

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DİYABETES MELLİTUS VE SİSTEMİK ARTER HİPERTANSİYONU
OLAN HASTALARDA AORT SERTLİĞİNİN SERUM
HYALURONİDAZ DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hüsniye YÜKSEL

Dr. Habbaş FIRINCIOĞULLARI

İSTANBUL-2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince öncelikle Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Vural Ali VURAL olmak üzere bütün değerli hocalarıma ;

Tezimin her aşamasında desteğini ve bilgisini esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Hüsniye YÜKSEL'e;

Başım her sıkıştığında yardımlarını esirgemeyen ve eğitimime önemli katkı sağlayan Uz. Dr. Bilgehan KARADAĞ'a;

Sabır ve emekleriyle bugünlere gelmemi sağlayan anneme ve babama ;

en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Habbaş Fırıncıoğulları

İstanbul-2009.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	II
TABLolar	III
ŞEKİLLER	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	2
2.1. Aort Sertliği	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Kan Basıncı ve Arteriyel Duvarın Mekanik Yanıtı	2
2.1.3. İletici Arter Duvarı ve Histolojik Özellikleri	3
2.1.4. Arteriyel Sertliğin Patofizyolojisi	4
2.1.4.1. Arteriyel Sertliğin Yapısal Bileşenleri	5
2.1.4.2. Ekstrasellüler Matriks ve Arteriyel Sertlikteki Değişimleri	5
2.1.4.3. Arteriyel Sertlikte Hücresel Bileşenlerin Rolü	8
2.1.4.4. Arteriyel Sertlikte Nöroendokrin Hormonlar ve Tuz	8
2.1.4.5. Arteriyel Sertlikte Glukoz ve İnsülin	9
2.1.4.6. Arteriyel Sertlikte Genetik Faktörler	9
2.1.4.7. Arteriyel Sertlik ve Arterioskleroz	10
2.1.5. Arteriyel Sertliğin Saptanması	11
2.1.5.1. Arteriyel Sertliği Saptamada Kullanılan Yöntemlerin Temel Özellikleri	11
2.1.5.2. Arteriyel Sertliği Saptamada Kullanılan Non-invaziv Yöntemler	12
2.1.6. Aort Sertliğinin Klinik Önemi	15
2.2. Hyaluronidaz ve Hyaluronik Asid	16
2.2.1. Tanım	16
2.2.2. Hyaluronik Asidin Yapı ve Fonksiyonu	17
2.2.3. Hyaluronik Asid ve Hyaluronidazın Vasküler Etkileri ve Klinik Önemi	18
2.3. Nitrik Oksid	19
2.3.1. Tanım	19
2.3.2. Nitrik Oksidin Sentezi ve Fonksiyonu	19
2.3.3. Nitrik Oksidin Arteriyel Sertlikteki Rolü	21
2.3.4. Nitrik Oksid Salınımında Hyaluronik Asidin Rolü	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	33
7. KAYNAKLAR	34
8. ÖZGEÇMİŞ	45

TABLÖLAR

Tablo 1: Çalışmaya katılan tüm hastaların özellikleri	24
Tablo 2: Çalışmaya katılan hastaların altgruplara göre özellikleri	25
Tablo 3: Çalışmaya katılan hastaların hipertansiyon durumuna göre TA değerleri	25
Tablo 4: Çalışmaya katılan tüm hastalarda aort elastikiyet parametrelerinin serum hyaluronidaz ve NO düzeyleri ile ilişkisi	26
Tablo 5: Çalışmaya katılan hasta altgruplarında aort elastikiyet parametrelerinin serum hyaluronidaz ve NO düzeyleri ile ilişkisi	27

ŞEKİLLER

Şekil 1. Arteryel sertlikte rol alan çeşitli faktörlerin özeti ve etki yerleri	5
Şekil 2. Matriks metalloproteinazlar kollagen ve elastin dengesini etkiler ve çeşitli aktivatör ve inhibitörlerle düzenlenirler	7
Şekil 3. Arteryel sertliğin mekanizmaları ve sebeplerinin şematik gösterimi	10
Şekil 4. Karotis-femoral NDH'nın ayaktan ayağa yöntemiyle ölçülmesi	12
Şekil 5. Lokal arteryel distensibilite. (A) KB ve çapta atım değişikliklerinin eşzamanlı kaydı	14
Şekil 6. Tonometri ile karotis arterinden kaydedilen nabız basıncı dalga şekli	14
Şekil 7: Çalışmaya katılan tüm hastalarda serum hyaluronidaz düzeyleri ile serum NO düzeyleri arasındaki ilişki	26
Şekil 8: Sadece DM olan altgrupta serum hyaluronidaz düzeyleri ile serum NO düzeyleri arasındaki ilişki	28
Şekil 9: Sadece HT olan altgrupta serum hyaluronidaz düzeyleri ile serum NO düzeyleri arasındaki ilişki	28
Şekil 10:DM ve HT olan altgrupta serum hyaluronidaz düzeyleri ile serum NO düzeyleri arasındaki ilişki	28

KISALTMALAR

ADE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AGE: İleri glikasyon son ürünü
Alx: Augmentasyon indeksi
AS: Aortik stiffness
DAÇ: Diastolik aort çapı
DKB: Diastolik kan basıncı
DKH: Düz kas hücreleri
DM: Diyabetes mellitus
DSS: Duvar shear stresi
ESM: Ekstrasellüler matriks
HA: Hyaluronik asid
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein
HT: Hipertansiyon
KKY: Konjestif kalp yetersizliği
KV: Kardiyovasküler
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
MMP: Matriks metalloproteinaz
NB: Nabız basıncı
NDH: Nabız dalga hızı
NO: Nitrik oksid
NOS: Nitrik oksid sentaz
OAB: Ortalama arteryel basınç
SAÇ: Sistolik arter çapı
SDBH: Son dönem böbrek yetersizliği
SKB: Sistolik kan basıncı
TA: Arteryel tansiyon
TGF: Transforme büyüme faktörü
VDKH: Vasküler düz kas hücreleri
VKİ: Vücut kütle indeksi

ÖZET

Diyabetes Mellitus ve Sistemik Arter Hipertansiyonu Olan Hastalarda Aort Sertliğinin Serum Hyaluronidaz Düzeyi ile İlişkisinin Araştırılması

Amaç: Aort sertliği gelişiminde meydana gelen bozukluklardan bir tanesi de vasküler glikokaliks tabakasındaki değişimlerdir. Yüksek oksidatif stres durumlarında glikokaliks tabakası hasar görmektedir ve nitrik oksid (NO) üretimine bağlı akım ilişkili vazodilatasyon bozulmaktadır. Bu çalışmada diyabetes mellitus (DM) ve sistemik arter hipertansiyonu (HT) olan hastalarda aort duvarı elastikiyetini gösteren parametrelerin serum hyaluronidaz ve NO düzeyleri ile ilişkisi araştırıldı.

Yöntem: Çalışmaya İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesine tip 2 DM (21 hasta), HT (30 hasta) ve DM artı HT (50 hasta) tanısı ile başvuran 101 hasta (ortalama yaş 56.77 ± 6.78 , 35 erkek, 66 kadın) alındı. Çalışmaya alınan hastalara ekokardiyografik olarak aortik strain, aortik strain indeksi ve aort distensibilitesi ölçümleri, ve eş zamanlı olarak alınan kandan serum hyaluronidaz ve NO düzeyi ölçümleri yapıldı. Aort sertliği parametreleri serum hyaluronidaz ve NO düzeyleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastalarda serum hyaluronidaz düzeyleri yüksekliği ile aortik strain, aortik strain indeksi ve aort distensibilitesi artışı arasında anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $p < 0.001$, < 0.001 ve < 0.001). Bu ilişki hastalar sadece DM olanlar, sadece HT olanlar ve DM ve HT olanlar olarak ayrı ayrı incelendiğinde de görüldü. Serum hyaluronidaz düzeyleri ile serum NO düzeyleri arasında anlamlı zıt bir ilişki bulundu ($p < 0.001$).

Sonuç: Bu çalışmada elde ettiğimiz verilere dayanarak yüksek serum hyaluronidaz düzeyinin DM ve HT'si olan hastalarda aort sertliğini öngören bir belirteç olduğunu söyleyebiliriz. Bunun yanı sıra, serum hyaluronidaz düzeyleri ile serum NO düzeyleri arasında saptanan ters ilişki, bize yüksek hyaluronidaz düzeyinin aynı zamanda endotel disfonksiyonunun belirteci olabileceğini de düşündürdü. Bu sonuçlar aort sertliği gelişiminde hyaluronik asid metabolizması bozukluğunun da önemli rol aldığını desteklemektedir.

ABSTRACT

The Association of Serum Hyaluronidase Levels and Aortic Stiffness in Patients with Diabetes Mellitus and Systemic Hypertension.

Objective: Alterations in vascular glycocalyx layer are important in development of aortic stiffness. High oxidative stress leads perturbation of glycocalyx layer and flow mediated vasodilatation associated with nitric oxide is impaired. This study aims to investigate the association of aortic stiffness parameters with serum hyaluronidase and nitric oxide (NO) levels in patients with diabetes mellitus (DM) and systemic arterial hypertension (HT).

Methods: We analysed 101 patients (35 male, 66 female, average age of 56.77 ± 6.78 year) who were admitted to Istanbul University Cerrahpaşa School of Medicine with diagnoses of type 2 DM and HT. Thirty patients had hypertension, 21 patients had DM and 50 patients had both DM and HT. Aortic elasticity parameters as aortic strain, aortic strain index, and aortic distensibility were examined with echocardiography and serum hyaluronidase and NO levels were measured. Aortic stiffness parameters were compared with serum hyaluronidase and NO levels.

Results: Serum hyaluronidase levels showed significant correlations with aortic strain, aortic strain index and aortic distensibility ($p < 0.001$, < 0.001 and < 0.001 , respectively). These correlations were also significant in DM, HT and DM plus HT subgroups. Serum hyaluronidase levels showed significant negative correlation with serum NO levels ($p < 0.001$).

Conclusion: In the present study, serum hyaluronidase activity was found to be associated with aortic stiffness in patients with diabetes mellitus and hypertension. Serum hyaluronidase levels also revealed a negative correlation with serum NO levels which reflects the usefulness of elevated hyaluronidase levels in recognition of endothelial dysfunction. The demonstration of relationship between plasma hyaluronidase activity and aortic stiffness represents a remarkable finding highlighting the potential role of hyaluronic acid disturbance in pathophysiology of aortic stiffness.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karotis ve kardiyotorasik bölgelerdeki büyük elastik arterler kardiyak kasılma ve gevşeme esnasında genişler ve geri döner, böylece arter basıncı ve kan akımı dalgalanmaları azalır¹. Sedanter insanlarda kardiyotorasik bölgelerdeki arterlerin sertliği ileri yaşla birlikte artar²⁻⁴. Büyük elastik arterlerin sertliği arteryel sistemdeki koruyucu fonksiyonu bozar ve kan basıncı yükselmesi, sol ventrikül ardyükünün artmasına, koroner akımın azalmasına ve arteryel barorefleks duyarlılığının körelmesine yol açarak kardiyovasküler disfonksiyona sebep olur⁵⁻⁷.

Arteryel sertlik düz kas hücrelerindeki vazokonstrüktör tonus ile düzenlenir. Arter duvarında nitrik oksid (NO) salınımı düz kas tonusunu etkileyen en önemli faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir^{8,9}. Daha da ötesi, sistemik NO üretiminin insanlarda santral arteryel sertliği düzenlediği gösterilmiştir¹⁰.

Hyaluronik asit glikozaminoglikan (hyaluronan) elastik arterlerdeki glikokaliks tabakasının önemli bir bileşenidir. Hyaluronik asit glikozaminoglikanın glukokaliks tabakasında shear stres (aşındırıcı etki) ilişkili NO üretiminde shear stresini saptayan bir mekanizma olarak görev yapmaktadır. Hyaluronidaz glikokaliks tabakasındaki hyaluronik asidi yıkıma uğratan bir enzimdir. Köpek femoral arterlerinde hyaluronidaz infüzyonu ile shear stres ilişkili NO üretiminde azalma olduğu saptanmıştır¹¹.

Yüksek oksidatif stres durumlarında glikokaliks tabakası hasar görmektedir¹² ve arteryel sertliğin sık gözlemlendiği diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) gibi yüksek oksidatif stres durumları varlığında, NO üretimine bağlı akım ilişkili vazodilatasyon bozulmaktadır^{13,14}. Ancak insanlarda arteryel sertlik varlığı ile serum hyaluronidaz düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışma mevcut değildir.

Bu çalışmanın amacı diyabetes mellitus ve hipertansiyon gibi yüksek oksidatif stres durumlarında oluşan arteryel sertlik ile serum hyaluronidaz düzeyleri arasındaki ilişkiyi ve endotel disfonksiyonunun bir belirteci olan nitrik oksid düzeylerine etkilerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİ

2.1. Aort Sertliği

2.1.1. Tanım

Aort sertliği, elastik bir arter olan aortun duvarının her bir ventriküler ejeksiyonu sırasında oluşan siklik basınç değişimlerine karşı kompiyansının azalması olarak tanımlanır. Santral arteriyel sertlikte artma yaşlanmanın bir işaretidir. Ayrıca diyabet, ateroskleroz ve kronik böbrek hastalığı sonucunda da olabilir¹⁵. Santral damarların kompiyansının azalması arter basıncını ve akım dinamiğini değiştirir. Bunun sonucunda kalp yetersizliği, miyokard infarktüsü ve ani kardiyak ölüm gibi kardiyak komplikasyonlar ve inme, demans ve böbrek yetersizliği gelişimi gözlenebilir¹⁶⁻²⁰.

