabız basıncı artışı arteryal yeniden şekillenmeye, plak oluşumuna, plak üzerinde değişen hemodinamik etkenlere bağlı olarak plak rüptürüne neden olabilir (59).

Bu vasküler değişiklikler hemodinamik faktörlerden, hormonlardan, glukoz ve tuz regülasyonundan etkilenir (60). Arteryal stifnes tüm damar boyunca uniform olarak dağılmayıp, genellikle segmenter dağılım gösterir (61,62).

2.3.1. Arteryal Stifnesin Oluşum Mekanizmaları

Arteryal yapıda bulunan kollajen ve elastin stabilite, esneklik ve kompliansta önemli rol oynar. Bu yapıların düzenli olarak yapımı ve yıkımı sayesinde elastin ve kollajen miktarı belirli bir düzeyde tutulur. Bu dengenin bozulmasıyla anormal kollajen yapımı artarken, elastin miktarı azalır. Dengenin kollajen lehine dönmesi arteryal stifnese katkıda bulunur (63). Lümen içi basınç artışı ya da HT kollajen yapımını indükler (64). Arteryal stifnesi artmış damarların intima tabakalarının histolojik incelemesinde, dizilimi bozulmuş endotel hücreleri, kollajen artışı, bozulmuş ve parçalanmış elastin, düz kas hücre infiltrasyonu, makrofaj ve mononükleer hücreler, matriks metalloproteinazların artışı, intraselüler adezyon molekülleri

ve sitokinler görülmüştür (65). Matriks metalloproteinazlar kollajen ve elastini yıkma özellikleri sayesinde ekstraselüler matriksi yıkarak, daha az etkin olan kollajen yapısının oluşmasına ve elastin yapısında bozulmaya neden olur.

Nonenzimatik protein glikasyonları sonucu oluşan glikasyon ürünleri, kollajen yapıları arasında geriye dönüşümsüz çapraz bağlantılara neden olarak arteryal stifnese katkıda bulunur (66, 67). Bu kollajen yapıları daha sert olup hidroliz ile yıkıma dirençlidir. Benzer olarak arteryal yapıda elastin miktarı da azalır (68). Glikasyon ürünleri nitrik oksit yapımını azaltıp, oksidan maddelerin yapımını artırarak endotel fonksiyonlarını etkileyebilir (69). Glikasyon ürünleri immunoglobulin reseptörleri aracılığıyla stres sinyallerini ve inflamatuvar cevabı stimüle ederek, okside radikallerin, proinflamatuvar sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve hücresel adezyon moleküllerinin yapımını artırarak endotel disfonksiyonuna neden olurlar (70,71). Vasküler hasara cevabı azaltarak, anjiyogenezi etkilerler ve aterosklerotik plak oluşumunu provake ederler (72–74). Bu yolla arteryal stifnesi artırır. Ateroskleroz ve arteryal stifnes sıklıkla birlikte bulunsalar da aralarındaki ilişki henüz net değildir.

Anjiyotensin-2 ve endotelin-1 gibi vazoaaktif ajanlar arteryal stifnesde etkili olan diğer faktörlerdir. Anjiyotensin-2, kollajen oluşumunu stimüle ederken, elastin sentezini azaltır, damar hipertrofisini tetikler, oksidatif stresi artırır ve nitrik oksit üretimini baskılar. Endotelin-1 ise güçlü vazokonstriktif etkiye sahiptir ve damarlarda fibrotik etkiye neden olur. Diyetle alınan tuz, kollajen ve elastin üretimini stimüle eder, vasküler düz kas hücre tonusunu artırır, nitrik oksit üretimini azaltarak endotelial disfonksiyon yapar ve arteryal stifnesi artırır (75).

Kronik hiperglisemi ve hiperinsülinemi lokal olarak renin- anjiyotensin- aldosteron sisteminin aktivasyonuna ve vasküler dokularda anjiyotensin-1 reseptörlerinin ekspresyonuna (76), vasküler duvarlarda hipertrofi ve fibrozise (77, 78) neden olur. Diyabetli ve metabolik sendromlu hastalarda hemen her yaş grubunda arteryal stifnesin artmış olduğu gözlenmiştir (75).

2.3.2. Arteryal Stifnesin Temel Prensipleri

Kardiyovasküler hastalıklar morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir. Bu nedenle, KV hastalıkların geri döndürülebilir safhada tanınması için daha erken dönemde ve

etkilenmenin patofizyolojisini açıklayabilecek daha detaylı bilgi gerekir. Ekokardiyografi ve invaziv yöntemler KV sistem hakkında rutin muayeneye göre daha detaylı bilgi verebilir. Ancak, invaziv yöntemlerin bir takım dezavantajları mevcuttur. Bu nedenle basit, invaziv olmayan, güvenilir ve kolay uygulanabilen bir tanı yöntemine ihtiyaç vardır. Bu nedenle, arteriyel nabız dalgası şeklinin kan basıncı değerlerine ilaveten başka hemodinamik bilgiler içerdiğinin fark edilmesi ile nabız dalgası analizi gündeme gelmiştir. Bu analiz için çıkarılan “Sphygmocardiography” cihazı ile kan basıncı dalga şeklinin yorumlanarak, SV ve arteriyel sistemin dinamik etkileşiminin incelenmesi amaçlanmıştır (79).

Arteriyel sistemin incelenmesi için 2 farklı model ortaya atılmıştır. Windkessel modelinde, arteriyel sistem yangın hortumu sistemine benzetilir. Büyük arterlere benzetilen ters çevrilmiş hava dolu bir kubbe intermittan çalışan bir pompa tarafından üretilen akım pulsasyonlarını tamponlar, geniş kalibreli yangın hortumu bir kanal olarak hareket eder ve hortumun ucundaki ağızlık periferik arteriollere benzer (80–82). Bu model arteriyel ağacın iletim ve tamponlama fonksiyonlarını ayırır. Sadece direnç arttığı zaman sistolik ve diyastolik kan basıncında eşit derecede artışla ortalama kan basıncı yükselir. Kompliyansda ek bir azalma olduğunda ortalama kan basıncı aynı miktarda artar. Fakat kan basıncı osilasyonları artarak sistolik kan basıncını orantısız biçimde artırırken, diyastolik kan basıncında belirgin bir değişim görülmez (82). Bununla birlikte Windkessel modeli 2 önemli sınırlamaya sahiptir (3). Birincisi, arteriyel sistemin tamponlama ve iletim fonksiyonları ayrı değildir, aorta ve major dalları her iki özelliğe de eş zamanlı sahiptir. Ek olarak, en elastik arter olan aortadan daha musküler ve daha az elastik periferik arterlere doğru gidildikçe tamponlama fonksiyonu progresif olarak azalır ve iletim fonksiyonunda artan bir baskınlık olur. İkincisi, Windkessel modeli nabız dalgası hızı (pulse wave velocity (PWV))’nin sonsuz bir değere sahip olduğunu varsayar. Arteriyel sistem boyunca basınç dalga hızı heterojen olduğu için bu varsayım gerçekleşmeyebilir. Bu heterojeniteyi ise bitişik arteriyel segmentlerdeki ayrı ayrı iletim ve tamponlama miktarları belirler. Özellikle, sağlıklı kişilerde periferik arterlerin stifnesi santral arterlerden daha fazladır ve bu fenomen periferden kalbe doğru gidildikçe damarlardaki basınç dalgasının amplitüdünde artışa yol açar. Bu durum basınç amplifikasyonu olarak bilinir. Orta çaplı periferik arterlerin stifnesi vazomotor tonus tarafından düzenlenir, vazomotor tonus ise endotel fonksiyonu, sempatik sinir sistemi (83,84) veya renin-anjiyotensin sistemi (85) tarafından düzenlenir.

Windkessel modelindeki kısıtlamalardan dolayı, arter boyunca taşınan nabız dalgası amplitüdünün sınırlı bir değer olduğunu varsayan propagatif modeli (yayılmı modeli) arteryal sisteme uygulamak daha doğru bir yaklaşımdır. Bu modelde arteryal sistemde ilerleyen bir dalğanın velositesinin sınırlı bir değeri vardır. Basınç dalgasının yayılımı dV/V , dP olarak ifade edilen arteryal distansibilite ile ters orantılıdır (V arteryal volüm; dV arteryal volümdeki değişim; dP volüm değişikliğine neden olan basınçtaki değişim). O'Rourke ve ark. (80,86) distal damarlardaki yüksek rezistansı göz önüne alarak, arteryal sistemde ilerleyen dalgaların geriye yansıdığını ve retrograd dalgaların oluştuğunu göstermişlerdir. Bu retrograd dalgalar diyastolde basınç dalgalarında oynamalara, santral ve periferik arterlerde görülen basınç amplitüdlerindeki farklılıklara neden olur. Retrograd dalga hipotezi, arteryal stifnesin santral ve sistolik kan basıncını nasıl artırdığını açıklamaktadır.

İnsan vücudunda dalga refleksiyonları (yansımaları) bifürkasyon noktalarında (87) ve daha küçük musküler arterleri de içeren çeşitli lokalizasyonlarda olabilmektedir. Arteryal yapının geometrisi, arteriollerin sayısı ve mikrovasküler yapılar dalga refleksiyonunda önemli rol oynarlar. Arteryal ve arteriyolar konstriksiyonlar kalbe daha yakın yerlerde refleksiyon noktaları oluşturarak, erken aortik dalga yansımasına neden olurlar (88–90). Artmış arteryal stifnes varlığında yansıyan dalgalar arteryal sistemde daha hızlı ilerler. Böylece küçük ve büyük arteryal yapılar erken sistolde arteryal sistemde ilerleyen dalga ile çakışarak erken yansıyan dalğanın oluşumuna katkı sağlarlar. Bu erken yansıyan dalgaya bağlı olarak sistolik basınç artarken, diyastolik basınçta hızlı bir düşüş olur. Sonuç olarak, arteryal stifnes artışı, aort kökü basıncının (santral aort basıncı) geç sistolde artmasına (afterload), diyastolde azalmasına ve ortalama arteryal basıncın artmasına neden olur.

Arteryal yapıların elastik özelliği proksimalden distale gidildikçe azalmaktadır. Bu farklılık arteryal sistem boyunca değişen moleküler, hücresel ya da histolojik özelliklere bağlıdır (91,92). Örneğin asendan aortada PWV 4–5 m/s iken, abdominal aortada 5–6 m/s, iliyak ve femoral arterlerde ise 8–9 m/s olabilmektedir (86,92)

Refleksiyon noktaları olmayan, elastiki bir arteryal yapıda ilerleyen bir basınç dalgasının amplitüdü arteryal yapıda progresif olarak azalır. Buna karşın dalları olan bir arteryal yapıda ilerleyen basınç dalgasının amplitüdü refleksiyonlara bağlı olarak progresif olarak artar.

2.3.3. Arteryal Stifnes Ölçüm Yöntemleri ve Parametreleri

Arteryal stifnes ölçümü klinik olarak birbirini bütünleyen iki farklı yöntemi içerir.

- a) Arteryal stifnes saptanması
 - i. regional (bölgesel) stifnes
 - ii. lokal stifnes
 - iii. sistemik stifnes
- b) Dalga refleksiyon analizi

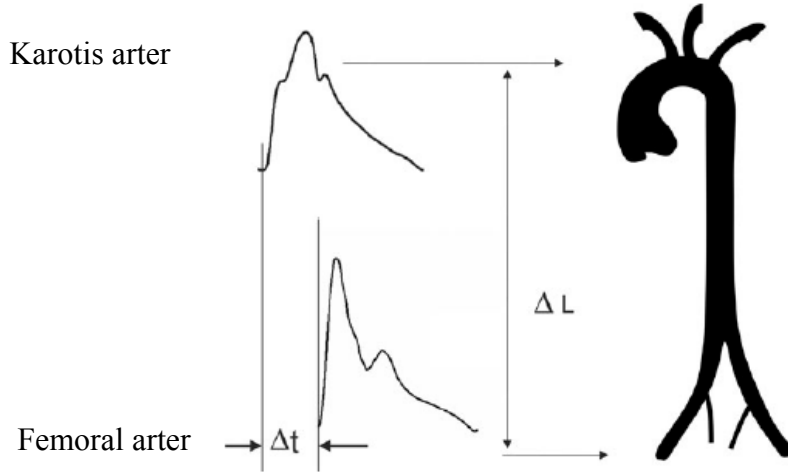
Sistemik arteryal stifnes sadece dolaşım modellerinden tahmin edilebilir. Bölgesel ve lokal arteryal stifnes, arteryal sistem boyunca farklı yerlerde direkt ve non-invaziv olarak ölçülebilir. Dalga refleksiyon analizi ise periferik bir arterden (genellikle radyal arter) non-invaziv nabız dalgası kaydı yapılmasını ve bu dalgadan santral nabız dalgasının elde edilerek çeşitli ölçümler yapılmasını içerir. Bölgesel arteryal stifnes değerlendirilirken sıklıkla aorta kullanılır. Torasik ve abdominal aorta arteryal tampon fonksiyonuna en fazla katkıda bulunan arterlerdir (86,92,93). Aortik PWV değişik hasta gruplarında bağımsız bir prediktör olarak bulunmuştur (94,95). Bununla birlikte tüm arteryal sistem bölgesel arteryal stifnesin değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Pulse Wave Velosite Ölçümü

Pulse wave velosite arteryal stifnesin değerlendirilmesinde kullanılan en basit, güvenilir, tekrarlanabilirliği yüksek ve arteryal stifnes için altın standart olan noninvaziv bir yöntemdir. Karotis-femoral PWV'nin ölçümü direkt bir ölçüm olup, model olarak propagative (yayılmacı) modele uymaktadır. Karotis – femoral PWV'nin epidemiyolojik çalışmalarda KV olayların bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (96).

Karotis - femoral PWV ölçülürken genellikle sağ common karotis arteri ve sağ femoral arter kullanılır (karotis-femoral PWV). Dalgalar arasındaki mesafe (ΔL) yüzeysel alana uyarlanmış olup, kayıt alınan noktalar arasındaki mesafe ölçülerek;

$$PWV = \Delta L \text{ (metre)} / \Delta t \text{ (saniye)} \text{ formülü ile hesaplanır (Şekil-4).}$$



Şekil-4: Nabız dalgı hızının (PWV) hesaplanması. $\Delta L(m)$, $\Delta t (sn)$

Transit zamanı belirlemede en sık kullanılan foot-to-foot yöntemidir. Nabız dalgasının dik yükselişge geçtiğı kısım dalga ayağı olarak kabul edilir. Dalga ayağının kat ettiğı belirli bir mesafenin süresi transit zamanını verir.

Yüzeyel mesafe ölçümünün oldukça dikkatli yapılması gerekmektedir. Ölçümdeki küçük hatalar PWV ölçümünde büyük değışikliklere yol açar. Mesafenin kısa ölçülmesi transit zamanının kısa olarak değeriendirilmesine yol açar. Ölçümde hata payını en aza indirebilmek için şunlar yapılabilir:

- (I) Karotis ve femoral ölçüm yapılan noktalar arasındaki mesafenin toplam ölçümü,
- (II) Karotisteki kayıt noktası ile sternal çukur arasındaki mesafenin hesaplanıp bunun toplam mesafeden çıkarılması,
- (III) Karotis sternal çukur arasındaki mesafenin, sternal çukur femoral kayıt noktası arasındaki mesafeden çıkarılması (97).

2.3.4. Refleksiyon Dalgalarının Noninvaziv Değeriendirilmesi

Arteryal dalga ventrikül kontraksiyonuna bağı gelişen ileriye doğru dalgadan ve refleksiyon dalgalarından oluşur. Dalgalar çoğunlukla periferde ve dallanma noktalarında geriye yansır. Elastik damarlarda PWV küçük olduğı için yansıyan dalgalar diyastol sırasında

aort köküne daha geç varır. Stifnesin artmış olduğu durumlarda PWV yüksek olduğu için refleksiyon dalgası diyastolde daha erken aort köküne ulaşır, ileriye doğru olan dalgaya süperempoze olarak dalganın amplitütünde ve sistolik basınçta artışa neden olur. Bu fenomen augmentasyon indeks (AIx) kullanılarak hesaplanabilir (98). AIx, yüksek PWV dışında refleksiyon noktalarındaki değişikliklerden de etkilenir. Klinik araştırmalarda yalnızca diyastolik kan basıncının değil, aynı zamanda yaş ve PWV'nin de AIx'in major belirleyicilerinden olduğu gösterilmiştir (99). Geniş santral arterler SV ve arter damarlarına binen yükü daha doğru yansıttığından, aort basınç dalgaları radyal arter ya da kommon karotis arter dalgalarından analiz edilebilir (100,101). Her iki arterdeki dalgalar noninvaziv olarak kurşunkalem boyutundaki problemlerle elde edilebilir. Bugün için en çok kullanılan yöntem arteryal tonometri olup SphygmoCor aleti ile kolaylıkla hesaplanabilir. SphygmoCor sisteminde iki farklı alandaki (proksimal ve distal) nabız dalgaları yüksek hassasiyetli tek bir aplanasyon tonometresi ile kısa sürede ayrı ayrı ölçülürken, eş zamanlı yapılan EKG kaydındaki R dalgasıyla ilişkisine göre transit zamanı belirlenir.

2.3.5. Lokal Arteryal Stifnes Ölçümü

Lokal arteryal stifnes ölçümünde ultrason cihazları kullanılır ve bu nedenle esas olarak yüzeysel arterlerde ölçüm yapılabilir. Ultrason teknolojisine dayanan yöntemle lokal stifnes saptanmasında ilgilenilen arterdeki çap değişimi kullanılır. Ancak, klasik cihazlarda video-image analizi yapıldığı için ölçümler her zaman yüksek kesinlikte olmaz. Bu nedenle ölçümleri yüksek hassasiyetle yapabilmek için ekotraking cihazları geliştirilmiştir.

Geliştirilen ilk cihazlar Wall Track System (102) ve NIUSO2 (103)'dir. Bu aletler radyofrekans sinyallerini kullanırlar ve video-imaj sistemlerinden 6–10 kat daha kesin görüntü sağlarlar. İntima media kalınlığı ve arter çapı-basınç eğrisi elde edilmesi lokal PWV hesaplanmasına imkan tanır. Arter çapı-basınç eğrisi herhangi bir kan basıncı için arteryal stifnes hesaplanmasını sağlar (3).

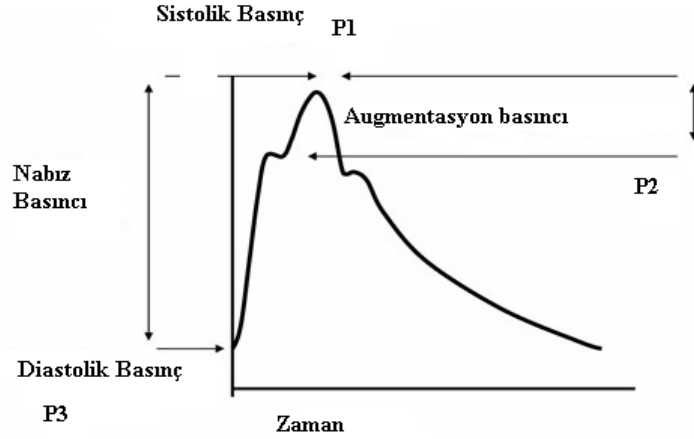
Lokal stifnes ölçümünün en önemli avantajı herhangi bir dolaşım modeli kullanma zorunluluğunun olmamasıdır. Fakat yüksek derecede uzmanlık gerektirmesi ve daha fazla zaman alması olumsuz yönleridir. Epidemiyolojik çalışmalardan ziyade patofizyolojik, farmakolojik ve tedaviye yönelik analizler için endikedir.

2.3.6. Sistemik Arteryal Stifnes Ölçümü

Sistemik arteryal stifnes ölçümü, çeşitli dolaşım modellerinin kullanıldığı, periferik parametre ölçümünü takiben çok sayıda teorik tahminlere dayanan zor ve kullanışsız bir yöntemdir. PWV'nin KV olaylardaki prediktif değerine ait kanıtlar mevcuttur (3). Ancak sistemik arteryal stifnes ve sistemik arteryal kompliyansın, KV olaylar için bağımsız prediktif değerini gösteren herhangi bir çalışma yoktur.

2.3.7. Augmentasyon Basıncı ve Augmentasyon İndeksi

Kalbin kanı aortaya pompalaması aort basıncını oluşturur. Çoğu zaman pik aort basıncı ile pik akım, zaman olarak çakışmazlar ve genelde pik basınç daha sonra gerçekleşir. Bu durumda asendan aorta basınç grafisinin çıkan ayağında genellikle bir omuz oluşur. Bu omuz pik akım ile karşılaşmayı gösterir. Sonrasında basınçta bir artma ve sistolik pik gerçekleşir. Basıncıdaki bu artma augmentasyon basıncı (AP) olarak tanımlanır. AP ağırlıklı olarak ventriküler ejeksiyonla oluşan ve yansıyan dalgadan meydana gelir.



Şekil-5: Augmentasyon Basıncı. P1: sistolik basınç; P2: geç sistolik çentik; P3: diastolik basınç

Arteryal stifnes arttıkça AIx artar. 15–25 yaş grubunda neredeyse AP görülmez. Bu durumda pik basınç pik akım ile karşılaşır ve sistolik çentik, pikten sonra oluşur. Bu durum, benzer santral sistolik ve diastolik basınçlı hastaları farklı periferik sistolik ve diastolik basınçlı hastalardan ayırmada önemlidir. Pik sistolik değerleri benzer olsa da AP sistolde

ventrikül üzerinde farklı bir yüklenme oluşturur (104). AIX'ni hesaplarırken erken sistolik ve geç sistolik dalgalar belirlenir. Aradaki basınç farkı mutlak AP'dır. Mutlak AP'nın sistolik ve diyastolik basınç farklarına bölümü ile AIX hesaplanır.

$$\begin{aligned} AIX &= \text{Augmentasyon basıncı (P2-P1)} / \text{Nabız basıncı} \\ &= P2-P1 / P1 \\ &= \text{Nabız basıncı} / P1 \end{aligned}$$

2.3.8. Santral Nabız Basıncı, Augmentasyon İndeksi ve Arteryal Stifnes

Yaş, DM, HT, hiperkolesterolemi ile birlikte santral sistolik ve nabız basıncının ve AIX'nin artması; bunların SV hipertrofisi, mikroalbüminüri, karotis intima media kalınlığı ve endotel disfonksiyonu gibi uç organ hasarıyla ve klinik olaylarla ilişkili olması nedeniyle, santral basınç ve AIX, arteryal stifnesin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir.

Santral basınçlar ve AIX, ilerleyen dalgaının hızına, yansıyan dalgaının amplitüdüne, yansıma noktasına, ejeksiyon süresine, kalp hızına ve kontraktilesine bağlıdır. PWV ise intrinsik olarak arteryal stifnesin bir göstergesidir. Ayrıca patofizyolojik durumlar ve ilaçlar PWV'yi değiştirmeden santral basınçları ve AIX'ni değiştirebilir (105). Bunlara ek olarak AIX PWV'ye göre kalp hızına daha duyarlıdır (106).