2.1.2 Kan Basıncı ve Arteriyel Duvarın Mekanik Yanıtı

Arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde kullanılan çeşitli yöntemlerin avantaj ve sınırlamaları ile olası klinik uygulamalarının anlaşılması için hemodinaminin temel prensiplerinin anlaşılması şarttır. Elastik torasik aorta sol ventrikülden orjin alır ve kalp, baş, üst ve alt ekstremiteler ve iç organlara muskulo-elastik ve muskuler dallar vermek üzere dallanır (makrodolaşım). Dallenma arttıkça ortalama çap azalır ve arteriol çapı <150µm olduğunda mikrodolaşım başlar. Kalp kasılmasının oluşturduğu basınç kanı mikrodolaşıma doğru ilerletir ve bu aşamada oluşan dirence vasküler direnç denir^{21,22}.

Kalbin aralıklı kasılmasının büyük damarlar üzerine üç önemli etkisi vardır: 1- Sol ventrikülün sistolik kontraksiyonunun bir sonucu olarak koroner kan akımı kesintiye uğrar ve koroner arterler sadece diastolde perfüze olur, 2- sistolde torasik aorta elastik rezervuar olarak görev yapar (Windkessel fonksiyonu), ve 3- kanın aort duvarına sistolik ejeksiyonunun ardından akut olarak şok dalgası oluşur ve arteriyel dallanma boyunca hızlı bir şekilde yayılır²¹⁻²³.

Ventrikül kontraksiyonu sonucu oluşan nabız basıncı aort boyunca bir dalga şeklinde yayılır. Bu dalganın hızını, (nabız dalga hızı, NDH) arteriyel dallanma üzerindeki iki farklı noktadan kan basıncı eğrileri arasındaki gecikmeden hesaplamak mümkündür. Nabız dalgası sertleşmiş arterlerde daha hızlı yayıldığından NDH'nin ölçülmesi arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde en iyi yöntemdir. NDH genç insanlarda istirahatte yaklaşık 3-5 m/s'dir

ve yaşla birlikte artar. Ancak periferik arter sertliğinin santral arterlerden daha fazla olduğu durumlarda arter duvarındaki heterojenite sebebiyle NDH ölçümü doğru olmayabilir²¹⁻²³.

Pulsatil şekilde oluşan bir nabız dalgası aort boyunca ilerlerken sistolik kan basıncında (SKB) artış, ortalama arteryel basıncında (OAB) ise ortalama 4 mmHg'lık hafif bir düşüş gelişir. Böylece fizyolojik olarak aort kökündekine kıyasla periferde nabız basıncı (NB) neredeyse iki katına çıkar. Mikrodolaşımda ise düzenli bir akım vardır ve nabız gradyenti akım oranına, kan viskozitesine, arteryel dallanmanın uzunluğuna ve en önemlisi vasküler çapa bağlıdır²¹⁻²³.

Arteryel sertlik sol ventrikülü iki yolla etkiler: 1- Sol ventrikülden sertleşmiş aortaya atılan kan yüksek erken sistolik kan basıncı oluşturur, 2- artmış aortik nabız dalga velositesi yansıyan dalganın aort köküne daha erken olarak geç sistolde dönmesine sebep olur. Bu erken yansıyan dalga ileri yönlü dalga ile birleşerek santral sistolik kan basıncında ek artışa yol açar. İzole sistolik hipertansiyonlu yaşlı hastalarda bu artış 30-40 mmHg'ya kadar yükselebilir. NDH artışının bir sonucu olarak yansıyan dalga sistolde döndüğünden diastolik kan basıncı (DKB) ve koroner kan akımı azalma eğiliminde olur ve bu da koroner iskemiye yol açabilir²¹⁻²³.

2.1.3 İletici Arter Duvarı ve Histolojik Özellikleri

Arter duvarı vasküler düz kas hücreleri (VDKH) ve ekstrasellüler matriks'ten (ESM) oluşur. Damarın elastik özelliği vasküler duvarın orta tabakasını veya tunica mediyayı oluşturan bileşenlerin kompozisyonuna ve dizilimine bağlıdır. Torasik aorta ve büyük dallarında VDKH'ne elastik lameller yapışır ve alterne oblik patern diziliminden dolayı damarlar oldukça genişleyebilir. Bu dizilim sistolde ve diastolde lümen içi basıncı ve tansiyondaki değişimleri normal sınırlar içinde tutmada oldukça önemlidir. Normal sağlıklı genç bireylerde torasik aortanın medial fibröz yapısında elastin miktarı kollagenden daha fazladır, ancak arteryel dallanma içerisinde ilerledikçe periferik arterlerde kollagen miktarı elastin miktarından daha fazla olmaya başlar. Bu yüzden aorta ve büyük dalları daha elastiktir, distale doğru damarlar gittikçe sertleşir²²⁻²⁴.

Düz kas hücreleri birbirlerine intersellüler ve perisellüler bazal lamina (tip 4 kollagen) ve ağ şeklinde kollagen fibrilleri (tip 3 kollagen) ile bağlanırlar. Tip 1 kollagen ise muskulo-elastik fasiküllerde bulunur, gerilme yönünde dizilirler ve strese karşı bir direnç sağlarlar²⁴. Vasküler kollagen yaşamın erken gelişim döneminde ortaya çıkar ve daha sonra düşük dönüşüm (turnover) sebebiyle oldukça stabil kalır. Damar intima ve mediasında bulunan kollagenler düz kas hücreleri tarafından, adventisya tabakasında bulunan kollagen ise fibroblastlar tarafından

sentezlenir. Prokollagen olarak sentezlendikten sonra hücre dışında özel proteinazlar tarafından amino-, karboksi- terminalleri ile non-kollagen kısımları çıkarılır ve üçlü heliksler oluşturduktan sonra lizil oksidaz enziminin başlattığı çapraz bağların oluşumu ile kollagen fibrilleri oluşturmak üzere biraraya gelirler²⁵.

Elastin VDKH'lerden tropoelastin monomeri olarak sentezlenir ve post-translasyonel modifikasyon sonucunda elastin polimerleri oluşturacak şekilde birbirlerine bağlanırlar. Elastin sentez edemeyen fareler erken neonatal yaşamda subendotelyal proliferasyonun devam etmesi ve VDKH'lerin artışına bağlı okluzif fibrosellüler patoloji sebebiyle ölmektedirler²⁶. Bu da elastinin VDKH biyolojisini doğrudan etkilediğini, arteriyel yapıyı stabilizelediğini ve damar çapını gevşettiğini göstermektedir.

Konneksinler ve desminler gibi moleküller de hücre-hücre ve hücre-matriks yapışmasına katkı sağlayarak arteriyel duvarda mekanik gücün üç boyutlu dağılımına katkıda bulunurlar²⁷. Sonuçta ekstrasellüler matrikste arterlerin, özellikle aort ve ana dallarının pasif mekanik özelliklerinin önemli bir kısmından sorumludurlar.

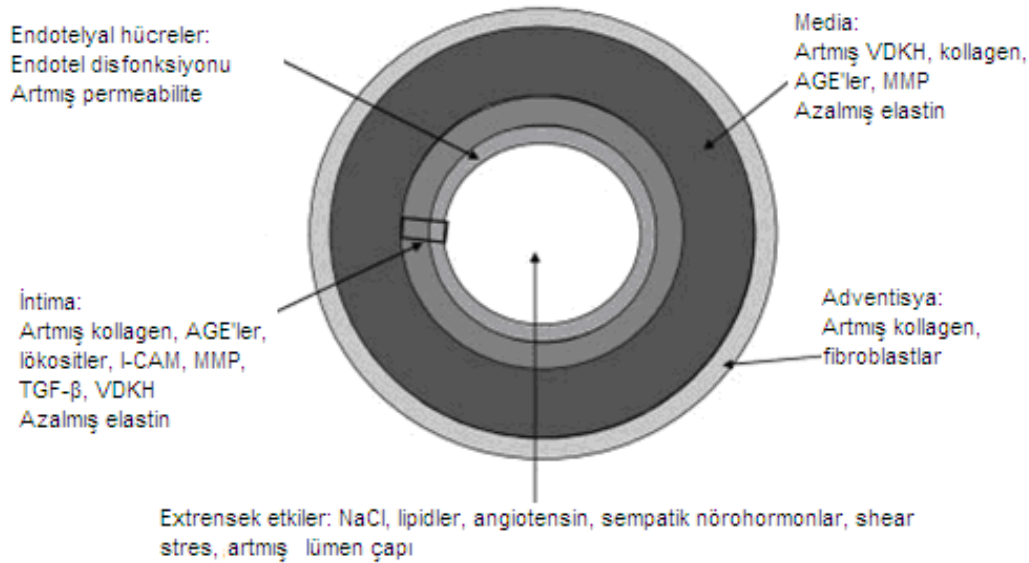
Vasküler düz kas hücreleri damar duvarında aynı genomik temelden farklı fenotipler halinde bulunurlar ve bunlar sadece kontraktıl ve sekretuar değil, aynı zamanda proliferatif ve apoptotik özelliktedirler^{23,28}. Bu fenotiplerin dağılımı özellikle yaştan, vasküler dallanmadaki lokalizasyondan ve altta yatan patolojik faktörlerden etkilenir. VDKH'lerin kontraktıl özellikleri özellikle muskuler arterlerde ve arteriollerde önemlidir ve arteriollerin nabız dalgasının yansımalarının başladığı yer olması dolayısı ile yansıyan dalganın paterninin değişmesine etkileri olabilmektedir²⁹.

2.1.4. Arteriyel Sertliğin Patofizyolojisi

Vasküler sertlik, damar duvarının yapısal ve hücresel elemanlarını içeren stabil ve dinamik değişikliklerinin kompleks etkileşimi ile gelişir. Bu vasküler değişiklikler hormonlar, tuz ve glukoz kontrolü gibi “extrensek faktörler”den ve hemodinamik kuvvetlerden etkilenir. Arteriyel sertlikte oluşan yapısal değişiklikler hücresel değişiklikler (ör. VDKH hipertrofisi ve/veya hiperplazisi) ve hücresel olmayan değişikliklerdir (ör. artmış kollagen birikimi, azalmış elastin/kollagen oranı, kollagen ve elastin liflerinde organizasyon değişiklikleri ve glikozaminoglikan içerik ve metabolizmasında değişiklikler). Sertlik vasküler dallanma boyunca homojen bir şekilde dağılmaz, sıklıkla bölgeseldir ve hem santral hem de iletili damarlarda oluşur. Daha periferdeki arterler ise genellikle tutulmaz^{29,30,31}. HT ve DM gibi yaygın hastalıklar veya tek başına yaşlanma arteriyel sertlik ile sonuçlanan vasküler değişiklikleri artırır.

2.1.4.1. Arteriyel Sertliğin Yapısal Bileşenleri

Damar duvarının stabilitesi, elastikiyeti ve kompliyansı iki esas iskelet proteini olan kollagen ve elastin arasındaki etkileşime bağlıdır. Bu moleküllerin oranı normalde yavaş, ancak sürekli devam eden bir üretim-yıkım işlemiyle dengede tutulur. Bu dengenin başta inflamasyon olmak üzere değişik sebeplerle bozulması anormal kollagenin aşırı üretimine ve normal elastinin oranının azalmasına yol açar, bu da arteriyel sertliğe katkıda bulunur³². Lümen içi basınç artışı veya HT da aşırı kollagen üretimine yol açar. Sertleşmiş arterin tunika intimasının histolojik incelemesinde anormal ve dizilimi bozulmuş endotel hücreleri, kollagen artışı, hasarlı ve parçalanmış elastin molekülleri, vasküler düz kas, makrofaj ve mononükleer hücre infiltrasyonu ve matriks metalloproteinaz, “transforming growth factor beta (TGF- β)”, intrasellüler hücre adezyon molekülleri ve sitokinlerde artış saptanır³³. Bunlar arteriyel sertliğin gelişiminde çeşitli faktörlerin ve mekanizmaların rol oynadığını göstermektedir.



Şekil 1. Arteriyel sertlikte rol alan çeşitli faktörler ve etki yerleri.

2.1.4.2. Ekstrasellüler Matriks ve Arteriyel Sertlikteki Değişimi

Damar duvarı ekstrasellüler matriksi başlıca kollagen, elastin, glikoproteinler ve proteoglikanlardan oluşur. Kollagenler yapısal özelliklerine göre fibriler ve non-fibriler olarak ayrılmakta olup esas olarak damar duvarında bulunanlar fibriler kollagen olan tip 1 ve 3'tür.

Bununla birlikte kollagen tip 1 ve tip 3'ün damar duvarı sertliği üzerine farklı etkileri vardır³⁴. Özellikle anjiyotensin II ve aldosteron ile ilişkili nörohumoral faktörler kollagen birikimini etkiler^{34,35}. Metalloproteinazlar gibi pek çok enzim de kollagenin yıkılma, çapraz bağlanma veya glikasyon gibi damar duvarı sertliğinde değişiklikler ile sonuçlanan kimyasal modifikasyona yol açarlar.

Kollagenin metabolik döngüsü genellikle yavaştır ve vasküler hastalıklarda kollagen yıkımı artmaktadır. Kollagenolitik enzimler pek çok hücrede bulunmakla birlikte esas kaynakları polimorfonükleer lökositler ve monosit/makrofajlardır. Kollagenolitik enzimler esas olarak matriks metalloproteinazlardır (MMP) ve bunlar kollagenazlar (MMP-1 ve MMP-8), gelatinazlar (MMP-2 ve MMP-9), elastazlar (MMP-7 ve MMP-12), stromelizinler (MMP-3) ve membran tip metalloproteinazları (MT1-MMP) içerirler³⁶.

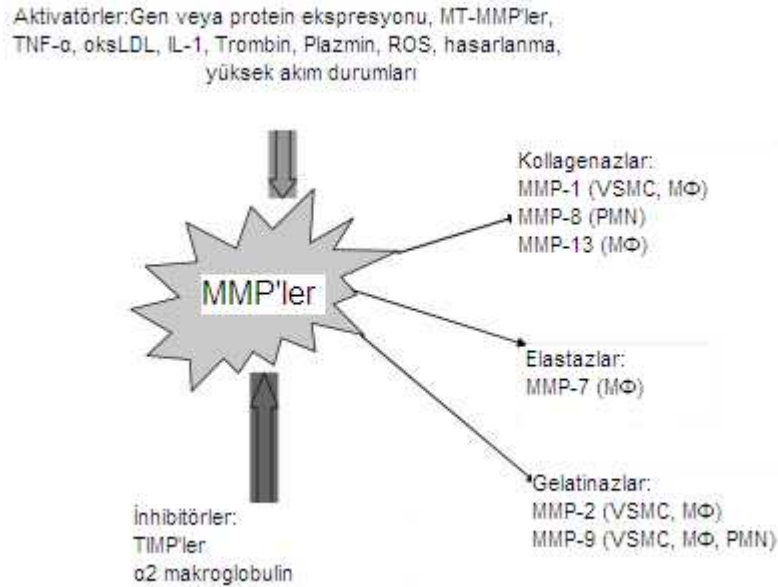
Elastin, kardiyak kontraksiyon sonucu oluşan büyük nabız basıncına en fazla maruz kalan büyük arterlerde en fazla bulunan proteindir. Tropoelastin olarak sentezlenir ve lizin rezidülerinin lizil oksidaz enzimi tarafından oksidatif deaminasyonu sonucunda çapraz bağlar oluşur. Böylece solubl olmayan elastin oluşur. Bu çapraz bağlar elastinin sistolde gerilip diastolde eski halini almasını sağlayan özelliğinden sorumludur²⁵.

Arter duvarındaki ekstrasellüler matriksin yapı ve fonksiyonunda önemli rol oynayan diğer yapısal glikoproteinler fibronektin, vitronektin, laminin, entaktin/nidogen, tenascin ve trombospondindir. Bu glikoproteinler hücreler ile diğer ekstrasellüler matriks bileşenleri arasındaki etkileşimi sağlarlar³⁷.

Kollagen molekülleri damar duvarının gerilmesine karşı destek sağlarlar ve oluştuktan hemen sonra enzimatik olarak çapraz bağlarla bağlanarak hidrolitik enzimlere karşı dayanıklı hale gelirler. Bu moleküller arası bağlarda bütünlüğün bozulması kollagen matriksin çözülmesine sebep olur. Daha da ötesi, yavaş hidrolitik dönüşüm (turnover) hızı sebebiyle kollagen non-enzimatik glikasyona hassastır. Bu da organizasyonu bozuk ve fonksiyonel olmayan bir dağılıma sahip kollagen miktarının artmasına yol açar. Elastin molekülleri de desmosin ve izodesmosin oluşturmak üzere çapraz bağlarla birbirine bağlanmaktadır. Bu çapraz bağlarda zayıflama elastin bağlarının zayıflamasına ve kalsiyum ve fosfor mineralizasyonuna hassas hale gelmesine sebep olur, böylece arter sertliği artar^{38,39}. Ek olarak, çeşitli serin proteaz ve metalloproteazların aktivasyonu elastin moleküllerini kırar ve parçalar⁴⁰. Elastinin üretiminde ve moleküler onarım mekanizmalarındaki etkilenmeler vasküler elastisitenin kaybına katkıda bulunur⁴¹.

Kollagen gibi uzun ömürlü proteinler arasında geri dönüşümsüz çapraz bağlar oluşmasına yol açan non-enzimatik protein glikasyonu sonucu oluşan ileri glikasyon yıkım

ürünleri (advanced glycation end products-AGEs) de arteriyel sertliğe yol açar⁴². AGE'lerin bağlı olduğu kollagen daha sert ve hidrostatik dönüşüme daha dayanıklıdır. Bu da yapısal olarak uygun olmayan kollagen moleküllerinin birikimine yol açar⁴³. Benzer şekilde, elastin molekülleri de AGE'lere hassastır ve damar duvarının elastik matriksinin azalmasına yol açar⁴⁴. AGE'ler nitrik oksit oluşumunu bozarak ve peroksinitrit gibi oksidan ürünlerin oluşumunu artırarak endotel fonksiyonlarını etkiler⁴⁵. İmmünglobulin reseptör süperfamilyaları aracılığı ile AGE'ler stress sinyallerini ve inflamatuvar yanıtı uyarır, p12 (ras), NF-κB, oksidant radikal, proinflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri ve vasküler adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır⁴⁶. Bu mediatörler damar sertliğini MMP'ler aracılığıyla, düz kas tonusunu arttırmak suretiyle endotel disfonksiyona katkıda bulunarak, endotel akım ilişkili dilatasyonu baskılayarak, vasküler hasarlanmaya yanıtı kötüleştirerek ve aterosklerotik plak oluşumuna öncülük ederek artırılır^{47,48} (Şekil 2). İleri glikasyon yıkım ürünlerinin AGE ligandları ile etkileşimi ile TGF-β yolağından bağımsız olarak da profibrotik yanıt tetiklenebilir⁴⁹.



Şekil 2. Matriks metalloproteinazlar kollagen ve elastin dengesini etkiler ve çeşitli aktivatör ve inhibitörlerle düzenlenirler.

Damar duvarında lipid birikiminin ve aterosklerotik lezyonların gelişiminin tek başına damar sertliğine katkıda bulunup bulunmadığı net değildir. İzole hiperkolesterolemili genç bireylerde arteriyel kompliyans normal ve hatta bazen artmıştır. Yaşla birlikte endotel disfonksiyona yol açması sebebiyle düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol ile arteriyel kompliyans arasında negatif bir ilişki olmaktadır. Ateroskleroz patofizyolojisinde damarın

yeniden yapılanmasını etkileyebilecek, kollagen ve elastin yapısını değiştirebilecek pek çok inflamatuvar, proteaz ve oksidaz ilişkili mekanizma mevcuttur, ancak sertlik ve ateroskleroz arasındaki sebep-sonuç ilişkisi net değildir^{15,50}.

2.1.4.3. Arteriyel Sertlikte Hücresel Bileşenlerin Rolü

Arteriyel sertlik yapısal değişikliklerden olduğu kadar endotel hücre etkileşiminden ve VDKH tonusundan etkilenir. VDKH tonusu hücre gerilmesi ve kalsiyum sinyali aracılığı ile mekanostimlasyon ve anjiyotensin II, endotelin, oksidan stress ve nitrik oksid gibi parakrin mediatörlerden etkilenir. Endotel disfonksiyonu klinik olarak asetilkoline vazodilatasyon yanıtının bozulmuş olduğunun saptanması ile ortaya konur. Bu bozulmanın sebebi NO retiminde bir azalma, nitrik oksid sentaz (NOS) inhibitörlerinde (dimetilarginin) artış veya stres, hormonlar veya AGE'ler sonucu oluşan reaktif oksijen radikallerinde artış olabilir¹⁵.

2.1.4.4. Arteriyel Sertlikte Nöroendokrin Hormonlar ve Tuz

Vasküler sertliği düzenlediği bilinen pek çok hormon mevcuttur. Anjiyotensin II (AII) kollagen oluşumunu uyarır, matriks yeniden yapılanmasını ve vasküler hipertrofiyi tetikler, NO etkilerini baskılar, oksidatif stresi arttırır ve elastin sentezini azaltır⁵¹. Ek olarak AII matrikste sitokinler ve büyüme faktörlerinin oluşumunu uyarır ve inflamatuvar yanıtın artmasına yol açar. Bu değişikliklerin çoğu AII'nin uyardığı NADPH oksidaz ve NOS aracılığıyla olmaktadır⁵². Aldosteron sentezi esas olarak AII'nin anjiyotensin tip I reseptörü üzerine etkisi ile kontrol edilir ve aldosteron VDKH hipertrofisini, fibronektini ve fibrozisi uyarak hipertansiyon ve vasküler sertliğe yol aar⁵³. Aldosteronun etkisi önemli ölçüde endotelin-1'e bağımlıdır. Aldosteron infüzyonu endotelin-1 üretimini arttırır ve bu da damarda vazokonstrktif ve fibrotik etkilere yol aar⁵⁴.

Diyet tuzu yaşla birlikte vasküler sertliği arttırır ve yaşlılarda sodyumdan düşük diyetler arteriyel kompliyansı dzeltmektedir⁵⁵. NaCl'ye yanıt olarak VDKH tonusu artmakta ve VDKH hipertrofisi ve anormal kollagen ve elastin üretimine yol açarak damar media tabakasında kalınlaşmaya yol amaktadır³⁵. Tuz alımı anjiyotensin tip I reseptörleri, NO ve aldosteron sentaz genlerinin genetik polimorfizmleri ile etkileşmektedir. Sodyum ayrıca NOS aktivitesini azaltarak, NOS inhibitörü asimetrik dimetilarginin oluşumunu aktive ederek ve NADPH oksidaz aktivitesini azaltarak NO üretimini azaltmaktadır^{56,57}.

2.1.4.5. Arteriyel Sertlikte Glukoz ve İnsülin

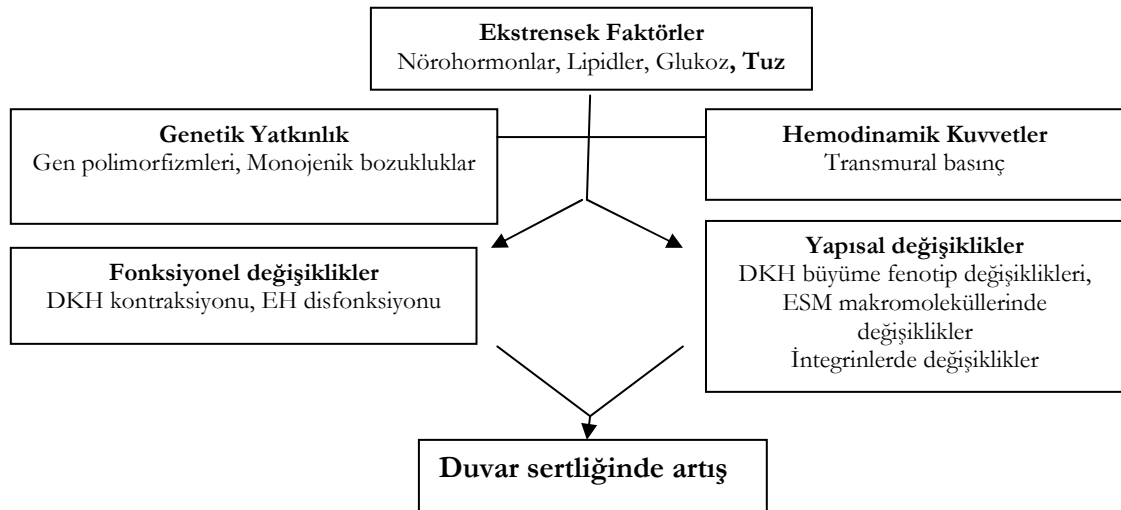
Diyabetes mellitusu ve metabolik sendromu olan hastalarda arteriyel sertlik tüm yaş gruplarında gözlenmektedir. Örneğin metabolik sendromlu çocuklarda artmış arteriyel sertlik ve anormal endotel reaktivitesi çoğunlukla mevcut olmaktadır⁵⁸. Bu durumlarda temel etkenin insülin direnci olduğu düşünülmektedir ve insülin direnci ile santral arteriyel sertliğin doğru orantılı olduğu bilinmektedir⁵⁹. Kronik hiperglisemi ve hiperinsülinemi renin-angiotensin-aldosteron sisteminin lokal aktivitesini ve damar dokusunda angiotensin tip I reseptör sunumunu artırır, damar duvarı hipertrofisine ve fibroze yol açar⁶⁰. Hiperinsülineminin kendisi de proliferatif etkilere sahiptir. İnsülin direnci insülinin akut metabolik etkilerini sağlayan PI3 kinaz bağımlı yolağı bozduğundan büyüme ilişkili mitojen aktive kinaz yolağı göreceli olarak yüksek aktivitede kalır ve hiperinsülineminin proliferatif etkileri artar⁶¹. Bozulmuş glukoz toleransı kollagen ile çapraz bağlar oluşturan proteinlerin (AGE'ler) nonenzimatik glikasyonlarını artırır ve arter duvarının interstisyel dokusunun mekanik özelliklerini değiştirir⁶². Metabolik sendromda damar sertliği diyabetin varlığından çok insülin direncine bağlı oluşan metabolik ve hormonal anormalliklere bağlıdır.