2.3.9. SphygmoCor Cihazı ile Arteryal Stifnesin Değerlendirilmesi

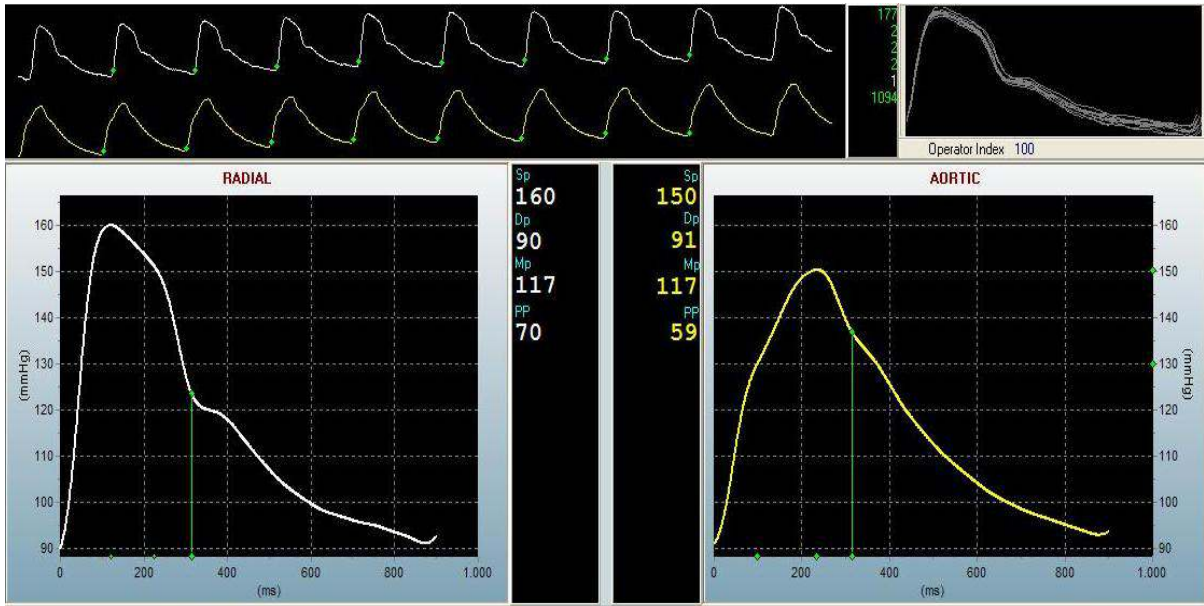
Periferik nabız dalgası, cilt üzerine uygulanan ve altta kalan arteryal segmentin volüm veya kuvvetindeki dinamik değişimlere cevap verebilecek uygun bir transdüserle non-invaziv olarak saptanır. SphygmoCor cihazında bu amaçla aşırı hassas basınç sensorleri içeren aplanasyon tomometresi (Millar Instruments) kullanılır (107,108) (Şekil-6).



Şekil-6: Aplanasyon Tonometrisinin Şematik Gösterimi

Santral Nabız Dalgası Oluşturulması

Periferik dalga bir kez elde edildikten sonra cihaz tarafından otomatik olarak santral dalgaya dönüştürülür. Bir sisteme giren (input) ve çıkan (output) iki parametre arasındaki ilişki transfer fonksiyonu ile açıklanır. İntput santral basınç dalgası olup, output ise periferik basınç dalgasıdır (Şekil-7). Transfer fonksiyonunu sağlayan yapı ise brakiyal arterdir. Bu aradaki ilişki SphygmoCor cihazındaki matematiksel bir işlemle sağlanır. Transfer fonksiyonu arteriyel yapının fizyolojik özelliklerine bağlı olup damar çapı, duvar kalınlığı ve elastisitesi ile dallanma miktarından etkilenir (109).



Şekil-7: Transfer fonksiyonu kullanılarak santral (aort) nabız dalgasının elde edilmesi, SphygmoCor cihazından elde edilen görüntüler.

Subendokardiyal canlılık oranı (SEVR), sistol ve diyastolde santral nabız eğrisinin altında kalan alanın oranıdır ve normal durumda yüksektir (~ %130–200) (110). Bu oranın %100'ün (veya 1) altında olması, subendokardiyal perfüzyonun yetersiz olduğunu ifade eder. Sistolik alan, kalbin çalışmasını ve oksijen tüketimini gösterir, gerilim zaman indeksi (tension time index, TTI) olarak bilinir. Diyastolik alan ise koroner perfüzyonun süresini ve basıncını dolayısıyla da enerji desteğini gösterir.

Arteriyal stifnes değerlendirilmesinin iki ana yöntem karotis-femoral PWV ölçümü ve AIx'dir (3).

2.3.10. Arteriyal Stifnesi Etkileyen Parametreler

Arteriyal stifnesi etkileyen parametreler demografik, klinik ve yaşam tarzı özellikleri olmak üzere üçe ayrılabilir (Tablo-1) (110). Yaş (özellikle 55 yaş sonrası) KV risk faktörlerinden ve kan basıncından bağımsız olarak geniş elastik arterlerin stifnesini belirleyen temel unsurdur. Yaş ilerledikçe arteriyal duvarda elastik komponentlerin remodelingi ve dejenerasyonu artar. Yaş ile birlikte kadınlarda aynı yaştaki erkeklere göre daha düşük stifnes artışı olur. Bunun cinsiyet hormonlarının etkisiyle olduğu düşünülmektedir (110, 111). Arteriyal HT, DM, hiperlipidemi ve metabolik sendrom gibi birçok KV risk faktörü ve hastalıkları arteriyal stifnesi etkiler. Bunların dışında KAH ve kalp yetmezliğinde endotel disfonksiyonu geliştiğinden dalga refleksiyonlarında artış izlenmektedir. Yaşam tarzına bakıldığında uzun süreli sigara ve kafein kullanımı sinerjistik etki ile arteriyal stifnesi artırır. Sedanter yaşam sürenlerde de arteriyal stifnesin arttığı gözlenmiştir (111, 112).

Tablo-1: Arteryal Stifnesi Etkileyen Parametreler (kaynak 117' den uyarlanmıştır)

1. Yaş	
2. Cinsiyet	
3. Kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörleri	• Hipertansiyon • Koroner arter hastalığı • Periferik arter hastalığı • Kalp yetmezliği • Kardiyak sendrom X • Endotel disfonksiyonu
4. Endokrinolojik ve metabolik bozukluklar	• Diyabetes mellitus • Bozulmuş glukoz toleransı • Dislipidemi • Metabolik sendrom • Hipotiroidizm • Hiperhomosisteinemi
5. Beslenme ve yaşam tarzı	• Yüksek oranda tuz tüketimi • Obezite • Sigara • Kafein • Kronik alkol tüketimi • Sedanter yaşam tarzı
6. Diğer nedenler	• Genetik • Menapoz • İnflamasyon • Son dönem böbrek hastalığı • Uyku apne sendromu • Ailesel aterosklerotik hastalık

2.3.11. Arteryal Stifnesin Klinik Anlamı ve Önemi

Framingham risk skorlamasına göre esansiyel HT'u olan hastalarda, arteryal stifnes artışının, aterosklerotik hastalığın yaygınlığı ve KV hastalık riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (113). Yaşlı hasta popülasyonunda aortik stifnes artışı bilinç bozukluğunun bağımsız bir belirtecidir (114). Daha genç hastalarda ise artmış dalga refleksiyonları KAH'nı gösterebilmektedir (115). Dalga refleksiyonları aterosklerotik hastalığı olan hasta grubunda KV risk ile korele bulunmuştur (116).

Nabız basıncı, ventrikül volümüne dayanan basit bir arteryal stifnes parametresidir. Düşük riskli asemptomatik erkek hastalarda KV ve özellikle koroner mortalite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Framingham çalışmasında KV hastalık kanıtı olmaksızın, orta yaşlı ve yaşlı populasyonda nabız basıncı, KAH'nın bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir (117). Yaşlı ve sağlıklı insanlarda, aortik stifnes KAH'nın, inme ve total mortalitenin prediktörüdür. Özellikle >70 yaş insanlarda, aortik elastikiyetin total mortalitenin bağımsız prediktörü olduğu gösterilmiştir (118).

Arteryal stifnes artışı santral kan basıncı değerlerinde değişiklikler yapar. Dalga refleksiyyonunun artışı ile sistolik kan basıncı (afterload) artar. Bu durum hem direkt olarak kalp yetmezliğine zemin hazırlar, hem de SV hipertrofisine yol açar, SV hipertrofisi ise kalp yetmezliği, KAH ve inme için risk faktörüdür (119). Diğer yandan, stifnes artışı diyastolik basıncı ve diyastol süresini azaltarak koroner perfüzyonun bozulmasına yol açar, angina ve akut koroner sendromlara sebep olabilir. Ayrıca, arteryal stifnesde ortalama arteryal basınç artışı nedeniyle inme riski de artmaktadır (120).

Sonuç olarak, arteryal stifnes artışının renal hastalık, inme, miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği gibi vasküler hastalıklarda hedef organ hasarı ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Çalışmamızda kardiyoloji polikliniğine başvurarak ekokardiyografi tetkiki yapılan ve MAK tespit edilen hastalarda arteryal stifnesi değerlendirmeyi amaçladık.

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Hasta ve Kontrol Grubu

02.01.2009 – 31.12.2009 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve ekokardiyografi sırasında MAK tespit edilen hastalar bilgilendirildikten sonra onamları alınarak çalışmaya dahil edildi.

Sinus ritmi olmayan, malign HT ($>180/110$ mmHg), kronik böbrek hastalığı, bağ dokusu hastalığı, ekokardiyografide SV duvar hareket bozukluğu, kapak hastalığı (orta-ileri darlık veya yetersizlik), konjenital kalp hastalığı, bilinen koroner veya periferik arter hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalığı, geçirilmiş kalp cerrahisi, bilinen aort duvar hastalığı, aktif infeksiyöz veya inflamatuvar hastalığı ve malignensisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. $VKİ \geq 30$ kg/m² olan hastalar obez olarak kabul edildi.

Çalışma randomize kontrollü ve prospektif olarak planlandı. Çalışmaya MAK'ı tespit edilenler hasta grubu (42 kişi) ve MAK'ı tespit edilmeyenler kontrol grubu (41 kişi) olmak üzere toplam 83 kişi alındı.

3.2. Ekokardiyografi ve Mitral Anüler Kalsifikasyon

Tüm hastalar ekokardiyografi laboratuvarında Vivid 7 system (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) ile 3,4 MHz transducer probu kullanılarak 2-D, konvansiyonel ve doku doppler ekokardiyografi ile değerlendirildi. Ekokardiyografik inceleme tüm bireylerde sol lateral uzanma pozisyonunda, standart parasternal ve apikal görüntülerde normal inspriyumda yapıldı.

Tüm ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu standartları temel alınarak elde edildi (1). Sol atriyum çapı, SV kavite boyutları, interventriküler septum ve arka duvar kalınlıkları parasternal uzun eksen yaklaşımıyla belirlendi. Apikal 4 boşluk görüntüde, Doppler örneklem hacmi erken diyastolde maksimal akım hızının kaydedildiği mitral yaprakçık uçları arasında, mitral anulus seviyesinin 1 cm altında, SV iç-akım yolu ortasına yerleştirildi. Transmitral akım ölçümlerinden E velosite, A velosite, E/A oranı ve

deselerasyon zamanı (DT) değerlendirildi. İzovolümetrik gevşeme zamanı (IVGZ), aort ve mitral akımların eş zamanlı kayıtları ile apikal 4-boşluk pencere kullanılarak kaydedildi.

Doku doppler kayıtlarında doku hızını göstermek için yüksek geçişli filtre bypass yapıldı. Artışlar minimal arka plan sesleri ile pürüzsüz doku sinyaline izin verilerek minimize edildi. Apikal 4 boşluk görüntüden Doppler örneklem hacmi (20 mm aksiyal uzunluk) mitral anulusun lateral köşesine yerleştirildi. Nyquist limiti $-15 \text{ cm/s} - + 15 \text{ cm/s}$ aralığında ayarlandı. Miyokardiyal hızların spektral görüntüsünü optimize etmek için monitor süpürme hızı 50-100 mm/s arasında tutuldu. Sa, Ea ve Aa hesaplandı.

Çalışmaya parasternal uzun ve kısa aks görüntülemeye mitral anüler halkada yoğun opasite (3 mm'den kalın) izlenen hastalar dâhil edildi (Şekil-8).



Şekil-8: Mitral Anüler Kalsifikasyonun Parasternal Uzun ve Kısa Aks Görüntüleri

3.3. Arteryal Stifnes Ölçümü

Arteryal stifnes ölçümünde SphygmoCor (ArtCor, Sydney, Australia) cihazı kullanıldı. Hastalar, ölçüm öncesinde 10 dakika kadar istirahat ettikten sonra brakial kan basınçları, boy ve kilo değerleri ölçüldü.