2.1.4.6. Arteriyel Sertlikte Genetik Faktörler

Arter duvarının sertliğini belirlemede rol alan pek çok molekülün arter sertliğinde artış ile ilişkili genetik polimorfizmleri tanımlanmıştır. “Framingham Heart Study” popülasyonunda yapılan geniş çaplı bir genom araştırmasında kronik arter NB artışının kalıtım ile orta derecede ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu NB pikindeki artış ile sistolik ve diastolik kan basıncı arasındaki ilişkinin zayıf olması NB artışına yol açan genlerin farklı olduğunu desteklemektedir⁶³. NB ile arteriyel sertlik arasındaki ilişkide yüksek olasılıkla rol oynayan genler 15. kromozomun 122 cM bölgesi, 8. kromozomun 164 cM bölgesi (Aldosteron sentaz genine yakın) ve 7. kromozomun 70 cM bölgesidir. Bu lokasyonlardaki olası genler henüz tanımlanmamıştır ancak kan basıncı özellikleri ile ilişkili genler olmaları beklenmektedir¹⁵. Bununla birlikte angiotensin dönüştürücü enzim (ADE), angiotensin tip I reseptörü, endotelin A ve B reseptörü, kollagen, fibrillin-1 ve IGF-1 gen polimorfizmleri ile arteriyel sertlik değişkenliği arasında bağlantı kurulmuştur¹⁵. Ancak bu konudaki çalışmalar küçük ve seçilmiş popülasyonlarla sınırlıdır ve henüz tüm popülasyona genellenmesi için yeterli değildir.

2.1.4.7. Arteriyel Sertlik ve Arterioskleroz

Arterioskleroz genellikle sistolik hipertansiyonu veya geniş NB olan bireylerde bulunan yaşla ilişkili bir arteriyel sertlik sürecidir. Özellikle adventisya ve media tabakasını ilgilendiren bu süreç, endovasküler tabakada gelişen, endotel disfonksiyonu ve lipid oksidasyonu ile sonuçlanan düşük düzeyli bir endovasküler inflamasyon süreci olan ateroskleroz ile karıştırılmamalıdır. Arterioskleroz sıklıkla ateroskleroz ile birlikte bulunur, ancak tedavileri ve önleme stratejileri birbirinden farklı olduğundan bu iki durum birbirinden ayrılmalıdır. Histolojik olarak arterioskleroz özellikle adventisya ve media tabakasını etkileyen, elastinin yıkımında, kollagen ve matriks birikiminde artış ve DKH hipertrofisi ile karakterize non-inflamatuvar fibrotik bir süreçtir⁴⁰. Vasa vasorum gibi diğer arteriyel bileşenlerdeki değişiklikler de arterioskleroza katkıda bulunabilir, çünkü bu adventisyal damarlardaki tıkanmalar kollagen/elastin oranında artışa ve arteriyel sertliğe yol açar⁶⁴. Hipertansiyon ise ilerleyen yaşlarda aşırı düzeyde basınç yükü (hücresel hipertrofi ve deformasyona yol açan) ve pulsatil akım (sıklık “shear” strese yol açan) yaparak elastisitenin azalmasına ve damar sertliğinin artmasına yol açar²⁹. Sonuçta arteriyel sertlik çeşitli sebeplere bağlı olarak çeşitli mekanizmalarla oluşan bir durumdur (Şekil 3).



Şekil 3. Arteriyel sertliğin mekanizmaları ve sebeplerinin şematik gösterimi. DKH:Düz kas hücreleri, EH:Endotel hücreleri, ESM:ekstrasellüler matriks.

2.1.5. Arteriyel Sertliğin Saptanması

2.1.5.1. Arteriyel Sertliği Saptamada Kullanılan Yöntemlerin Temel Özellikleri

Arteriyel sertliği saptamak için pek çok yöntem kullanılmış olsa da halen en iyi yöntemin hangisi olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Arteriyel sertliği iyi bir şekilde değerlendirebilmek ve önerilen yöntemlerin avantaj ve sınırlamalarını anlayabilmek için arterlerin hemodinamik özelliklerini iyi bilmek gereklidir. Büyük arterlerin mekanik özellikleri oldukça karmaşık, teorik ve teknik açıdan değerlendirilmesi de oldukça zordur. Arterler belirgin şekilde anizotropik, doğrusal olmayan visko-elastik özelliklere sahiptirler ve oldukça güçlü uyum mekanizmaları mevcuttur. Daha da ötesi, arterlerin her bir segmentinin özellikleri diğerlerinden farklıdır ve bir segmentin özelliklerini tüm arter sistemine genellemek mümkün değildir⁶⁵. Bununla birlikte, Windkessel modeline veya arter dalga yayılımına dayanarak bazı basit parametreler geliştirilmiştir.

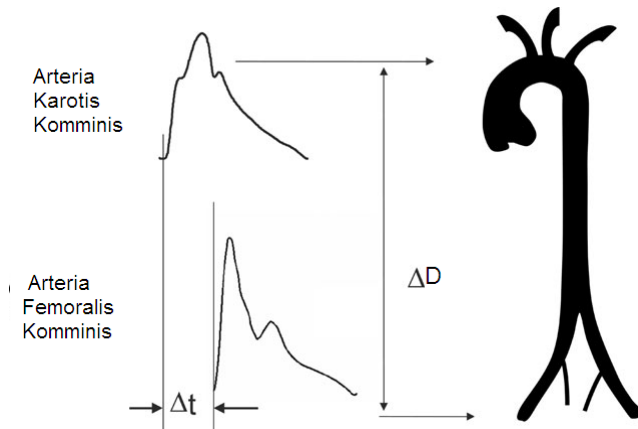
Windkessel modelinde arteriyel sistem bir yangın söndürme sistemi ile karşılaştırılmaktadır: Kalp fonksiyonuna benzeyen aralıklı su basan bir pompa, büyük arterlerin elastik özelliğine benzeyen ve suyun pulsatil basıncını azaltan bir kubbe, iletilen arterlere benzeyen bir hortum ve periferik arteriollere benzeyen bir hortum ağzı^{66,67}. Bu modelde arterlerin “iletilen” ve “tamponlayıcı” özellikleri ayrı yerlerde temsil edilmektedir. Oysa arteriyel sistemin iletilen ve tamponlayıcı özellikleri ayrı ayrı yerlerde değildir, her iki özellik de aort ve büyük dallarının bir özelliğidir. Ek olarak, bu özellikler arteriyel sistemde homojen olarak dağılmamaktadır, tamponlayıcı özellik aorttan periferik doğru gidildikçe azalmaktadır. Bunun dışında, arteriyel sistemde basınç dalga hızı heterojen olduğundan NDH’nı değerlendirmede Windkessel modelinden faydalanmak uygun değildir. Ayrıca sağlam bireylerde periferik gidildikçe “basınç amplifikasyonu” denilen nabız basıncında artış olması, orta boy periferik arterlerin sertliğinin endotel fonksiyonu, sempatik sinir sistemi veya renin-angiotensin sisteminden etkilenen vazomotor tonusa bağlı olması dolayısı ile de arteriyel sertliğin Windkessel modeli ile incelenmesi uygun değildir⁶⁵.

Günümüzde arteriyel sistem için en iyi kabul edilen model dallanma modelidir. Bu modelde, pek çok dallanma noktası ve yaygın elastikiyet özelliği olan bir visko-elastik tüp mevcuttur ve bu tüpte basınç dalgası ileriye doğru yayılabilmekte ve tüpün sonunda yüksek direnç seviyesi nedeniyle bu basınç dalgaları geriye yansiyarak retrograd dalgalar oluşturabilmektedir⁶⁵.

2.1.5.2. Arteriyel Sertliği Saptamada Kullanılan Non-invaziv Yöntemler

Arteriyel sertliği saptamada kullanılan non-invaziv yöntemler üç ana grupta incelenmektedir: 1) NDH ölçümleri, 2) basınca karşı arterin çapı veya alanındaki değişikliğin değerlendirilmesi, 3) arteriyel basınç dalga şeklinin değerlendirilmesi. Sadece dolaşım modelinden esinlenerek hesaplanabilen sistemik arteriyel sertliğin aksine bölgesel ve lokal arteriyel sertlik doğrudan ve non-invaziv olarak ölçülebilmektedir. Aort bölgesel arteriyel sertliğin belirlenmesinde oldukça ilgi çekici bir yerdir, çünkü hem torasik ve abdominal aorta elastik arterlerin tamponlayıcı fonksiyonunun en belirgin olduğu yerdir, hem de aortik NDH pek çok popülasyonda klinik sonuçları öngörmede oldukça güçlü bağımsız bir belirteçtir⁶⁸.

1-) Nabız dalga hızı ölçümleri: Arteriyel sertliğin ölçümünde kullanılan en basit ve güçlü non-invaziv yöntemdir. Bölgesel arteriyel sertlik (birinci ölçüm ve ikinci ölçüm noktaları arası) hakkında bilgi verir. Aort sertliği için en uygun ölçüm karotis-femoral arterler arası NDH ölçümüdür. Bu ölçüm, sağ karotis ve sağ femoral arter ölçüm noktaları arasındaki mesafenin, sağ karotisten alınan basınç, gerilme veya Doppler dalgasının başlama noktası ile sağ femoral arterden alınan dalganın başlama noktası (ayaktan ayağa) arasındaki süreye bölünmesi ile ($NDH = D \text{ (metre)} / \Delta t \text{ (saniye)}$) bulunur (Şekil 4). Bu yöntemde mesafe (D) iki ölçüm noktası arasındaki mesafe olarak hesaplanabileceği gibi, bu mesafeden aort-karotis arasındaki mesafe çıkarılarak veya aort-femoral mesafesinden aort-karotis mesafesi çıkarılarak da hesaplanabilir. İnvaziv yöntemlerle yapılan çalışmalarda her üç yöntem arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır, ancak epidemiyolojik çalışmalar veya metaanalizlerde bu farklılığın önemli olabileceği belirtilmektedir^{65,69}.



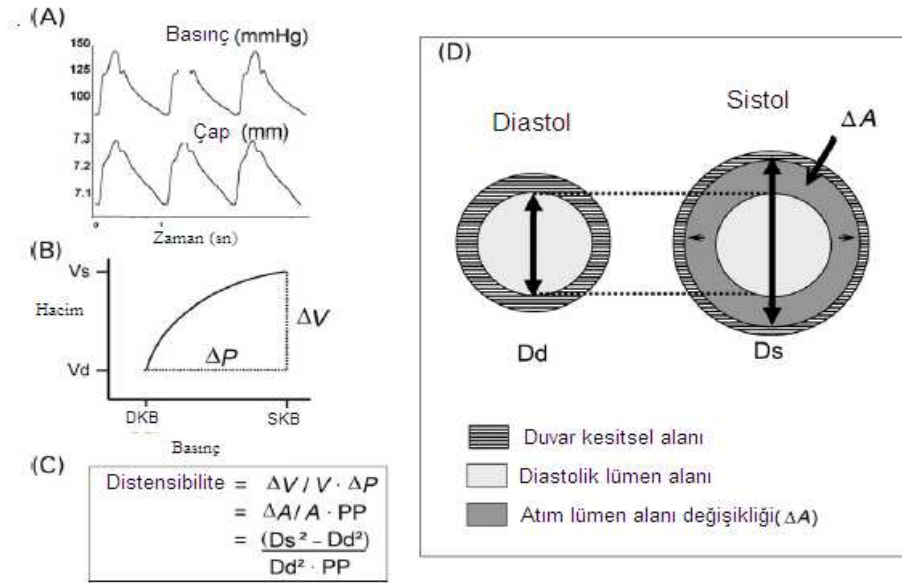
Şekil 4. Karotis-femoral NDH'nın ayaktan ayağa yöntemiyle ölçülmesi.

Geçiş süresi (Δt), kullanılan basınç, gerilme veya Doppler dalgaları iki ayrı noktada eşzamanlı ölçülerek aradaki zaman farkı hesaplanıp belirlenebileceği gibi ayrı zamanlarda EKG eşliğinde ölçülüp her iki dalganın başlangıcı ile R dalgası arasındaki sürelerin farkı alınarak da belirlenebilmektedir. Günümüzde bu hesaplamaları yapabilecek özelleşmiş cihazlar mevcuttur⁶⁵.

Nabız dalga hızı bir çok faktörden etkilenmektedir. Kan basıncı yüksek olduğunda NDH artar. Kalp hızı arttığında da NDH artmaktadır. Ayrıca metabolik sendromlu, obez, diyabetik veya periferik arter hastalığı olan kişilerde femoral nabız dalgası kaydı zorlaşmaktadır. Ek olarak, aortik, iliyak veya femoral arter darlığı varlığında nabız dalgası zayıflamakta ve gecikmektedir⁶⁹. Bu yüzden NDH değerlendirilirken bu durumlar gözönünde bulundurulmalıdır.