3.3.1. Kan basıncı ölçümü

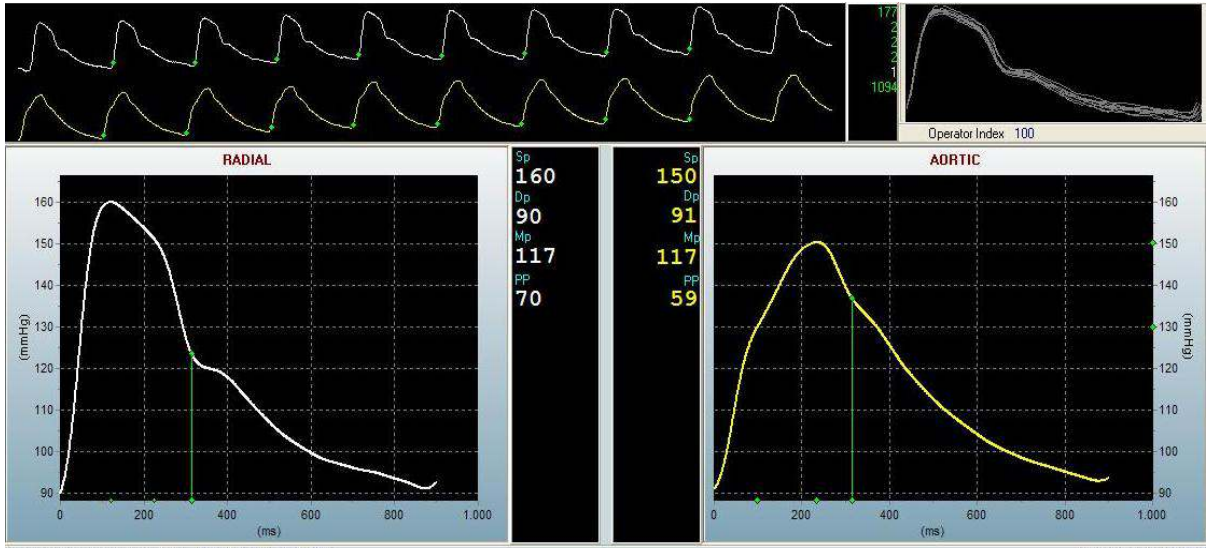
Kan basıncı ölçümü en az 10 dakika oturur pozisyonda istirahatten sonra, sağ koldan, civalı manometre ile iki dakika aralıkla iki kez yapıldı. Korotkoff faz I, sistolik ve faz V,

diyastolik kan basıncı olarak belirlendi. İki ölçümün ortalaması alınarak cihaz kalibrasyonunda kullanıldı. Joint National Committee (JNC)'nin 7. raporuna göre kan basıncının sistolik ≥ 140 mmHg ve diyastolik ≥ 90 mmHg olması HT olarak tanımlandı (121).

3.3.2. Nabız Dalgası Analizi

Yaklaşık 23–24 C°'lik oda ısısında ve hasta en az 5 dakika yatar pozisyonda bekledikten sonra ölçüm yapıldı. Cihaz ölçüm ayarları yapıldıktan sonra sağ bilekten kalem tipi aplanasyon tonometresi ile radyal arter nabız dalgası kaydı yapıldı ve ardışık 10 nabız dalgası elde edildi. Cihaz, otomatik olarak on nabız dalgasının ortalamasını aldı. Transfer fonksiyonu kullanarak santral aortik nabız basıncı dalgasını oluşturdu. Sonrasında bu dalga üzerinde analiz yapılarak sistolik basınç, diyastolik basınç, AP, AIx, kalp hızına göre normalize edilmiş augmentasyon indeksi (AIx@75), SEVR, ejeksiyon süresi ve diğer santral hemodinamik parametreler hesaplandı (Şekil–9).

Ölçüm ile elde edilen değerlerin doğruluğu cihaz tarafından belirli bir yüzde ile verilmekte, %80 üzeri (yüksek kaliteli kayıt) doğruluk cihaz tarafından kabul edilmektedir. Bu çalışmada >%80 olan analiz değerleri kaydedildi.

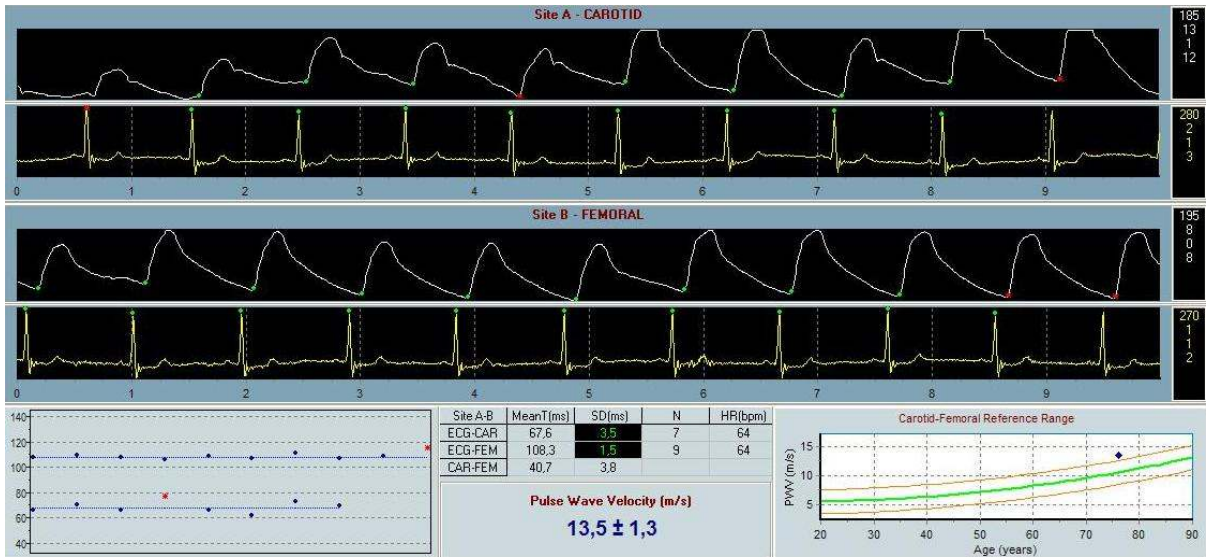


Şekil–9: SphygmoCor Cihazı Tarafından Ölçülen Nabız Dalga Analizi ve Diğer Hemodinami Parametreleri

3.3.3. Nabız Dalgası Hızının Ölçümü

Radiyal arterden nabız dalgası analizi yapıldıktan hemen sonra, PWV ölçümü için hastalara cihazın elektrokardiyografi (EKG) leadleri bağlandı. Cihaz ölçüm ayarları için önceki hasta bilgilerine ek olarak karotis ve femoral ölçüm yerleri arası mesafe elastik bir metre yardımı ile ölçüldü. Mesafe ölçümünde karotis-femoral arası mesafe kullanıldı, elde edilen değer mm olarak cihaza kaydedildi.

Karotis-femoral PWV ölçümü için önce karotis, hemen sonrasında da femoral alanlardan EKG eşliğinde ardışık nabız dalgası kaydı yapıldı. Cihaz tarafından 10 kardiyak siklusun ortalaması alındı, her iki ölçüm alanında EKG'deki R dalgası ile nabız ayağı arası zaman ölçülerek, transit zamanı hesaplandı ve total mesafeye bölünerek PWV değeri elde edildi (m/s) (Şekil-10).



Şekil-10: Nabız Dalga Hızı Ölçümü, SphygmoCor Cihazından Elde Edildi

3.4. Kan Lipid Değerlerinin Elde Edilmesi

Total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL-K), total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL-K) ve trigliserit (TG) düzeyleri, ölçüm öncesi poliklinik kontrolünde bakılan kan değerlerinden alındı.

3.5. İstatiksel Analiz

Tüm değerler ortalama $\pm$ SD olarak verildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Simirnov testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler için varyans analizi (tek yönlü ANOVA ve tek yönlü MANOVA) yapıldı. Kategorik değişkenler için Ki-kare (X^2) veya Fisher's exact testi kullanıldı. PWV ve diğer değişkenler arası ilişkinin araştırılmasında normal dağılıma uyan değişkenler için Pearson, normal dağılıma uymayanlar için Spearman korelasyon analizi yapıldı. PWV ile bağımsız ilişkili değişkenleri belirlemek için çoklu lineer regresyon analizi kullanıldı. Tüm istatistik analizler SPSS (14.0, Inc, Chigaco, Illnois) programı ile yapıldı. $P<0,05$ değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma popülasyonunun demografik, laboratuvar ve ilaç kullanım özellikleri tablo-2’de gösterilmiştir. MAK grubunda 42 hasta (14 erkek, 28 kadın; yaş ortalaması 68 ± 6 yıl), kontrol grubunda ise 41 hasta olup (16 erkek, 25 kadın; yaş ortalaması 66 ± 6 yıl) idi ($p=0,1$). Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, sigara, HT ve DM varlığı, obezite, kalp hızı, diyastolik kan basıncı, lipid paneli (LDL-K, HDL-K, TG, total kolesterol) ve ilaç kullanımı açısından anlamlı farklılık yoktu. Ancak arteriyel manşon ile ölçülen sistolik kan basıncı ve nabız basıncı değerleri MAK’lı hastalarda anlamlı olarak daha fazlaydı (sırasıyla $p=0,02$; $p=0,003$).

Ekokardiyografik bulgular tablo-3’te gösterilmiştir. Her iki grup arasında SV ejeksiyon fraksiyonu, SV sistolik ve diyastolik çap, SV sistolik ve diyastolik volüm değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. İnterventriküler septum (12 ± 2 mm’ye karşılık 11 ± 1 mm, $p=0,002$), arka duvar kalınlığı (11 ± 1 mm’ye karşılık 10 ± 1 mm, $p=0,001$) ve sol atriyum boyutları (38 ± 4 mm’ye karşılık 36 ± 4 mm, $p=0,03$) MAK grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Doppler parametrelerinden E, A ve DT değerleri her iki grup arasında benzer iken, IVGZ süresi MAK grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha uzun bulundu (92 ± 17 cm/sn’ye karşılık 85 ± 13 cm/sn, $p=0,04$). Doku doppler parametrelerinden Sa ve Ea, MAK grubunda anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla 8 ± 3 cm/sn’ye karşılık 9 ± 2 cm/sn, $p=0,02$; 7 ± 3 cm/sn’ye karşılık 9 ± 2 cm/sn, $p=0,005$).

Her iki grubun arteriyel stifnes parametrelerinin sonuçları tablo-4’de gösterilmiştir. Santral (aortik) sistolik, diyastolik ve ortalama basınçlar her iki grupta benzerdi. Ancak nabız basıncı MAK grubunda anlamlı olarak yüksekti (48 ± 14 mmHg’e karşılık 40 ± 11 mmHg, $p=0,005$). PWV, MAK grubunda anlamlı olarak daha fazla (12 ± 2 m/sn’e karşılık 10 ± 1 m/sn, $p=0,0001$) bulundu. Ancak Ap, Aİx ve Aİx@75 açısından anlamlı farklılık saptanmadı. SEVR değerleri her iki grup arasında benzerdi.

Tüm bu bulgular ışığında yapılan bivariate korelasyon ve çoklu lineer regresyon analizi sonucu MAK ve brakial diyastolik basıncının PWV’nin bağımsız belirleyicileri olduğu tespit edildi (Tablo-8).

Tablo – 2: Hastaların Demografik, Laboratuvar ve Tedavi Özellikleri

	MAK (+) (n: 42)	MAK (-) (n: 41)	p değeri
Yaş (yıl)	68 ± 6	66 ± 6	0,1
Erkek (%)	14 (34)	16 (39)	0,1
HT (%)	28 (67)	31 (66)	0,9
DM (%)	11 (26)	11 (27)	0,9
Obezite (VKİ ≥30) (%)	19 (30)	20 (31)	0,7
Sigara (%)	9 (21)	9 (22)	0,9
Glukoz (mg/dl)	104 ± 34	106 ± 25	0,7
Kreatinin (mg/dl)	0,84 ± 0,23	0.89 ± 0.17	0,3
VKİ (kg/m ²)	30 ± 4	31 ± 4	0,7
Kalp hızı (adet/dakika)	66 ± 10	68 ± 11	0,4
Brakiyal SKB (mmHg)	138 ± 18	129 ± 18	0,02
Brakiyal DKB (mmHg)	78 ± 12	79 ± 12	0,5
Brakiyal OKB (mmHg)	99 ± 13	98 ± 14	0,7
Brakiyal nabız basıncı (mmHg)	58 ± 14	49 ± 11	0,003
LDL-K (mg/dl)	135 ± 41	132 ± 26	0,6
HDL-K (mg/dl)	43 ± 10	45 ± 10	0,4
Total kolesterol (mg/dl)	195 ± 49	205 ± 32	0,3
Trigliserit (mg/dl)	162 ± 69	175 ± 77	0,4
Aspirin (%)	21 (50)	17 (41)	0,4
Beta-Bloker (%)	14 (33)	12 (29)	0,7
ACE inhibitörü (%)	18 (43)	17 (41)	0,9
ARB (%)	10 (24)	11 (27)	0,7
Diüretik (%)	6 (14)	8 (20)	0,5
Kalsiyum kanal bloker (%)	4 (10)	1 (2)	0,2
Statin (%)	9 (21)	8 (20)	0,8

HT: Hipertansiyon; DM: Diyabetes mellitus; VKİ: Vücut kitle indeksi; SKB: sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı; OKB: Ortalama kan basıncı; LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein- kolesterol; HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein- kolesterol; ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim; ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri;

Tablo – 3: Hastaların Ekokardiyografik Ölçüm Değerleri

	MAK (+) (n: 42)	MAK (-) (n: 41)	p değeri
SVSSÇ (mm)	29 ± 6	29 ± 4	0,62
SVDSÇ (mm)	45 ± 4	46 ± 3	0,17
SVSSV (ml)	28 ± 9	31 ± 11	0,17
SVDSV (ml)	76 ± 18	80 ± 15	0,22
SVEF (Modifiye Simpson) (%)	65 ± 5	65 ± 4	0,80
IVSK (mm)	12 ± 2	11 ± 1	0,002
SVADK (mm)	11 ± 1	10 ± 1	0,001
SA (mm)	38 ± 4	36 ± 4	0,03
E (cm/sn)	74 ± 25	73 ± 18	0,81
A (cm/sn)	94 ± 25	85 ± 24	0,091
E/A	0,86 ± 0,45	0,92 ± 0,33	0,49
DZ (cm/sn)	224 ± 57	214 ± 50	0,42
IVGZ (cm/sn)	92 ± 17	85 ± 13	0,04
Sa (cm/sn)	8 ± 3	9 ± 2	0,02
Ea (cm/sn)	7 ± 3	9 ± 2	0,005
Aa (cm/sn)	11 ± 3	12 ± 3	0,17
Ea/Aa	0,74 ± 0,51	0,76 ± 0,26	0,80

SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çap; SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çap; SVSSV: Sol ventrikül sistol sonu volüm; SVDSV: Sol ventrikül diyastol sonu volüm; SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; IVSK: İnterventriküler septum kalınlığı; SVADK: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı; SA: sol atriyum; E: Transmitral erken diyastolik dalga; A: Transmitral geç diyastolik dalga; DT: Deselerasyon zamanı; IVGZ: İzovolümik gevşeme zamanı; Sa: Mitral anulusun lateral köşesinden alınan doku doppler sistolik sinyal; Ea: Mitral anulusun lateral köşesinden alınan doku doppler erken diyastolik sinyal; Aa: Mitral anulusun lateral köşesinden alınan doku doppler geç diyastolik sinyal.

Tablo – 4: Arteryal Stifnes Parametreleri

	MAK (+) (n:42)	MAK (-) (n:41)	p değeri
Santral aortik basınç			
Sistolik (mmHg)	127 ± 16	121 ± 18	0,11
Diyastolik (mmHg)	79 ± 12	80 ± 12	0,51
Ortalama (mmHg)	99 ± 13	98 ± 14	0,7
Nabız basıncı (mmHg)	48 ± 14	40 ± 11	0,005
PWV (m/s)	12,2 ± 2,3	10,1 ± 1,3	<0.0001
AP (mmHg)	16 ± 6	16 ± 10	0,81
AIx@75 (%)	28 ± 10	29 ± 10	0,59
SEVR (%)	153 ± 23	154 ± 28	0,83

PWV: pulse wave velosite; AP: Augmentasyon basıncı; AIx@75: 75/dk kalp hızına normalize edilmiş augmentasyon indeksi; SEVR: Subendokardiyal canlılık oranı

Tablo – 5: Nabız Dalga Hızı ile Hasta Karakteristikleri Arasındaki İlişki

	Var	Yok	p değeri
MAK	12,2 ± 2,3	10,1 ± 1,3	0,0001
Erkek	11,6 ± 2	10,9 ± 2,2	0,1
HT	11,2 ± 2,0	11,1 ± 2,4	0,8
DM	10,8 ± 1,7	11,3 ± 2,3	0,4
Sigara	11,3 ± 2,1	11,1 ± 2,2	0,7
Aspirin	11,1 ± 1,9	11,2 ± 2,4	0,8
Beta Bloker	11,1 ± 1,4	11,2 ± 1,4	0,8
ACE	11,0 ± 2,0	11,3 ± 2,3	0,5
ARB	10,6 ± 1,6	11,3 ± 2,3	0,1
Statin	11,0 ± 1,4	11,2 ± 2,3	0,7
Diüretik	11,1 ± 2,2	11,1 ± 2,1	0,9
Kalsiyum kanal blokeri	12,9 ± 2,5	11,0 ± 2,1	0,1

MAK: Mitral anüler kalsifikasyon; HT: Hipertansiyon; DM: Diyabetes mellitus; ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim; ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri

Tablo – 6: Bazı Değişkenlerin Bivariate Korelasyon Analizinde Nabız Dalga Hızı ile Karşılaştırılması

	r	p değeri
Yaş	0,1	0,3
Glukoz	0,08	0,4
Kreatin	0,1	0,2
Total Kolesterol	-0,07	0,4
Trigliserit	-0,03	0,7
LDL-K	-0,02	0,8
HDL-K	-0,09	0,4
Boy	0,14	0,1
Kilo	-0,13	0,9
VKİ	-0,12	0,2
bsb	0,31	0,003
bdb	0,2	0,06
bmb	0,21	0,05
bbnabız	0,21	0,05
asb	0,24	0,02
adb	0,18	0,08
amb	0,21	0,05
abnabız	0,15	0,1
AP	-0,13	0,2
AIx@75	-0,21	0,05
SEVR	-0,29	0,7

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein- kolesterol; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein- kolesterol; VKİ: Vücut kitle indeksi; bsb: Brakiyal sistolik basınç; bdb: Brakiyal diyastolik basınç; bmb: Brakiyal ortalama basınç bbnabız: Brakiyal nabız basıncı; asb: Aortik sistolik basınç; adb: Aortik diastolik basınç; amb: Aortik ortalama basınç; abnabız: Aortik nabız basıncı; AP: Augmentasyon basıncı; AIx@75: 75/dk kalp hızına normalize edilmiş augmentasyon indeksi; SEVR: Subendokardiyal canlılık oranı; PWV: pulse wave velosite.

Tablo – 7: Bivariate Korelasyon Analizinde Nabız Dalga Hızı (PWV) İle Anlamlı İlişki Gösteren Değişkenler

	r	p değeri
bsb	0,31	0,003
bdb	0,20	0,06
bmb	0,21	0,05
bbnabız	0,21	0,05
asb	0,24	0,02
adb	0,18	0,08
amb	0,21	0,05
AIx@75	-0,21	0,05

bsb: Brakiyal sistolik basınç; bdb: Brakiyal diyastolik basınç; bmb: Brakiyal ortalama basınç
bbnabız: Brakiyal nabız basıncı; asb: Aortik sistolik basınç; adb: Aortik diyastolik basınç;
amb: Aortik ortalama basınç; AIx@75: 75/dk kalp hızına normalize edilmiş augmentasyon
indeksi

Tablo – 8: Çoklu Lineer Regresyon Analizinde Nabız Dalga Hızı ile Anlamlı İlişki Gösteren Değişkenler

	β	p değeri
bsb	0,18	0,5
bdb	1,87	0,04
bmb	7,64	0,51
bbnabız	0,45	0,23
asb	-0,62	0,23
adb	-1,32	0,17
amb	0,004	0,99
AIx@75	-0,15	0,17
MAK	0,41	0,0001

bsb: Brakiyal sistolik basınç; bdb: Brakiyal diyastolik basınç; bmb: Brakiyal ortalama basınç
bbnabız: Brakiyal nabız basıncı; asb: Aortik sistolik basınç; adb: Aortik diyastolik basınç;
amb: Aortik ortalama basınç; AIx@75: 75/dk kalp hızına normalize edilmiş augmentasyon
indeksi; MAK: Mitral anüler kalsifikasyon

5. TARTIŞMA

Mitral anüler kalsifikasyon ile arteriyel stifnes arasındaki ilişki, daha önceki çalışmalarda ekokardiyografik yöntemlerle incelenmiştir. Ancak, aterosklerozla ilişkili bu iki patolojinin arteriyel stifnes ölçümünde altın standart yöntem olan SphygmoCor cihazı ile karotis-femoral PWV'nin hesaplanarak kıyaslandığı benzer bir çalışma daha önce yapılmamıştır. Bu çalışmada MAK grubunda kontrol grubuna göre PWV değerinde anlamlı artış tespit edildi. Çoklu lineer regresyon analizinde MAK'ın PWV için tüm değişkenlerden bağımsız bir belirleyici olduğu gözlemlendi. Her iki grup demografik ve ekokardiyografik parametreler açısından büyük oranda randomize olmasına rağmen, brakial sistolik kan basıncı ve nabız basıncı MAK grubunda kontrol grubuna göre daha fazla bulundu. Bivariate korelasyon analizinde brakial sistolik kan ve nabız basıncı PWV ile anlamlı ilişki göstermesine rağmen, çoklu lineer regresyon analizinde PWV'nin bağımsız belirleyicisi olarak bulunmadı. Çalışmada santral nabız basıncı MAK grubunda daha yüksekti. Ekokardiyografik incelemede MAK'lı hastalarda, kontrol grubuna göre IVGZ'de artış, Sa ve Ea değerlerinde düşüş izlendi. İnterventriküler septum ve arka duvar kalınlığı, MAK grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulundu.

Mitral anüler kalsifikasyon, daha çok yaşlı ve kadın popülasyonda izlenen, mitral kapak ringlerini, aortik küspisleri ve mitral yaprakçıkları etkileyen kronik dejeneratif bir süreçtir (5–7). Fonksiyonel önemi olmamasına rağmen, yapılan çalışmalarda mitral darlık, mitral yetersizlik, sol kalp boşluklarında genişleme, ileti bozuklukları, inme ve endokardit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6,29,34,38). Kronik böbrek yetmezliği, sekonder hiperparatiroidizm ve HT'da görülme sıklığı fazladır (25–27). Yapılan otopsi çalışmalarında ateroskleroz patogenezinde rol alan köpük hücrelerinin koroner arter endoteli ile sınırlı kalmayıp, aortik küspislerin aortik yüzeyinde, mitral kapak arka yaprakçığının ventriküler yüzünde de izlenmesi, MAK'da da aterosklerozla benzer etiyopatogenezin rol oynadığını düşündürmektedir. Bu köpük hücrelerinin inflamatuvar mediyatörlerin salınımına neden olarak, plak oluşumuna yol açtığı ileri sürülmüştür (46,47). MAK ve KAH'nın beraberliğini gösteren patolojik çalışmalara klinik çalışmalar da destek vermiştir (50). MAK'ın KAH ve aortik ateromla birlikte bulunduğu tespit edilmiş, MAK, KAH ve aort ateromunun ortak etiyopatogeneze sahip olduklarını gösteren klinik çalışmalar yayınlanmıştır (122,123). MAK'ın KAH sıklığını anlamlı olarak artırdığını, özellikle çok damar hastalığı ile ileri

derecede ilişki gösterdiğini kanıtlayan yayınlar mevcuttur (124,125). MAK, KV morbidite ve mortaliteyi de artırmaktadır (126, 127).