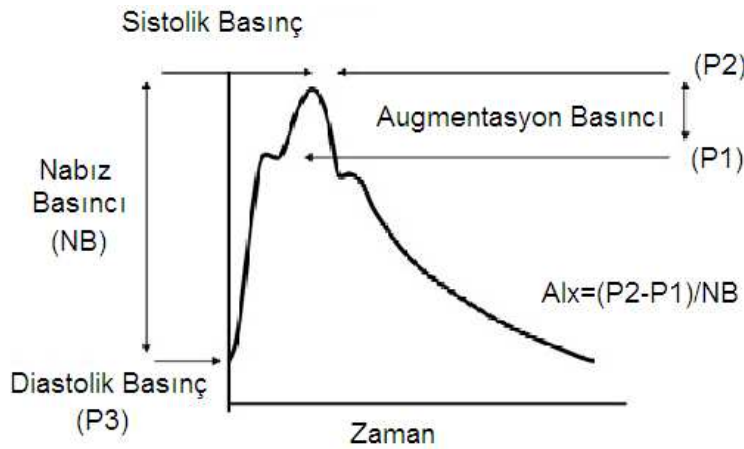
2-) Basınca karşı arterin çapı ve alanındaki değişimler: Belli bir damar kesitinde sistolde ve diastolde oluşan damar çapı ve alanındaki değişimlerin değerlendirilmesi o kesitteki arteriyel sertlik hakkında bilgi verir ve lokal arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde kullanılır. Bu ölçümlerin yapılmasında tüm iki boyutlu vasküler ultrason cihazları kullanılabilir. Derin arterlerin lokal sertliğinin değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntüleme de kullanılabilmektedir⁶⁵. Arteriyel sertliğin lokal olarak ölçülmesinin avantajı herhangi bir dolaşım modeline ihtiyaç duyulmadan doğrudan değerlendirilebilmesidir.

Kan damarlarının elastik özelliklerini belirtmek için ultrason ölçümlerinin kullanıldığı pek çok tanımlama mevcuttur. Aort elastikiyet parametreleri olarak; aortik "strain", beta indeksi, "distensibility" (esneklik, kompliyans) ve Schieken ve ark'larının önerdiği "stiffness" indeksi başta gelmektedir. Aortik strain (%)= (sistolik çap-diyastolik çap) x 100 / diyastolik çap, Aortik strain indeksi= (sistolik basınç / diyastolik basınç) / aortik strain, aortik distensibility (cm². dyn-1)= 2 (aortik strain) / (sistolik basınç-diyastolik basınç) ve Schieken indeksi (kHz/sn)= Maksimal frekans kayması / akselerasyon zamanı formülleri ile hesaplanır^{70,71,72,73}. "Distensibility" sistol ve diastolde arterin kesitsel alanında lokal nabız basıncına bağlı olarak gözlenen değişim şeklinde tanımlanmaktadır⁶⁵ (Şekil 5). Bu parametreler kullanılarak arterlerin elastik özelliklerinin hesaplandığı modüluslardan bir olan "Young's incremental elastic modulus", distensibilite parametrelerine arter intima media kalınlığı faktörünün de katılması ile hesaplanmaktadır. Bir diğeri olan "Peterson's elastic modulus" ise distensibilitenin tersidir ve birim alan değişimi için gerekli basınç değişimini ifade eder⁶⁵. Günümüzde lokal arteriyel sertliği brakial kan basıncı ile ilişkili olarak otomatik şekilde hesaplayan ekotraking sistemler geliştirilmiştir.



Şekil 5. Lokal arteryel distensibilite. (A) KB ve çapta atım değışikliklerinin eşzamanlı kaydı. (B) Basınç-çap eğrisi. (C) Distensibilitenin hesaplanması. (D) Lümen kesitsel alanında atım değışikliğinin (ΔA) şematik gösterimi.

3-) Arteryel basınç dalgası şeklinin değeriendirilmesi: Arteryel basıncın dalgası şekli ventrikül kasılması ile oluşan ileri dalgası ile yansıyan dalgasının bileşiminden oluşur. Elastik damarlarda NDH düşük olduğundan yansıyan dalgası aort köküne diastolde ulaşır. Arter sertliğinin olduğu durumlarda NDH artar ve yansıyan dalgası santral artere daha erken ulaşır, ileri dalgası ile birleşerek sistolik kan basıncında artışa yol açar. Bu durum “augmentasyon indeksi (Alx)” olarak adlandırılır ve birinci ile ikinci sistolik pik (P2-P1) arasındaki farkın nabız basıncına oranı (yüzde olarak) olarak tanımlanır⁷⁴ (Şekil 6).



Şekil 6. Tonometri ile karotis arterinden kaydedilen nabız basıncı dalgası şekli. Geç sistolik pikini (P2) normal eğim (P1) üzerinden yüksekliği augmentasyon basıncını, augmentasyon basıncının nabız basıncına oranı da augmentasyon indeksini (Alx) gösterir (yüzde olarak).

Arter basıncı dalga formu esas olarak santral arterlerden, özellikle çıkan aortadan ölçülmelidir. Non-invaziv yöntem olarak arteriyel tonometri ile karotis koministen veya altındaki kemik dokusunun iyi destek vermesi sebebiyle daha uygun olan radyal arterden basınç dalga formu kaydı yapılmalıdır. Karotis koministen yapılan kayıt yakın olması sebebiyle çıkan aortaya doğrudan uygulanabilir, radyal arterden yapılan kayıt ise transfer fonksiyonu yöntemi ile santral artere uyarlandıktan sonra aort sertliği değerlendirilebilir. Ancak hesaplamalarda kullanılacak olan ve periferik arterlerden elde edilen sistolik kan basıncı ve nabız basıncı değerleri aorttaki değerlere eşit olmadığından periferik ölçüm noktaları nabız dalgası yansıma yerlerine yakın olduğundan en uygun olanı invaziv yöntemle çıkan aortun içinden basınç kaydı yapılarak nabız dalga formunun değerlendirilmesidir^{75,76,77}.

Santral basınç, Alx ve NDH incelemeleri arteriyel sertlik indeksi olarak birbirlerinin alternatifi kabul edilmemelidir. Arteriyel sertliğin doğrudan ölçüm yöntemi olan NDH'nın aksine santral basınç ve Alx indirekt yöntemlerdir, ancak yine de dalga yansıması hakkında yeterli bilgi vermektedirler. Sonuçta, dalga yansımasının aort sertliğine etkisini araştırırken tüm bu parametreler birlikte değerlendirilmelidir⁶⁵.

2.1.6. Aort Sertliğinin Klinik Önemi

Arteriyel sertlik ve dalga yansıması, sistolik basınç ve nabız basıncı artışının en önemli belirleyicileridir ve miyokard infarktüsü oluşumuna önemli katkı sağlarlar. Aortun sertliğinde artış olması sistolik kan basıncını yükselterek, sol ventrikül ardyükünü arttırarak, koroner kan akımını azaltarak ve arteriyel barorefleks duyarlılığını bozarak kardiyovasküler fonksiyon bozukluğuna yol açar¹⁰. Arteriyel sertliğin hipertansiyon olsun yada olmasın sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili olduğu bilinmektedir⁷⁸. Ek olarak aort sertliği varlığı koroner arterlerde lezyon varlığı ile paralel seyretmektedir⁶⁵. Ayrıca arteriyel sertlik pek çok mekanizma ile inme riskini de arttırmaktadır⁶⁵.

Arteriyel sertlik ve dalga yansıması artışı ile ilişkili çeşitli durumlar mevcuttur. Bunlar, (1) Düşük doğum ağırlığı, menstrüel siklus, menapoz durumu, fiziksel aktivite yokluğu gibi fizyolojik durumlar, (2) hipertansiyon, diyabet veya miyokard infarktüsü aile öyküsü gibi genetik zemin ve genetik polimorfizm, (3) obezite, sigara içiciliği, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, bozulmuş glukoz toleransı, metabolik sendrom, tip 1 ve 2 diyabet, hiperhomosisteinemi ve C reaktif protein gibi kardiyovasküler (KV) risk faktörleri, (4) koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetersizliği (KKY) ve fatal inme gibi kardiyovasküler hastalıklar ve (5) kronik böbrek yetersizliği, son dönem böbrek hastalığı (SDBH), romatoid

artrit, sistemik vaskülit ve sistemik lupus eritematosus gibi kardiyovasküler olmayan hastalıklardır⁶⁵.

Aort sertliğinin kardiyovasküler hastalıklar için öngördürücü değeri, brakial nabız basıncı dahil diğer KV risk faktörleri için ayarlama yapıldıktan sonra da oldukça yüksek bulunmuştur ve KV hastalıkları öngörmede diğer risk faktörlerinden daha güçlü olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca Framingham risk skoruna göre ayarlama yapıldıktan sonra bile aort sertliğinin konjestif kalp yetersizliği için güçlü bir öngörücü olduğu saptanmıştır⁷⁹. Bu durum, anlık bakılan kan basıncı, serum lipid ve glukoz değerleri gibi faktörlerin zaman içinde tedavi durumu dahil bir çok duruma göre değişiklik gösterebileceği ve değerlendirildikleri andaki damarların durumunu gerçek olarak yansıtmayabileceği, oysa aort sertliğinin aort damar duvarındaki uzun süreli değişiklikleri yansıttığı, bu yüzden daha iyi bir belirteç olduğu şeklinde açıklanmaktadır⁶⁵.

Arteriyel sertlik ölçümleri içerisinde kardiyovasküler riski öngörme ile en güçlü ilişkili olan ölçüm karotis-femoral NDH (aort sertliğini yansıtır) ölçümüdür. Santral Alx ve nabız basıncı ölçümlerinin de SDBH hastalarında tüm sebeplere bağlı mortaliteyi öngörmede ve koroner arter hastaları ve hipertansif hastalarda kardiyovasküler olayları öngörmede bağımsız öngörücü değeri olduğu bilinmektedir^{80,81,82,83}.

Her ne kadar aort sertliği kardiyovasküler olayları öngörmede oldukça yararlı bilgiler sağlasa da tedavi altında KV olay gelişimindeki azalmanın sertlik ile ilişkisi kesin olarak ortaya konmamıştır. NDH ve/veya NB'ndaki azalmanın klasik kardiyovasküler risk faktörlerindeki düzelmeden bağımsız olarak KV olaylarda azalmaya yol açıp açmadığının kesin olarak belirlenmesi gerekmektedir⁶⁵.

2.2. Hyaluronidaz ve Hyaluronik Asid

2.2.1. Tanım

Hyaluronidaz, yumuşak dokuların ekstrasellüler matriks (ESM) yapısında görev alan ve tekrarlayan disakkarit ünitelerinden oluşan hyaluronik asidi (hyaluronan) yıkan bir enzimdir. Hyaluronik asid (HA) embriyonel gelişimde, ekstrasellüler matriks homeostazında, yara iyileşmesinde, doku yenilenmesinde ve arteriyel sertlikte de görülebilen arteriyel düz kas hücre proliferasyonunda ve migrasyonunda önemli rol oynamaktadır⁸⁴. Dokularda hyaluronidaz enzim aktivitesi artışının da dokulardaki yenilenme ve onarım işlemlerinde, vaskülarizasyon artışında ve tümör hücrelerinin kontrolsüz artışında rol aldığı

düşünülmektedir⁸⁴. Ayrıca plazma hyaluronidaz ölçümü hyaluronik asidin metabolizma ve aktivitesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir⁸⁵.

2.2.2. Hyaluronik Asidin Yapı ve Fonksiyonu

Hyaluronik asid bir ekstrasellüler matriks bileşenidir ve tekrarlayan glukuronik asit ve N-asetil-D-glukozamin disakkarid ünitelerinin değişken olarak β 1-4 ve β 1-3 glikozidik bağlarla bağlandığı zincirlerden oluşan, yüksek ve düşük molekül ağırlıklı formları olan bir glikozaminoglikandır^{86,87}. Plazma membranında hyaluronik asid sentaz enzim grubu tarafından sentezlenir ve hemen ekstrasellüler matrikse salınır⁸⁶. Vücutta hyaluronat olarak tuz formunda bulunur ve deri, umbilikal kord, sinovyal sıvı ve vitröz sıvı dahil pek çok yumuşak bağ dokusunda yüksek konsantrasyonlarda bulunur⁸⁸. HA oldukça hidrofilik bir polimerdir ve su varlığında hacmi yaklaşık 1000 kata kadar artabilmektedir. Bu özelliği dolayısı ile boşluk doldurucu, kaygan ve osmotik tamponlayıcı görevi görür. Ek olarak, poliyonik yapısı sayesinde serbest radikalleri temizleyerek antioksidan etki gösterir⁸⁶.