Arteryal stifnesin iyi bilinen risk faktörleri yaş, kan basıncı, hiperlipidemi, DM, taşikardi ve sigara kullanımıdır (128). Artan yaşla birlikte arter duvarında kollajen ve kalsiyum birikimi olur. İntima media kalınlığının artması ve yapısında meydana gelen bozulma, arteryal stifnes gelişimine katkıda bulunur. Stifnes artışı diyastolik kan basıncını azaltıp, sistolik kan basıncı, nabız basıncı ve SV ardyükünü artırarak, koroner kanlanmada bozulmaya neden olur. Çalışmamızda brakial diyastolik basıncın, çoklu lineer regresyon analizinde PWV'nin bağımsız belirleyicisi olduğu görülmüştür.

Endotel disfonksiyonu ve NO sentezindeki bozulmalarla vasküler kollajen sentezinin azalması, arteryal stifneste değişikliklere yol açabilir (129,130). Bu değişiklikler sonucu oluşan arteryal stifnes artışı, ateroskleroz ve HT gibi KV hastalıklara bağlı ölümlerin prediktörü olarak kullanılabilir (131). Maarek B ve ark. (132) aortik PWV'si yüksek olan hastaların karotis arterlerinde, abdominal aortasında ve alt ekstremitte arterlerinde PWV'si düşük olanlara göre daha fazla aterosklerotik lezyonların bulunduğunu göstermişlerdir. Nicole M van Popele ve ark. (133) 60 yaş üstü 3000'den fazla hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada, arteryal stifnes ile ateroskleroz arasında güçlü bir ilişki olduğunu bulmuşlardır.

Mitral anüler kalsifikasyonlu hastalarda tespit edilen arteryal stifnes artışı ve inflamasyon varlığı, MAK'ın aterosklerozla benzer histopatolojik bulgularının olması ve koroner dışı damarsal patolojilerle birlikteliği aterosklerotik bir etiyolojiyi düşündürmektedir. Aterosklerozun erken dönem bulgularından olan endotel disfonksiyonunda arteryal stifnes artışı görülmektedir. Çalışmamızda belirgin KAH olmayan bireylerde aterosklerozun birer prediktörü olan MAK ve PWV arasında anlamlı bir ilişki bulduk. MAK'ın, PWV'nin bağımsız belirleyicisi olduğunu tespit ettik.

Mitral anüler kalsifikasyon grubundaki interventriküler septum ve arka duvar kalınlığının kontrol grubuna göre gösterdiği anlamlı fark önceki çalışmalarda da mevcuttur. T. Soeki ve ark. (134) MAK'ı olan hastaların SV duvar kalınlıklarını normal hasta grubuna göre daha yüksek bulmuştur. Çalışmamızda duvar kalınlıklarının MAK grubunda daha fazla olmasından arteryal stifnes ve HT sorumlu olabilir. Hipertansif hasta sayısı her iki grupta benzer olmasına rağmen, brakial sistolik kan basıncı MAK grubunda kontrolden yüksekti.

Bu nedenle brakiyal sistolik kan basıncı yüksekliğinin duvar kalınlığının gelişiminde etken olabileceğini düşündük. Burada eksik nokta hastaların yüksek kan basıncına maruz kaldıkları sürelerin bilinmemesiydi. Arteryal stifnes artışının SV hipertrofisine yol açtığı önceki çalışmalarla gösterilmiştir (135, 136). Bu nedenle, MAK grubundaki anlamlı arteryal stifnes yüksekliğinin, duvar kalınlığındaki artışı açıklayabilecek diğer bir etken olabileceğini düşündük. Ancak, çoklu lineer regresyon analizi her iki grup arasındaki SV duvar kalınlığı farkının PWV için bağımsız bir belirleyici olmadığını gösterdi. Bu nedenlerle, gruplar arası duvar kalınlığı farkının çalışmamızın sonuçlarında ve klinik kullanımında eksikliğe yol açmayacağı sonucuna vardık.

Hipertansif hastalarda SV hipertrofisi, artmış KV hastalık riski ile ilişkilidir ve arteryal stifnesin KV hastalık gelişimi için major risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir (135,136,137). Bu hastalarda SV hipertrofisinin artmış arteryal stifnes ile ilişkili olabileceği görüşü hâkimdir. Bizim çalışmamızda bu yayınları destekler şekilde olup, interventriküler septum ve arka duvar kalınlığı MAK grubunda daha yüksekti. Antihipertansif ajanların bu hastalarda kullanımının KV komplikasyonları azalttığı bilinmekle birlikte, bu ajanların kan basıncında azalmaya ek olarak aortik PWV'yi azaltmaya yönelik etkileri de vardır. Uzun süreli kullanımda anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokerleri, kalsiyum kanal blokerleri, beta bloker ve alfa blokerlerin aortik stifnesi azalttığı, tiyazid diüretiklerin ise aortik stifnes üzerine bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir (138–141). Statinler güçlü LDL düşürücü etkilerinin yanında pleotropik özellikleriyle de arteryal sistem üzerinde önemli etkilere sahiptir. Hipertansif - hiperlipidemik hastalarda statin kullanımı ile kan basıncının azaldığını gösterilmiştir (142–144). Statin kullanan bu hastaların kan basıncında meydana gelen azalma, endotelyal nitrik oksit salınımının artması, tip 1 anjiyotensin-2 reseptörlerinin downregülasyonu ve reaktif oksijen ürünlerinin vasküler üretiminin azalması gibi statinlere ait pleotropik etki mekanizmalarıyla açıklanmıştır (145–147). Normotansif - hiperlipidemik hastalarda uzun dönem statin kullanımı sonrası aort darlığının ilerlemesinde yavaşlama ve PWV ile ölçülen aortik stifneste azalma tespit edilmiştir (148–150). Uzun dönem fluvastatin kullanan hipertansif - hiperlipidemik hastalarda, fluvastatinin kan basıncını etkilemeden aortik stifneste azalma sağladığı gösterilmiştir (151). Başka bir çalışmada 12 hafta süreyle atorvastatin kullanan hipertansif - hiperlipidemik hastaların PWV değerlerinde artış görülmüştür (152). Çalışmamızda arteryal stifnes ile antihipertansif ve antihiperlipidemik ilaç kullanımı arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Hasta sayımızın az oluşu ve tedavi sürelerinin bilinmemesi bu sonucu açıklayabilir.

Ekokardiyografik incelemede MAK'lı hastalarda, SV duvar kalınlıklarını fazla, Sa ve Ea değerlerini düşük bulduk. Rodriguez ve ark. (153) SV hipertrofisi olan hastalarda Ea hızının daha düşük olduğunu tespit etmiştir. Hipertansif kalp hastalığı olmayanlarda SV duvar kalınlığı Ea hızı ile ters ilişki göstermiş ve bu bulgu önceki çalışmaların bulgularıyla benzer bulunmuştur. T. Soeki ve ark. (134) yaptığı bir çalışma da hipertansif kalp hastalarında Ea hızının normal gruba göre daha düşük olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda da Ea hızı MAK grubunda anlamlı derecede azalmış ve SV duvar kalınlıkları ile ters ilişki göstermiştir. MAK'ı olan hastalardaki SV hipertrofisine bağlı Ea hızındaki azalma, bozulmuş SV gevşemesinin bir göstergesi olabilir. Ea hızındaki azalma, anüler halkada meydana kalsifikasyon sonucu hareket kabiliyetindeki azalmaya ek olarak, arteriyel stifnes artışından kaynaklanan azalmış diyastolik kan basıncı ile de ilişkilendirilebilir.

Sonuç olarak bu çalışmada ilk kez SphygmoCor cihazı ile arteriyel stifnes değerlendirildi. MAK'lı hastalarda PWV değerinde anlamlı artış ve MAK'ın PWV için tüm değişkenlerden bağımsız bir gösterge olduğu tespit edildi. Bu bulgular sonucunda, ekokardiyografik incelemede MAK görülen olgularda, ayrıntılı değerlendirme ve risk faktörlerinin daha sıkı kontrolünün, KV olayların önlenmesinde yararlı olabileceği düşünülebilir. MAK ve arteriyel stifnes artışı morbidite ve mortaliteye yol açabildiğinden, erken dönemde arteriyel stifnes artışının tespit edilmesi ve uygun tedavisi ile mortalite ve morbiditede azalma sağlanabilir. Basit ve ucuz bir yöntem olan karotis-femoral PWV bu amaç için kullanılabilir.

6. ÖZET

Mitral Anüler Kalsifikasyonda Arteryal Stifnes İncelenmesi

Amaç: Belirgin koroner arter hastalığı olmayanlarda subklinik aterosklerozun göstergesi olan mitral anüler kalsifikasyon ile arteryal stifnes arasındaki ilişkiyi inceledik.

Yöntem: Çalışmaya kardiyoloji polikliniğine başvuran ve ekokardiyografi tetkiki yapılan, çalışma kriterlerine uygun 42 mitral anüler kalsifikasyonlu hasta ile mitral anüler kalsifikasyonu olmayan 41 kontrol grubu hastası alındı. Ekokardiyografide mitral anüler kalsifikasyon tespit edilen hastalarda arteryal stifnes değerlendirildi.

Bulgular: Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, sigara, hipertansiyon ve diyabetes mellitus varlığı, obezite, kalp hızı, diyastolik kan basıncı, lipid paneli (düşük yoğunluklu lipoprotein- kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein- kolesterol, trigliserit, total kolesterol) ve ilaç kullanımı açısından anlamlı fark bulunmadı. Ancak arteryal manşon ile ölçülen sistolik kan basıncı ve nabız basıncı değeri mitral anüler kalsifikasyonlu hastalarda anlamlı olarak daha fazla bulundu (sırasıyla $p=0,02$; $p=0,003$). Mitral anüler kalsifikasyon olan hasta grubu ve kontrol grubunda ortalama nabız dalga hızı (PWV) değerleri sırasıyla $12,2 \pm 2,3$ m/sn ve $10,1 \pm 1,3$ m/sn idi ($p<0,0001$). Bivariate korelasyon ve çoklu lineer regresyon analizi sonucu mitral anüler kalsifikasyon ve brakial diyastolik basıncın nabız dalga hızının bağımsız belirleyicileri olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,0001$; $p=0,04$).

Sonuç: Subklinik aterosklerozun göstergesi olan mitral anüler kalsifikasyon, arteryal stifnes için altın standart kabul edilen nabız dalga hızının bağımsız bir belirleyicisi olarak bulundu. Mitral anüler kalsifikasyonun erken aşamada tespit edilmesi ile aterosklerotik risk faktörlerine (hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara) yönelik uygun tedavi ile, arteryal stifnes gelişimi engellenerek kardiyovasküler olay riski azaltılabilir. Bu düşüncenin desteklenmesi için hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. SUMMARY

Investigation of Arterial Stiffness in Mitral Annular Calcification

Aim: We investigated relation between mitral annular calcification and atherosclerosis in patients who did not have clear coronary artery diseases.

Method: 42 patients with mitral annular calcification and 41 patients without mitral annular calcification, admitted to cardiology out-patient clinic and evaluated with echocardiography, according to study criteria. Arterial stiffness was evaluated in patients with mitral annular calcification detected on echocardiographic examination.

Results: Significant differences between two groups (study and control) for age, gender, cigarette smoking, hypertension, diabetes mellitus, obesity, heart rate, diastolic blood pressure, lipid profile (low density lipoprotein-cholesterol, high density lipoprotein-cholesterol, triglycerides and total cholesterol) and drug use. However, systolic blood pressure and pulse pressure measured using sphygmomanometer was found to be significantly higher for patients with mitral annular calcification ($p=0,02$; $p=0,003$, respectively). Average pulse wave velocity values in study group and control group were $12,2\pm2,3$ m/sec and $10,1\pm1,3$ m/sec, respectively ($p=0,0001$). Mitral annular calcification and diastolic blood pressure of brachial artery were found to be independent determiners for pulse wave velocity via bivariate correlation and multivariate linear regression analysis ($p=0,0001$; $p=0,04$, respectively).

Conclusion: We found that mitral annular calcification, indicator for subclinical atherosclerosis, was an independent determiner for pulse wave velocity which was considered as gold standard for arterial stiffness. It is considered that cardiovascular risk may be reduced by impeding developing arterial stiffness with management of atherosclerotic risk factors (hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, smoking) along with detecting mitral annular calcification at early stage. In order to support this idea, more studies, and trials enrolling more sample size are needed.

8. KAYNAKLAR

1. Yancy CW: Heart Disease in Varied populations. In: Braunwald's Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine Ed: Braunwald E. Elsevier Saunders Comp., 8th edition, 2008, pp:23-34.
2. Boutouyrie P, Laurent S, Briet M. Importance of arterial stiffness as cardiovascular risk factor for future development of new type of drugs. *Fundam Clin Pharmacol.* 2008;22:241–246.
3. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al; the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27:2588–2605.
4. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR; ACCT Investigators. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *Am Coll Cardiol.* 2005;46(9):1753–1760.
5. Korn D, Desanctis RW, Sell S. Massive calcification of the mitral annulus: A Clinicopathological study of fourteen cases. *New Engl J Med* 1962;267:900–9.
6. Fulkerson PK, Beaver BM, Auseon JC, Graber HL. Calcification of the mitral annulus: etiology, clinical associations, complications and therapy. *Am J Med* 1979; 66:967–77.
7. Nair CK, Thomson W, Ryschon K, Cook C, Hee TT, Sketch MH. Long term follow-up of patients with echocardiographically detected mitral annular calcium and comparison with ageand sex-matched control subjects. *Am J Cardiol* 1989;63:465–70.
8. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-Year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1791-1796.
9. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension.* 2001; 37: 1053-1059.
10. Tokgözoğlu L, Özer N. Ateroskleroz patogenezi. Özcan N. Koroner kalp hastalıkları. 1. Baskı. Ankara 1997. 129-163.
11. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart*. 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. Ch35, p. 1065-1093.

12. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436-42.
13. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
14. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.
15. Abdalla Abbas M, Guenther A, Galantucci S, Fawi G, Comi G, Kwan J, et al. Microbial risk factors of cardiovascular and cerebrovascular diseases: potential therapeutical options. *Open Neurol J* 2008;2:20-4.
16. Alizadeh Dehnavi R, de Roos A, Rabelink TJ, van Pelt J, Wensink MJ, Romijn JA, et al. Elevated CRP levels are associated with increased carotid atherosclerosis independent of visceral obesity. *Atherosclerosis* 2008;200:417-23.
17. Virani SS, Polsani VR, Nambi V. Novel markers of inflammation in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2008;10:164-70.
18. Halvorsen B, Otterdal K, Dahl TB, Skjelland M, Gullestad L, Øie E, et al. Atherosclerotic plaque stability what determines the fate of a plaque? *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51:183–94.
19. Langheinrich AC, Michniewicz A, Sedding DG, et al. Correlation of vasa vasorum neovascularization and plaque progression in aortas of apolipoprotein E(-/-)/low-density lipoprotein (-/-) double knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:347-352.
20. Moos MP, John N, Grabner R, et al. The lamina adventitia is the major site of immune cell accumulation in standard chow-fed apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:2386-2391.
21. Braunwald's Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine Ed: Braunwald E. Elsevier Saunders Comp., 7th edition, 2005 :925.
22. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine 6th Edition Philadelphia WB. Saunders.2001: 1643–1714
23. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine Ed: Braunwald E. Elsevier Saunders Comp., 7th edition, 2005 :1574.
24. Mitral Valve Transesophageal Echocardiography. Martin G St John Sutton • Alan R Maniet.2006: 9–14
25. Aronow WS. Mitral annular calcification: Significant and worth acting upon. *Geriatrics* 1991;46:73–86.
26. Pounder DJ. Calcification of the mitral annulus and its complications. *Am J Forensic Med* 1982;3:109–13.

27. Aronow WS, Kronzon I. Correlation of prevalence and severity of mitral regurgitation and mitral stenosis determined by Doppler echocardiography with physical signs of mitral regurgitation and mitral stenosis in 100 patients aged 62 to 100 years with mitral annular calcium. *Am J Cardiol* 1987;60:1189–90.
28. Savage DD, Garrison RJ, Castelli WP, McNamara PM, Anderson SJ, Kannel WB, Feinleib M. Prevalence of submitral (annular) calcium and its correlates in a general population-based sample (the Framingham study). *Am J Cardiol* 1983;51:1375–8.
29. Roberts WC, Perloff JK. Mitral valvular disease. A clinicopathological survey of the condition causing the mitral valve to function abnormally. *Ann Intern Med* 1972;77:939–75.
30. Nair CK, Subdhakaran C, Aronow WS, Thompson W, Woodruff MP, Sketch MH. Clinical characteristics of patients younger than 60 years with mitral annular calcium: comparison with age- and sex-matched control subjects. *Am J Cardiol* 1984;54:1286–7.
31. Boon A, Cheriex E, Lodder J, Kessels F. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart* 1997;78:472–4.
32. Roberts WC. Morphologic features of the normal and abnormal mitral valve. *Am J Cardiol* 1983;51:1005–28.
33. Aronow WS, Koenigsberg M, Kronzon I, Gutstein H. Association of mitral annular calcium with new thromboembolic stroke and cardiac events at 39-month follow-up in elderly patients. *Am J Cardiol* 1990;65:1511–2.
34. Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of atrial fibrillation with presence or absence of mitral annular calcium in 604 persons older than 60 years. *Am J Cardiol* 1987;59:1213–4.
35. Nair CK, Aronow WS, Stokke K, Mohiuddin SM, Thompson W, Sketch MH. Cardiac conduction defects in patients older than 60 years with aortic stenosis, with and without mitral annular calcium. *Am J Cardiol* 1984;53:169–72.
36. Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of aortic cuspal and aortic root disease with aortic systolic ejection murmurs and with mitral annular calcium in persons older than 62 years in a long-term health care facility. *Am J Cardiol* 1986;58:651–2.
37. Motamed HE, Roberts WC. Frequency and significance of mitral annular calcium in hypertrophic cardiomyopathy. Analysis of 200 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1987;60:877–84.
38. Aronow WS, Kronzon I. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy and its association with mitral annular calcium in elderly patients. *Chest* 1988;94:1295–6.

39. Nair CK, Runco V, Everson GT, Boghairi A, Mooss AN, Mohiuddin SM, Sketch MH. Conduction defects and mitral annulus calcification. *Br Heart J* 1980;44:162–7.
40. Burnside JW, DeSanctis RW. Bacterial endocarditis on calcification of the mitral annulus fibrosus. *Ann Inter Med* 1972;76:615– 8.
41. Watanakunakorn C. Staphylococcus aureus endocarditis on the calcified mitral annulus fibrosus. *Am J Med Sci* 1973;266:219– 23.
42. Mambo NC, Silver MD, Brunsdon DFV. Bacterial endocarditis of the mitral valve associated with annular calcification. *Can Med Assoc J* 1978;119:323–6.
43. AdlerY, Koren A, Fink N, et al. Association between mitral annulus calcification and carotid atherosclerotic disease. *Stroke* 1998;29:1833–7.
44. Fox CS, Vasan RS, Parise H, et al. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107(11):1492–6.
45. Adler Y, Vaturi M, Fink N, et al. Association between mitral annulus calcification and aortic atheroma: a prospective transesophageal echocardiographic study. *Atherosclerosis* 2000;152:451–6.
46. AllisonWA, Cheung P, Criqui MH, Langer RD, Wright CM. Mitral and aortic annular calcification are highly associated with systemic calcified atherosclerosis. *Circulation* 2006;113:861–6.
47. Roberts WC. The senile cardiac calcification syndrome. *Am J Cardiol* 1986;58:572-4.
48. Thubrikar MJ, Deck JD, Aduad J, Chen JM. Intramural stress as a causative factor in atherosclerotic lesion of the aortic valve. *Atherosclerosis* 1985;55:299 -311
49. Tenenbaum A, Fisman EZ, Pines A, et al. Gender paradox in cardiac calcium deposits in middle-aged and elderly patients: mitral annular and coronary calcifications interrelationship. *Maturitas* 2000;36:35–42.
50. Aronow WS, Schoenfeld MR, Gutstein H. Frequency of thromboembolic stroke in persons 60 years of age with extracranial carotid arterial disease and/or mitral annular calcium. *Am J Cardiol* 1992;70:123–4.
51. Adler Y, Herz I, Vaturi M, Fusman R, Zabarski RS, Fink N, Porter A, Shapira Y, Assali A, Sagie A. Mitral annular calcium detected by transthoracic echocardiography is a marker for high prevalence and severity of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 1998;82:1183–6.
52. Huseyin Bozbas, Bahar Pirat, Aylin Yildirim, Vahide Şimşek, Elif Sade, Cihan Altin, Haldun Muderrisoglu. Mitral annular calcification associated with impaired coronary microvascular function. *Atherosclerosis* 198 (2008) 115–121.

53. Schott CR, Kotler MN, Segal BL, Parry W, Mahan J. Echocardiographic spectrum in chronic renal failure. *Circulation* 1976;54(Suppl.):221.
54. D'cruz IA, Bhatt GR, Cohen HC, Blick G. Echocardiographic detection of cardiac involvement in patients with chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1978;138:720–4.
55. DePace NL, Rohrer AH, Ktler MN, Brezin JH, Parry WR. Rapidly progressive massive mitral annular calcification in a patient with chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1981;141:1663–5.
56. Rajan Sharma, Denis Pellerin, David C. Gaze, Rajnikant L. Mehta, Helen Gregson, Christopher P. Streather, Paul O. Collinson, Stephen J.D. Brecker. Mitral annular calcification predicts mortality and coronary artery disease in end stage renal disease. *Atherosclerosis* 191 (2007) 348–354
57. Roberts WC, Waller BF. Effect of chronic hypercalcemia on the heart: an analysis of 18 necropsy patients. *Am J Med* 1981;71:371–84.
58. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003;107:490 –7.
59. Ku DN, Biz S, Downing JM, Glagov S. Haemodynamics aspects of plaque disruption. In: Fuster V, editor. *The Vulnerable Atherosclerotic Plaque*. New York, NY: Futura Publishing, 1999:317–26.
60. Wolinsky H, Glagov S. Structural basis for the static mechanical properties of the aortic media. *Circ Res*. 1964;14:400–413.
61. Beattie D, Xu C, Vito R, Glagov S, Whang MC. Mechanical analysis of heterogeneous, atherosclerotic human aorta. *J Biomech Eng*. 1998;120: 602–607.
62. Bassiouny HS, Zarins CK, Kadowaki MH, Glagov S. Hemodynamic stress and experimental aortoiliac atherosclerosis. *J Vasc Surg*. 1994; 19:426–434.
63. Johnson CP, Baugh R, Wilson CA, Burns J. Age related changes in the tunica media of the vertebral artery: implications for the assessment of vessels injured by trauma. *J Clin Pathol*. 2001;54:139 –145.
64. Xu C, Zarins CK, Pannaraj PS, Bassiouny HS, Glagov S. Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differential distribution of collagen and elastin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2566 –2572.
65. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation*. 2003;107:490–497.