ESM yapısındaki homeostaz görevlerine ek olarak HA hücre migrasyonu, adezyonu ve metastazında meydana gelen hücreler arası sinyal iletişimde de görev almaktadır. Reseptörlerinden iki tanesi oldukça iyi bilinmektedir: CD44 reseptörü lökositler, fibroblastlar, epitel hücreleri, keratinositler ve bazı endotel hücreleri başta olmak üzere pek çok hücrede bulunur ve hücre adezyonu, migrasyonu, proliferasyonu ve aktivasyonu gibi görevlerde rol alır⁸⁹. RHAMM (Receptor for HA-Mediated Mobility) reseptörü ise büyüme faktörlerine karşı hücresel yanıtı regüle eder ve özellikle hasarlı damar duvarında fibroblast ve düz kas hücrelerinin migrasyonunda görev alır^{84,90}.

Hyaluronik asid yara iyileşmesinde de görev alır. Yara iyileşmesinde başlangıçta oluşan granülasyon dokusu HA'dan oldukça zengindir ve skar oluşumu olmadan yara iyileşmesini sağladığı düşünülmektedir. Ayrıca yaranın iyileşme sürecinde HA'nın kapiller büyümeyi uyardığı ve endotel proliferasyonu, migrasyonu ve tüp oluşumunu başlatarak anjiyogenezi indüklediği saptanmıştır^{86,91}.

Hyaluronik asid esas olarak lenfatik sistem tarafından temizlenir, ancak karaciğer de HA yıkımında görev almaktadır. HA yıkımında görev alan altı hyaluronidaz-benzeri enzim tanımlanmıştır. Bunlardan hyaluronidaz-1 dolaşımda bulunan tek enzimdir ve plazma hyaluronidazı olarak bilinir. Hyaluronidaz-1'in HA yıkımına ek olarak damar duvarında meydana gelen pek çok hücresel olayda bizzat rol aldığı da bilinmektedir⁸⁵.

2.2.3. Hyaluronik Asid ve Hyaluronidazın Vasküler Etkileri ve Klinik Önemi

Hyaluronik asidin konsantrasyonu ve dağılımı gibi faktörler pek çok patolojik durumun gelişiminde rol oynamaktadır ve bu yüzden bazı hastalıklar için tanı belirteci olarak kullanılabilmektedir. HA'nın artmış serum konsantrasyonları romatoid artrit gibi bazı hastalıkların ilerlemesi ile ilişkilidir. HA böbrek ve karaciğer transplantasyonlarının başarısını değerlendirmede de kullanılmıştır. HA'nın yüksek konsantrasyonlarının tümör gelişimi ve metastaz oluşumu ile ilişkili olduğu saptanmıştır ve kanserli hastaların prognozunu belirlemede negatif öngörücü olarak kullanılabilmektedir. HA'nın pek çok hastalıkta ve cerrahi uygulamada tedavi seçeneklerinden biri olarak klinik kullanımı da mevcuttur. Ayrıca HA'nın özelliklerinde değişiklikler olmasının ateroskleroz ve restenoz gibi vasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu da bilinmektedir⁸⁶.

Hyaluronik asid, vasküler endotel hücreleri saran dinamik bir yapı olan endotelyal glikokaliksin temel bileşenlerindendir. Endotel glikokaliks, vasküler permeabilite bariyerinin esas belirleyicisidir. Deneysel modellerde glikokaliks bütünlüğünün kaybının vasküler permeabilite artışı, mononükleer hücre ve trombositlerin endotel yüzeyine adezyonunda artış ve nitrik oksid üretiminde azalma gibi pro-aterojenik olaylar olarak bilinen bir dizi vasküler değişikliğe yol açtığı gösterilmiştir. Hyaluronik asidden zengin glikokaliksin hyaluronidaz enzimi ile zayıflatılması sonucunda pro-aterojenik olayların ve prekapiller ödemin olduğu saptanmıştır^{92,93}. Glikokaliksin onarımı ile bu süreçler tersine dönebilmektedir⁹³. Ayrıca diyabetik hastalarda mikrovasküler hastalık varlığının endotel glikokaliks hasarı varlığı ve artmış plazma hyaluronidaz seviyeleri ve buna bağlı olarak hyaluronik asid sentez ve serum düzeyinde artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır⁹⁴. Ek olarak, artmış hyaluronidaz aktivitesinin karotis tunika intima-media kalınlığında artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur⁹⁵.

Hyaluronik asid, endotel glikokaliksine olan etkilerinin yanı sıra damar hücreleri üzerinde de önemli etkilere sahiptir. Vasküler yapı içerisinde HA hem düz kas hücreleri hem de endotel hücreleri tarafından sentez edilir. HA'nın vasküler yapıdaki miktarının azalması kadar artması da hasarlayıcı etkiye sahiptir^{84,85,88}. Damar hasarlanması sonucu neointima oluşumu aşamasında HA birikimi meydana gelir ve sonrasında tunika mediadaki vasküler düz kas hücrelerinin (VDKH) proliferasyonu ve neointimaya migrasyonu gerçekleşir. VDKH'lerin bu proliferasyon ve migrasyonunda HA ve CD44 reseptörü önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda aşırı HA üreten transjenik sıçanlarda damar hasarlanması sonrası kontrol grubuna göre daha ciddi aterosklerotik lezyonlar olduğu gözlenmiştir⁹⁶. Dahası, CD44 reseptörü üretimi hasarlandırılan transjenik sıçanlarda ise kontrol grubuna göre

VDKH migrasyonunun daha yavaş ve aterosklerotik lezyonların daha hafif olduğu saptanmıştır⁹⁷. HA ayrıca aterosklerotik lezyonlarda inflamatuvar reaksiyonun bir parçası olarak CD44 reseptörleri aracılığı ile monosit ve lenfosit gibi inflamatuvar hücrelerin migrasyonunu da kolaylaştırmaktadır⁸⁸.

Hyaluronik asidin bir diğer etkisi de ekstrasellüler matriks içerisinde kollagen metabolizmasını etkileyerek vasküler sertliğe yol açmasıdır. Aşırı HA üretiminin olduğu transjenik sıçanlarda yapılan çalışmalarda HA'nın aort tunica media tabakasında birikiminin aort gerilimini ve mekanik sertliği arttırdığı saptanmıştır⁹⁶. HA'nın su tutucu özelliği sayesinde yaklaşık bin kata kadar genleşebildiği, yara iyileşmesinde öncelikle HA birikiminin olduğu ve iyileşme sürecinde kollagen sentezini sağlayarak yerini kollagen yapıya bıraktığı bilinmektedir ve gerilime maruz kalan dokularda hyaluronik asidin RHAMM reseptörünün inhibisyonunun kollagen üretiminde azalmaya yol açtığı saptanmıştır^{86,91,98,99}. HA'nın elastin metabolizması üzerine doğrudan bir etkisi ise henüz ortaya konmamıştır⁹⁶.

Sonuç olarak, normal koşullar altında HA yapım ve yıkımı bir denge halinde kontrol edilmektedir ve bu denge bozulduğunda vasküler bozuklukların oluşabildiği düşünülmektedir¹⁰⁰.

2.3. Nitrik Oksid

2.3.1. Tanım

Nitrik oksid (NO) pek çok fizyolojik ve patolojik süreçte rol alan önemli bir mesajcı moleküldür. Önceleri endotel kaynaklı gevşeme faktörü olarak tanımlanmış, daha sonraları ise damar tonusunu ayarlamının yanında konak savunması ve immün sistemin düzenlenmesinde, hücrelerin iskemik hasardan korunmasında, sinir sistemi gelişimi ve nöronal iletide önemli görevler üstlendiği anlaşılmıştır. Bununla birlikte aşırı NO salınımı doğrudan doku toksisitesine yol açabilmekte ve septik şoktaki vasküler kollapsa katkıda bulunabilmektedir. Kronik salınımı ise juvenil diyabet, multipl skleroz, artrit ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar durumlar ve çeşitli karsinomlar ile ilişkili olarak bulunmuştur^{101,102}.

2.3.2. Nitrik Oksidin Sentezi ve Fonksiyonu

Nitrik oksid, L-arginin aminoasidinden NOS enzimi ile sentezlenir. NOS'un iki endotelyal formu vardır: konstitütif NOS (cNOS; tip 3) ve indüklenebilir NOS (iNOS; tip 2).

NOS'un ko-faktörleri oksijen, NADPH, tetrahidrobiopterin ve flavin adenin dinükleotiddir. Endotelyal NOS'a ek olarak beyinde ve periferik sinir sisteminde transmitter olarak görev alan NO'yu sentezleyen nöral NOS (nNOS; tip 1) mevcuttur¹⁰³.

Normal koşullarda kan damarlarında endotel kaynaklı NO sürekli olarak cNOS tarafından sentezlenir. cNOS'in aktivitesi kalsiyum ve kalmodulin bağımlıdır. cNOS stimülasyonuna yol açan iki farklı yolak vardır. Birincisinde, damar endoteli üzerinde kan akımı tarafından oluşturulan "shear" stresi kalsiyum salınımına ve sonrasında cNOS stimülasyonuna yol açar (akım bağımlı NO oluşumu). İkincisinde ise, çeşitli bileşiklerin (asetilkolin, bradikinin, substance-P, adenosin ve diğer vazodilatör bileşikler) endotel reseptörlerine bağlanması sonucunda kalsiyum salınımı ve sonrasında NO üretimi oluşur (reseptör bağımlı NO oluşumu)¹⁰³.

iNOS tarafından NO sentezi ise kalsiyumdan bağımsızdır. Normal koşullar altında iNOS aktivitesi oldukça azdır. iNOS aktivitesi inflamasyon esnasında bakteriyel endotoksinler (lipopolisakaritler gibi) ve sitokinler (tümör nekroz faktör ve interleükinler gibi) tarafından uyarılır. İnflamasyon esnasında iNOS tarafından üretilen NO miktarı cNOS tarafından üretilenin bin katından fazla olabilir¹⁰³.

Nitrik oksid hedef hücrede etkisini hücre membranını geçerek demir ve/veya sülfür içeren proteinlere bağlanarak göstermektedir¹⁰⁴. NO özellikle nöronlar ve damar düz kas hücrelerinde bulunan guanilat siklazı aktive eder. Guanilat siklaz ise GTP'den ikincil haberci olan siklik GMP (cGMP) oluşumunu artırır. cGMP uyardığı hücrelerde hücre içindeki mekanizmaları düzenler. Böylece damar düz kaslarının gevşemesini sağlayarak kan akışı ve basıncının ayarlanmasına yardım eder ve nöronlarda sinapstan uyarı geçişini düzenler^{104,105}.

Nitrik oksidin damar düz kas tonusunu ve kan basıncını ayarlamada pek çok fonksiyonu vardır. NO trombositler tarafından da sentez edilebilmekte ve trombosit adezyonunu ve agregasyonunu engelleyerek trombosit aktivasyonunun kontrolüne katkıda bulunmaktadır¹⁰⁶. NO lökosit aktivasyonunu engelleyerek damar duvarına adezyonunu engeller¹⁰⁷. NO merkezi sinir sisteminde hafıza oluşumu, denge, uyarı geçişi ve koku alma gibi bir çok fonksiyonu destekleyen bir nörotransmitterdir¹⁰⁸. Periferik sinir sisteminde ise noradrenerjik ve kolinerjik sinirleri etkileyerek vazodilatasyon, solunum, genitoüriner ve mide-barsak fonksiyonunun düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır¹⁰⁹.

2.3.3. Nitrik Oksidin Arteriyel Sertlikteki Rolü

Arteriyel sertliği belirleyen önemli faktörlerden biri damar duvarındaki düz kas hücrelerinin vazokonstrüktör tonusudur. Nitrik oksid üretilebilirliği düz kas hücrelerinin tonusunu belirleyen en potent düzenleyicilerden biridir¹⁰. Yapılan deneysel çalışmalarda NO sentaz inhibisyonunun arteriyel sertlikte artışa yol açtığı ve NO'nun aort sertliğini ortalama arteriyel basınç değişimlerinden bağımsız olarak etkilediği saptanmıştır^{10,110}. NO vasküler tonusu sadece düz kas hücreleri üzerine olan doğrudan etkisiyle değil, aynı zamanda endotelin-1 ve angiotensin II gibi vazokonstrüktör moleküllerin etkilerini dengeleyerek de kontrol etmektedir¹¹¹.

Nitrik oksidin bir başka özelliği de kollagen oluşumunu etkilemesidir. NO her ne kadar yara iyileşmelerinde, reepitelizasyonlarda ve ince barsak lamina propria fibroblastlarında kollagen sentezini uyarıcı etkiye sahip olsa da arterioller, vasküler düz kas hücreleri ve plevral mezotel hücrelerinde kollagen sentezini inhibe edici etki göstermektedir¹¹². Ek olarak NO aterosklerotik plaklarda da düz kas hücre migrasyonunu ve kollagen sentezini azaltıcı etkiye sahiptir^{112,113,114}. Bununla birlikte NO yıkım ürünü olan peroksinitritin proaterojenik olduğu ve kollagen sentezini ve aort sertliğini artırıcı etkiye sahip olduğu bilinmektedir^{15,115}.