66. Lee A, Cerami A. Role of glycation in aging. *Ann N Y Acad Sci.* 1992;663:63–70.
67. Bailey AJ. Molecular mechanisms of ageing in connective tissues. *Mech Ageing Dev.* 2001;122:735–755.
68. Winlove CP, Parker KH, Avery NC, Bailey AJ. Interactions of elastin and aorta with sugars in vitro and their effects on biochemical and physical properties. *Diabetologia.* 1996;39:1131–1139.
69. Rojas A, Romay S, Gonzalez D, Herrera B, Delgado R, Otero K. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin-derived advanced glycosylation end products. *Circ Res.* 2000;86: E50–E54.
70. Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, Zhang J, Brett J, Zou YS, Pinsky D, Stern D. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J Biol Chem.* 1994;269:9889 –9897.
71. Throckmorton DC, Brogden AP, Min B, Rasmussen H, Kashgarian M. PDGF and TGF-beta mediate collagen production by mesangial cells exposed to advanced glycosylation end products. *Kidney Int.* 1995;48: 111–117.
72. Wendt T, Bucciarelli L, Qu W, Lu Y, Yan SF, Stern DM, Schmidt AM. Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) and Vascular Inflammation: Insights into the Pathogenesis of Macrovascular Complications in Diabetes. *Curr Atheroscler Rep.* 2002;4:228 –237.
73. Stern D, Du YS, Fang YS, Marie SA. Receptor for advanced glycation endproducts: a multiligand receptor magnifying cell stress in diverse pathologic settings. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002;54:1615–1625.
74. Schmidt AM, Stern D. Atherosclerosis and diabetes: the RAGE connection *Curr Atheroscler Rep.* 2000;2:430–436.
75. Bagrov AY, Lakatta EG: The dietary sodium-blood pressure plot “stiffenss”. *Hypertension*, 44: 22–24,2004.
76. Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, Havlik R, Pahor M, Lakatta E, Spurgeon H, Vaitkevicius P. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. *Hypertension.* 2001;38:429–433.
77. Nickenig G, Roling J, Strehlow K, Schnabel P, Bohm M. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation.* 1998;98:2453–2460.

78. Jesmin S, Sakuma I, Hattori Y, Kitabatake A. Role of angiotensin II in altered expression of molecules responsible for coronary matrix remodeling in insulin-resistant diabetic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:2021–2026.
79. Nichols WW, O'Rourke MF: McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles. Arnold, London, 4 th ed, 1998
80. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles. Oxford University Pres, 5th ed, 2005, p.624
81. O'Rourke MF. Arterial Function in Health and Disease. Edinburgh: Churchill, 1982.
82. Nichols WW, McDonald DA. Wave-velocity in the proximal aorta. *Medical&Biological Engineering*, 10:327–335,1972.
83. Boutouyrie P, Lacolley P, Girerd X, Beck L, Safar M, Laurent S: Sympathetic activation decreases medium-sized arterial compliance in humans. *The American Journal of Physiology*, 267(4 Pt 2):1368–1376,1994.
84. Giannattasio C, Failla M, Lucchina S, et al: Arterial stiffening influence of sympathetic nerve activity: evidence from hand transplantation in humans. *Hypertension*, 45:608–611,2005.
85. Giannattasio C, Failla M, Stella ML, et al: Angiotensin-converting enzyme inhibition and radial artery compliance in patients with congestive heart failure. *Hypertension*, 26:491–496,1995.
86. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, Vasan RS. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004;109:594–600
87. Nichols WW, McDonald DA. Wave-velocity in the proximal aorta. *Med Biol Eng* 1972;10:327–335.
88. Taylor MG. Wave travel in arteries and the design of the cardiovascular system. In: Attinger EO, ed. *Pulsatile Blood Flow*. New York, NY, USA: McGraw Hill; 1964. p343–347.
89. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier H. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation* 2001;104: 35–740.
90. Safar ME, Van Bortel LMAB, Struijker Boudier HAJ. Resistance and conduit arteries following converting enzyme inhibition in hypertension *J Vasc Res* 1997;34:67–81.
91. Struijker Boudier HA, Cohuet GM, Baumann M, Safar ME. The heart, macrocirculation and microcirculation in hypertension: a unifying hypothesis. *J Hypertens Suppl* 2003;2:S19–S23.

92. Fischer GM, Llaurodo JG. Collagen and elastin content in canine arteries selected from functionally different vascular beds. *Circ Res* 966;19:394–399.
93. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005;45:1050–1055.
94. Laurent S, Hayoz D, Trazzi S, Boutouyrie P, Waeber B, Omboni S, Brunner H, Mancia G, Safar M. Isobaric compliance of the radial artery is increased in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 1993;11:89–98.
95. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10–15.
96. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085–2090.
97. Van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, Hoeks AP, Boudier HA, Van Bortel LM. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension* 2000;35:637–642.
98. London G, Guerin A, Pannier B, Marchais S, Benetos A, Safar M. Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *Hypertension* 1992;2:10–19.
99. Lemogoum D, Flores G, Van den Abeele W, Ciarka A, Leeman M, Degaute JP, van de Borne Ph, Van Bortel L. Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta-adrenergic stimulation. *J Hypertens* 2004;22:511–517.
100. Chen C-H, Nevo E, Fetis B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997;95:1827–1836.
101. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001;38:932–937.
102. Maehara A, Mintz GS, Ahmed JM, et al: An intravascular ultrasound classification of angiographic coronary artery aneurysms. *American Journal of Cardiology*, 88:365–370, 2001.

103. Maehara A, Mintz GS, Castagna MT, et al: Intravascular ultrasound assessment of spontaneous coronary artery dissection. *American Journal of Cardiology*, 89:466–468,2002.
104. Brutsaert DL, Paulus WJ. Loading and performance of the heart as a muscle and pump. *Cardiovasc Res*, 1977;11:1-16
105. Wilkinson IB, MacCallum H, Hupperetz PC, van Thoor CJ, Cockcroft JR, Webb DJ. Changes in the derived central pressure waveform and pulse pressure in response to angiotensin II and noradrenaline in man. *J Physiol* 2001;530:541–550.
106. Wilkinson IB, Mohamad NH, Tyrrell S, Hall IR, Webb DJ, Paul VE, Levy T, Cockcroft JR. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2002;15:24–30.
107. Nichols WW, O'Rourke MF: McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles. Arnold, London, 4 th ed, 1998
108. Millasseau SC, Guigui FG, Kelly RP, et al: Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. *Hypertension*, 36:952–956,2000.
109. Ferro G, Diulio C, Spinelli L, et all. Relation between diastolic perfusion time and coronary artery stenosis during stres- induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995;92:342-347
110. Nichols WW, O'Rourke MF, eds. McDonald's blood flow in arteries, 4th ed. London: Edward Arnold, 1998, 170–222, 284–315, 347–95, 450–76
111. Blacher J, Asmar R, Djane S, et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1111–7.
112. Buckberg GD, Fixler DE, Archie JP, Hoffman JI: Towers B, Paglia D, et al: Experimental subendocardial ischaemia in dogs with normal coronary arteries. *Circulation Research*, 30:67-81,1972.
113. Scuteri A, Brancati AM, Gianni W, et al. Arterial stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: a pilot study. *J Hypertens* 2005;23:1211–6.
114. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004;109:184–9.
115. Nurnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, et al. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20:2407–14.

116. Benetos A, Safar M, Rudnichie A, et al. Pulse pressure: a predictor of longterm cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410–5.
117. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease: the Framingham heart study. *Circulation* 1999;100:354–60.
118. Meaume S, Benetos A, Henry OF, et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects .70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:2046–50
119. Gadrin JM, McClellandR, Kitzman D, et al: M-mode echocardiographic predictors of six- to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (the Cardiovascular Heart Study). *American Journal of Cardiology*, 87:1051-1057,2001
120. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London G. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005;45:592–596
121. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 289:2560–2572,2003.
122. Adler Y, Zabarski RS, Vaturi M, Shapira Y, Ehrlich S, Jortner R et al. The association between mitral annulus calcium and aortic atheroma as detected by transesophageal echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1998;81:784–6.
123. Fazio GP, Redberg RF, Winslow T, Schiller NB. Transesophageal echocardiographically detected atherosclerotic aortic plaque is a marker for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:144–50.
124. The Relationship Between Mitral Annular Calcification, Intima-Media Thickness. *MN Kardiyoloji*; 14/2-2007; 77-81.
125. S Atar, D S Jeon, H Luo, R J Siegel. Mitral annular calcification: a marker of severe coronary artery disease in patients under 65 years old. *Heart* 2003;89:161–164.
126. Benjamin EJ, Plehn JF, D’Agostino RB, et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. *N Engl J Med* 1992;327:374–9
127. Fox CS, Vasan RS, Parise H, Levy D, O’Donnell CJ, D’Agostino RB, Benjamin EJ, for the Framingham Heart Study. Mitral annular calcification predicts cardiovascular

- morbidity and mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107:1492–1496.
128. Chang Gyu Park, M.D et al. Efficacy of Irbesartan on Left Ventricular Mass and Arterial Stiffness in Hypertensive Patients, *The Korean Journal of Internal Medicine*: 21:106, 2006.
 129. Kato H, Suzuki H, Tajima S, Ogata Y, Tominaga T, Sato A, Saruta T. Angiotensin II stimulates collagen synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *J Hypertens* 9:17-22, 1991.
 130. Benetos A, Levy BI, Lacolley P, Taillard F, Duriez M, Safar ME. Role of angiotensin II and bradykinin on aortic collagen following converting enzyme inhibition in spontaneously hypertensive rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:3196-3201, 1997.
 131. Blacher J, Asmar RG, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 33:1111–1117, 1999
 132. Maarek B, Simon AC, Levenson J, Pithois-Merli I, Bouthier J. Heterogeneity of the atherosclerotic process in systemic hypertension poorly controlled by drug treatment. *Am J Cardiol*. 1987;59:414–417.
 133. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, Hoeks AP, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study.
 134. T. Soeki, N. Fukuda, H. Shinohara, K. Sakabe, Y. Onose, Y. Sawada and Y. Tamura. Mitral Inflow and Mitral Annular Motion Velocities in Patients with Mitral Annular Calcification: Evaluation by Pulsed Doppler Echocardiography and Pulsed Doppler Tissue Imaging. *Eur J Echocardiography* (2002) 3, 128–134.
 135. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, Porcellati C. Prognostic value of left ventricular mass and geometry in systemic hypertension with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 78:197-202, 1996
 136. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 37:1236-1241, 2001

137. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients. *Hypertension* 39:10-15, 2002
138. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 38:922-926, 2001
139. Asmar RG, Benetos A, Chaouche-Teyara K, Raveau-Landon CM, Safar ME. Comparison of effects of felodipine versus hydrochlorothiazide on arterial diameter and pulse wave velocity in essential hypertension. *Am J Cardiol* 72:794-798, 1993
140. Barenbrock M, Spieker C, Hoeks AP, Zidek W, Rahn KH. Effect of lisinopril and metoprolol on arterial distensibility. *Hypertension* 23(Suppl):I161-I163, 1994
141. Mahmud A, Feely J. Effects of angiotensin II receptor blockade on arterial stiffness: beyond blood pressure reduction. *Am J Hypertens* 15:1092-1095, 2002.
142. Glorioso N et al. Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. *Hypertension* 1999; 34: 1281–1286.
143. Spo'sito AC et al. Additional reduction in blood pressure after cholesterol-lowering treatment by statins (lovastatin or pravastatin) in hypercholesterolemic patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors (enalapril or lisinopril). *Am J Cardiol* 1999; 83:1497–1499.
144. Borghi C et al. Use of statins and blood pressure control in treated hypertensive patients with hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 549–555.
145. Kaesemeyer WH, Caldwell RB, Huang J, Caldwell RW. Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol-lowering actions. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 234–241.
146. Nickenig G et al. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation* 1999; 100: 2131–2134.
147. Wassmann S et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension* 2001; 37: 1450–1457.
148. Novaro GM et al. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2001; 104: 2205–2209.

149. Muramatsu J, Kobayashi A, Hasegawa N, Yokouchi S. Hemodynamic changes associated with reduction in total cholesterol by treatment with HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin. *Atherosclerosis* 1997; 130: 179–182.
150. Ubels FL et al. Effects of initial and long-term lipid-lowering therapy on vascular wall characteristics. *Atherosclerosis* 2001; 154: 155–161.
151. A Ichihara, M Hayashi, Y Koura, Y Tada, Y Kaneshiro and T Saruta. Long-term effects of statins on arterial pressure and stiffness of hypertensives. *Journal of Human Hypertension* (2005) 19, 103–109.
152. Raison J, Rudnichi A, Safar ME. Effects of atorvastatin on aortic pulse wave velocity in patients with hypertension and hypercholesterolemia: a preliminary study. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 705–710.
153. Rodriguez L, Garcia M, Ares M, Griin BP, Nakatani S, Thomas JD. Assessment of mitral annular dynamics during diastole by Doppler tissue imaging: comparison with mitral Doppler inflow in subjects without heart disease and in patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1996; 131: 982–987.