2.3.4. Nitrik Oksid Salınımında Hyaluronik Asidin Rolü

Endotel fonksiyonlarının arterdeki kan akım oranı veya duvar shear stresi (DSS) ile kontrol edildiği bilinmektedir^{11,103}. Pek çok çalışmada nitrik oksid salgılamada glikokaliks bileşenlerinin önemli olduğu ortaya konmuştur^{116,117}. DSS hücre içi ve sitoskeletal bileşenlerle etkileşim halinde olan glikokalikste hyaluronik asitte deformasyona yol açmakta ve sitozolik endotelial NO sentaz yolağını aktive etmektedir. Glikokaliks tabakası hasarlandığında ise akıma bağlı vazodilatasyon ve NO üretimi bozulmaktadır¹¹⁸. Sonuçta HA duvar shear stresine bağlı endotel kaynaklı NO üretiminde önemli bir role sahiptir. Ek olarak, reaktif oksijen radikallerini temizleyen ekstrasellüler süperoksit dismutazın hyaluronik aside yüksek affinite ile bağlandığı ve hyaluronik asit yokluğunda damarlar için zararlı olan akıma bağlı reaktif oksijen ürünlerinin üretiminde artış olduğu saptanmıştır¹¹⁸.

Diyabet ilişkili hiperglisemi ve hipertansiyon gibi pek çok yüksek oksidatif stres durumlarında NO'nun süperoksitlerle deaktivasyonuna ek olarak glikokaliks hasarı da olmaktadır ve NO üretimi ile birlikte akıma bağlı vazodilatasyon bozulmaktadır. Ek olarak,

deneyisel çalışmalarda diyabete bağlı glikokaliks hasarlanmalarına hyaluronidaz aktivitesinde artışın eşlik ettiği ortaya konmuřtur¹¹⁹. Bunun da yüksek oksidatif stres durumlarında endotel disfonksiyonuna yol açan mekanizmaların bir parçası olduğu dřnlmektedir¹¹⁹.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran hastalardan bilinen tip 2 DM ve sistemik HT tanısı olan ve en az bir yıldır oral hipoglisemik ajan ve/veya insülin tedavisi ve antihipertansif ajan kullanan 40-65 yaş arası hastalar alındı. Çalışmadan dışlanma kriterleri ise şöyle idi: Sistolik arter basıncı >140, diastolik arter basıncı >90, kalp hızı >100/dak veya <60/dak, serum hyaluronidaz ve NO düzeyini etkileyebilecek ilaç kullanımı, alkol kullanımı, bilinen periferik arter ve koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği ve kalp kapak hastalığı, herhangi bir sistemik veya kardiyak inflamasyon bulgusu olması, yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon, eşlik eden renal, hepatik ve kanser hastalığı, büyük cerrahi girişim ve travma öyküsü, gebelik ve yetersiz ekokardiyografik görüntü.

Hastaların aort elastikiyet parametreleri ölçümleri Kardiyoloji Anabilim Dalı Ekokardiyografi Laboratuvarı'nda Vivid 5 ekokardiyografi cihazı ile ve 2,5-3,5 mHz prob kullanılarak yapıldı. Çıkan aorta ekokardiyografide uzun aks görüntüsünde değerlendirildi ve aort kapağının 3 cm üstünde M-mod kesimi yapılarak ölçümler alındı. Sistolik aort çapı (SAÇ) aortun maksimum sistolik hareketinin olduğu yerde, diastolik aort çapı (DAÇ) eşzamanlı yapılan elektrokardiyografi kaydında ORS kompleksinin zirve yaptığı yerde ölçüldü. Hemen ardından hastalarda sistolik ve diastolik arter basıncı ölçümleri yapıldı ve aortik elastisite şu formüllere göre hesaplandı: Aortik strain (AS)= [(SAÇ-DAÇ)/DAÇ], aortik strain indeksi= (sistolik basınç / diastolik basınç) / aortik strain ve aortik distensibilite = 2 x AS / (sistolik kan basıncı – diastolik kan basıncı). Hyaluronidaz ve NO ölçümleri için kan örnekleme aynı gün sabah 12 saatlik açlıktan sonra alındı ve pıhtılaştıktan sonra santrifüj ile hücresel elemanları ayrılarak serum analiz tarihine kadar -70°C'de saklandı. Serum hyaluronidaz düzeyi ticari olarak satılan kitlerde ELİZA yöntemiyle, serum NO düzeyleri ticari olarak satılan kitlerde enzimatik reaksiyon yöntemiyle bakıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 14.0 programı ile yapıldı. Tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gruplar arası verilerin karşılaştırılmasında ANOVA testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 35 erkek 66 kadın olmak üzere toplam 101 hasta alındı. Sadece DM tanısı olan hasta sayısı 21 (5 erkek ve 16 kadın), sadece HT tanısı olan hasta sayısı 30 (14 erkek ve 16 kadın) ve DM ve HT tanılarının her ikisinin olduğu hasta sayısı 50 (16 erkek 34 kadın) idi (Tablo 1).

Tablo 1: Çalışmaya katılan tüm hastaların özellikleri.

	Tüm hastalar <i>n</i> =101
Yaş (yıl)	56.77±6.78
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	35/66
Sigara içiciliği	33
Sistolik TA (mm/Hg)	132.16±7.58
Diastolik TA (mm/Hg)	80.10±5.56
Nabız Basıncı (mm/Hg)	52.05±7.85
Kalp hızı (atım/dak)	87.95±5.18
VKİ	31.57±2.84
Total kolesterol (mg/dl)	203.73±27.32
LDL kolesterol (mg/dl)	117.00±13.34
HDL kolesterol (mg/dl)	40.42±3.40
Trigliserid (mg/dl)	232.82±56.82
Aortik strain	7.85±5.35
Aortik strain indeksi	3.50±2.34
Aort distensibilitesi	8.04±5.14
Hyaluronidaz düzeyi (mU/L)	3216.26±752.83
NO düzeyi (µM/L)	42.45±10.08

VKİ: Vücut kütle indeksi

TA: Arteriyel tansiyon

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein

Hasta altgrupları arasında yaş, cinsiyet, sigara içiciliği, diastolik kan basıncı, nabız basıncı, kalp hızı, vücut kütle indeksi, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 2). HT olan hastalarda olmayanlara göre sistolik kan basıncı ve nabız basıncı değerleri anlamlı derecede yüksek bulundu (p değeri sırasıyla <0.001 ve 0.015, Tablo 3).

Tablo 2: Çalışmaya katılan hastaların altgruplara göre özellikleri.

	Sadece DM olanlar <i>n</i> =21	Sadece HT olanlar <i>n</i> = 30	DM ve HT olanlar <i>n</i> = 50	P değeri
Yaş (yıl)	54.71±7.96	56.47±7.15	57.82±5.88	0.204
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	5/16	14/16	16/34	0.206
Sigara içiciliği	6	11	16	0.823
Sistolik TA (mm/Hg)	126.95±7.17	132.07±8.87	134.4±5.75	0.001
Diastolik TA (mm/Hg)	78.57±3.94	80.80±6.32	80.32±5.63	0.346
Nabız Basıncı (mm/Hg)	48.38±7.88	51.27±8.56	54.08±6.85	0.015
Kalp hızı (atım/dak)	79.19±6.59	78.37±5.05	79.20±4.64	0.766
VKİ	31.76±3.14	31.80±2.86	31.36±2.75	0.758
Total kolesterol (mg/dl)	210.38±29.17	200.50±25.05	202.88±27.90	0.429
LDL kolesterol (mg/dl)	120.52±13.67	115.37±12.32	116.50±13.38	0.374
HDL kolesterol (mg/dl)	41.42±3.76	40.03±3.09	40.23±3.42	0.309
Trigliserid (mg/dl)	238.02±59.76	233.07±63.43	230.49±52.28	0.880
Hyaluronidaz düzeyi (mU/L)	3268.34±498.28	3158.56±548.47	3098.57±615.44	0.365
NO düzeyi (µM/L)	39.21±6.61	41.55±6.31	42.52±10.08	0.437

Tablo 3: Çalışmaya katılan hastaların hipertansiyon durumuna göre TA değerleri.

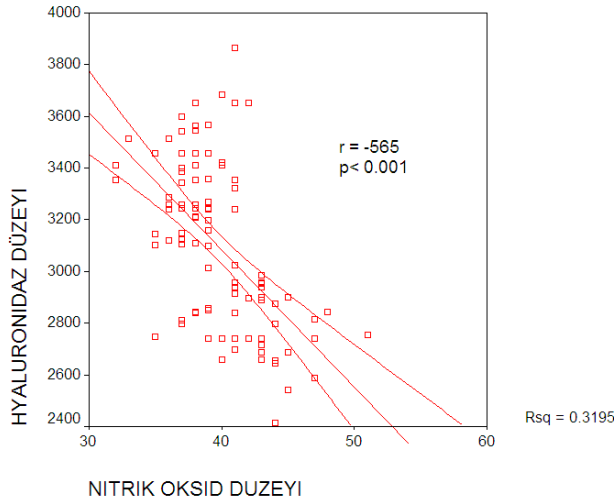
	HT olanlar	HT olmayanlar	P
Sistolik TA (mm/Hg)	133.52±7.12	126.95±7.17	< 0.001
Diastolik TA (mm/Hg)	80.50±5.86	78.57±3.94	0.158
Nabız Basıncı (mm/Hg)	53.02±7.60	48.38±7.88	0.015

Çalışmaya katılan tüm hastalarda serum hyaluronidaz düzeyleri ile aort elastikiyet parametrelerinden olan aort sertliği, aort sertliği indeksi ve aort distensibilitesi arasında anlamlı ilişki saptandı (p değerleri sırası ile <0.001, <0.001 ve <0.001, Tablo 4). Tüm hastalarda serum NO düzeyleri ile aort elastikiyet parametrelerinden olan aort sertliği, aort sertliği indeksi ve aort distensibilitesi arasında anlamlı ilişki saptandı (p değerleri sırası ile <0.001, <0.001 ve 0.002, Tablo 4).

Tablo 4: Çalışmaya katılan tüm hastalarda aort elastikiyet parametrelerinin serum hyaluronidaz ve NO düzeyleri ile ilişkisi.

	Hyaluronidaz düzeyi		NO düzeyi	
	r	p	r	p
Aortik strain	-0,544	<0,001	0,351	<0,001
Aortik strain indeksi	0,537	<0,001	-0,420	<0,001
Aort distensibilitesi	-0,484	<0,001	0,298	0,002

Çalışmaya katılan tüm hastalarda serum hyaluronidaz düzeyi ile serum NO düzeyi arasında anlamlı zıt ilişki bulundu (p<0.001, Şekil 7).



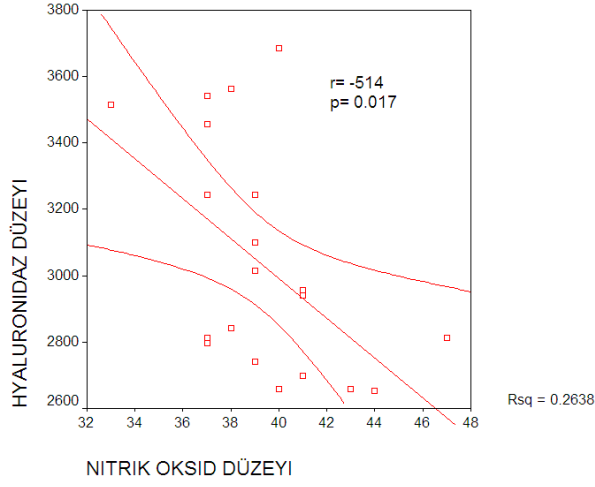
Şekil 7: Çalışmaya katılan tüm hastalarda serum hyaluronidaz düzeyleri ile serum NO düzeyleri arasındaki ilişki.

Serum hyaluronidaz ve NO düzeyleri ile aort elastikiyet parametreleri arasındaki ilişki hasta altgruplarında incelendiğinde, sadece DM olan grupta hyaluronidaz ve NO düzeyleri ile aort elastikiyet parametrelerinin tümü arasında anlamlı bir ilişki mevcut iken sadece HT olan grupta NO düzeyi ile aort distensibilitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p değeri 0.250, Tablo 5). DM ve HT olan grupta ise hyaluronidaz ve NO düzeyleri ile tüm aort elastikiyet parametreleri arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo 5).

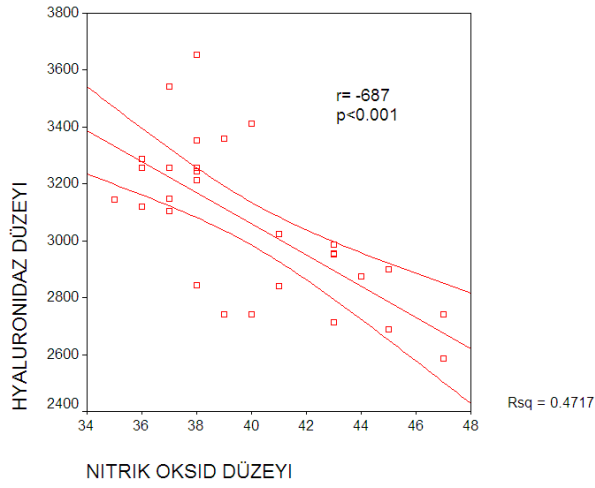
Tablo 5: Çalışmaya katılan hasta altgruplarında aort elastikiyet parametrelerinin serum hyaluronidaz ve NO düzeyleri ile ilişkisi.

		Hyaluronidaz düzeyi		NO düzeyi	
		r	p	r	p
Sadece DM olanlar	Aortik strain	-0,703	<0,001	0,647	0,002
	Aortik strain indeksi	0,750	<0,001	-0,525	0,014
	Aort distensibilitesi	-0,650	0,001	0,640	0,002
Sadece HT olanlar	Aortik strain	-0,426	0,019	0,309	0,096
	Aortik strain indeksi	0,497	0,005	-0,442	0,014
	Aort distensibilitesi	-0,362	0,049	0,217	0,250
DM ve HT olanlar	Aortik strain	-0,572	<0,001	0,379	0,007
	Aortik strain indeksi	0,480	<0,001	-0,400	0,004
	Aort distensibilitesi	-0,482	<0,001	0,296	0,037

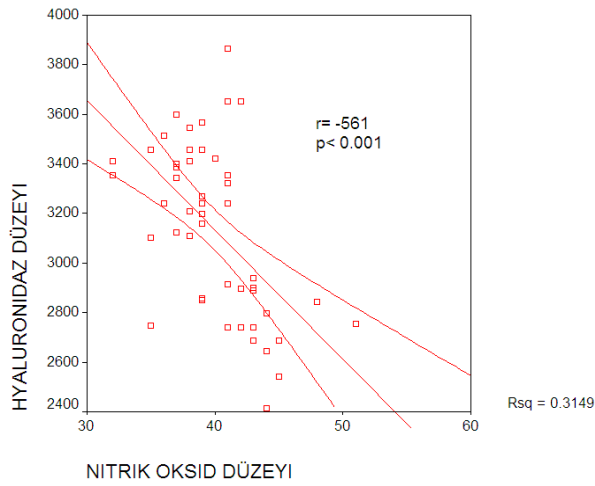
Çalışmaya katılan tüm hasta altgruplarında serum hyaluronidaz düzeyi ile serum NO düzeyi arasında anlamlı zıt ilişki saptandı ($p<0.001$, Şekil 7).



Şekil 8: Sadece DM olan altgrupta serum hyaluronidaz düzeyleri ile serum NO düzeyleri arasındaki ilişki.



Şekil 9: Sadece HT olan altgrupta serum hyaluronidaz düzeyleri ile serum NO düzeyleri arasındaki ilişki.



Şekil 10: DM ve HT olan altgrupta serum hyaluronidaz düzeyleri ile serum NO düzeyleri arasındaki ilişki.

5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskini öngören faktörlerden biri olması nedeniyle arteriyel sertlik ölçümü klinik uygulamada giderek önem kazanmaktadır. Arteriyel sertlik yaşla birlikte artmaktadır ve HT, DM, obezite, metabolik sendrom, hiperkolesterolemi ve C-reaktif protein gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile doğrudan ilişkilidir⁶⁵. Arteriyel sertlik artışı metalloproteinazlar ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi gibi profibrotik belirteçlerin anormal aktivasyonu ile ilişkilidir^{47,51}. Biz bu çalışmada DM ve HT gibi yüksek oksidatif stres durumlarında oluşan aort sertliği ile serum hyaluronidaz düzeyleri arasında belirgin bir ilişki olduğunu saptadık. Bu ilişki, sadece DM'si, sadece HT'si olanlar ve DM ve HT'nin birlikte bulunduğu hastalarda da belirgindi.

Hyaluronik asidin aort sertliğine katkısı değişik durumlarda değişik şekillerde olabilmektedir. Ancak HA'nın yaşla ilişkili aort sertliğindeki rolü net olarak bilinmemektedir. Yaşla birlikte aort duvarındaki medial elastin ağda yırtılmalar meydana gelmekte ve onarım kollagen ile olmaktadır. Bu süreçte mononükleer hücre infiltrasyonu olabilmekte ve matriks metalloproteinazların aktivasyonu ile elastolitik ve kollagenolitik aktivite artabilmektedir. Bunun sonucunda elastik fibrillerin yıkımı aort dilatasyonuna ve kollagen fibrillerin yıkımı aort frajilitesinde artışa sebep olmakta ve aort sertliğinde artış meydana gelmektedir¹²⁰. Damarlarda yaşa bağlı değişiklikler erkeklerde kadınlara göre daha belirgindir¹²¹. Qiu ve ark.ları yaşa bağlı damar değişikliklerini inceleyebilmek için yirmi yıldan fazla yaşayabilen maymunları kullanarak yaptıkları bir çalışmada her iki cinsiyette de aort sertliğindeki artışa paralel olarak aort duvarında kollagen ilişkili glikasyon ürünlerinin arttığını ve tip 1 kollagenin azaldığını saptadılar¹²². Ek olarak yaşlı erkeklerde yaşlı dişilere göre elastinde ve tip 3 kollagendeki azalma ve tip 8 kollagendeki artış belirgin olarak daha fazla bulundu. Bir diğer hayvan çalışmasında da aort sertliğinde yaşa bağlı artışın aort çapında artış, aort duvarında kollagen ve elastin miktarında azalma, elastik lamina delinmelerinde ve AGE'lerde artış ile karakterize olduğu ortaya konmuştur¹²³. İnsan çalışmalarında da yaşa bağlı aort sertliğinde tip 1 kollagen yıkım ürünlerinde artış olduğu saptanmıştır¹²⁴. Her ne kadar Vigetti ve ark.larının yaptıkları bir çalışmada genç aort düz kas hücrelerine (AoDKH) kıyasla yaşlı AoDKH'lerinin belirgin şekilde daha fazla HA sentez edip salgıladıkları ortaya konmuş olsa da yaşla ilişkili aort sertliklerinde düz kas hücrelerinin hem hiperplazisi hem de apoptozisi görülebildiğinden yaşla ilişkili aort sertliği ile aort duvarında HA birikimi arasında kesin bir ilişki kurmak günümüzde zordur^{87,125}. Ek olarak, Vigetti ve ark.larının bu çalışmasında HA birikimine hyaluronidaz aktivitesinde artışın eşlik etmediği saptanmıştır⁸⁷. Bizim

çalışmamızda üst ve alt yaş sınırı konarak yaşa bağlı aort sertliği değişikliklerinin sonuçları etkileme olasılığı azaltıldı.

Diyabetes mellitusa bağlı olarak gelişen aort sertliğinde HA'nın önemli rolü mevcuttur. Diyabetik hastalarda aort sertliği gelişiminde en önemli mekanizmalardan biri AGE oluşumudur. AGE'ler proteinlere geri dönüşümsüz olarak uzun süreli bağlanan ve çözünmeyen protein birikimleri oluşumuna yol açan şeker veya şeker yıkım ürünlerinden oluşan protein modifikasyonlarıdır¹²⁶. AGE'ler tip 1 ve tip 2 diyabette damar duvarlarında bazal membran kalınlaşmasına, vasküler permeabilite ve protrombotik durumların artışına ve kan akımı azalmasına yardımcı olarak mikrovasküler komplikasyonların gelişmesine katkıda bulunur. Tip 2 diyabette ise ek olarak endotel disfonksiyonunu arttırarak, vasküler LDL'yi yükselterek, plak destabilizasyonunu ve neointimal proliferasyonu arttırarak ve hasarlanma sonrası vasküler onarımı bozarak ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur¹²⁶.

İleri glikasyon ürünleri bu katkılarını birkaç yolla gerçekleştirirler. Birincisi, AGE'ler kollagen gibi uzun ömürlü proteinler arasında geri dönüşümsüz çapraz bağlar oluşturan non-enzimatik glikasyona yol açarlar. AGE-bağlı kollagenler hidrolitik dönüşüme daha az duyarlıdır ve daha serttirler. Bunun sonucunda arter duvarında uygun olmayan kollagen birikimi oluşur ve arter sertliği artar¹⁵. Ayrıca Gonzales-Santiago ve ark.ları tip 1 kollagen içinde endotel hücreleri kültüründe yaptıkları bir çalışmada tip 1 kollagen artışının NO sentezini bozduğunu saptamışlardır¹²⁷. Elastin molekülleri de aynı şekilde AGE'lere hassastır ve elastin molekülleri arasında AGE-aracılı çapraz bağların oluşumu arter duvarı matrisinin elastik özelliğini azaltır¹⁵. İkincisi, AGE'ler doğrudan endotel hücreleri üzerine olan etki ile NO sentezini azaltırlar ve peroksinitrit gibi oksidan moleküllerin oluşumunu arttırırlar^{15,45}. Üçüncüsü, AGE'ler immünglobulin süperfamilya reseptörleri aracılığı ile p12(ras), NF-κB, oksidan radikalleri, inflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri ve vasküler adezyon moleküllerinin oluşumunu arttırarak stres sinyalinin ve inflamatuvar yanıtı uyarır¹⁵. Bu mediatörler matriks metalloproteinazları uyararak kollagenolitik ve elastolitik aktivitenin artışına, endotel disfonksiyonu aracılığı ile düz kas hücre tonusunun artışına, vasküler hasara karşı inflamatuvar yanıtın abartılı olmasına, anjiyogenez artışına ve aterosklerotik plak oluşumunun uyarılmasına yol açarak arter sertliğine sebep olurlar¹⁵.

Mikrovasküler komplikasyonların geliştiği tip 1 diyabette damar duvarında glikokaliks tabakasının incelmesi ve serum HA ve hyaluronidaz düzeylerinin arttığı saptanmıştır⁹⁴. Makrovasküler komplikasyonların gelişmiş olduğu tip 2 diyabetik hastaların otopsilerinde aortta aterosklerotik olmayan segmentlerde media tabakasında fibrinojen ve tip

4 kollagen artışına ek olarak aşırı miktarda HA birikimi olduğu saptanmıştır¹²⁸. Aterosklerotik plak oluşumunda da HA'nın fonksiyonu mevcuttur. Aterosklerotik plaklarda aşırı HA birikimi olduğu ve plakların gelişiminde CD44 reseptörleri aracılığı ile düz kas hücrelerinin media tabakasından intima tabakasına migrasyonunda rol aldığı ortaya konmuştur¹²⁹. Biz bu çalışmada serum hyaluronidaz düzeyleri ile aort sertliği arasında belirgin bir ilişki olduğunu ve serum NO düzeylerinin de serum hyaluronidaz düzeyleri ile zıt ilişkili olduğunu saptadık. Mochizuki ve ark.ları yaptıkları bir deneysel çalışmada damar duvarından hyaluronidaz uygulaması ile HA degradasyonu yapıldığında “shear” strese karşı NO salınımının bozulduğunu saptamışlar ve NO salınımında HA'nın önemli olduğunu ortaya koymuşlardır¹¹. DM ve HT gibi oksidatif stres durumlarında shear strese karşı NO salınımının bozulduğu bilinmektedir^{13,14}. Aterosklerotik durumlarda da aterom plaklarında HA birikimi olmaktadır. Kucur ve ark.larının yaptıkları bir çalışmada aterosklerotik koroner arter hastalığı ile serum hyaluronidaz düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır⁸⁵.

Her ne kadar biz de çalışmamızda tip 2 diyabetik hastalarda aort sertliğindeki artışın serum hyaluronidaz düzeyinde artış ve NO düzeyinde azalma ile ilişkili olduğunu saptamış olsak da, daha önceki çalışmalarda tip 2 diyabetik hastaların aortunda hyaluronik asid degradasyonu yerine birikimi olduğu bilindiğinden, diyabetik hastalarımızda serum NO salınımındaki azalmanın HA metabolizması ile ilişkisinden öte media tabakasinda kollagen artışı, AGE birikimi ve endotel disfonksiyonuna bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Damar duvarında HA artışı ile NO salınımının bozulmasının doğrudan ilişkili olabileceğini gösteren herhangi bir çalışma yoktur. Bununla birlikte çalışmamızdaki bu sonuç serum hyaluronidaz düzeylerinde artışın endotel disfonksiyonunun bir belirtici olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Sonuçta bu hastalarda serum hyaluronidaz düzeyindeki artış, aort sertliği gelişiminde rol alan faktörlerden bir tanesi olan HA metabolizmasındaki bozukluk ile ilişkili görünmektedir.

Hipertansiyon ile aort sertliğinin ilişkisi ise daha farklıdır ve birbirine bağımlıdır. HT'de artmış gerilme basıncına bağlı olarak distensibilitede azalma olabileceği gibi değişik sebeplere bağlı olarak aort sertliğindeki artış da HT'ye yol açabilir¹³⁰. HT'ye bağlı gerilme basıncındaki artış arter duvarının kalınlaşmasına ve arter duvarında yapısal değişikliklerin oluşmasına sebep olmaktadır. Bu değişiklikler intima tabakasinda endotel hücre replikasyonunda artışı, media tabakasinda düz kas hücre hipertrofisi ve hiperplazisini ve ekstrasellüler matrikste artışı, adventisya tabakasinda da fibroblastlarda aktivite artışını kapsamaktadır. Bunların sonucunda kollagen sentezinde ve yıkımında artış, elastin liflerde

hasarlanma ve rekonstrüksiyon ve sonuçta aort distensibilitesinde azalma meydana gelir^{131,132}. Her ne kadar hipertansiyonda aortun ekstrasellüler glikokaliks tabakasında artış olduğu bilinmekte ise de sıçanlarda yapılan bir çalışmada hipertansif aortada kondroitin sülfat miktarında artış olduğu, dermatan sülfat ve HA miktarında artış olmadığı saptanmıştır¹³³. Buna karşın domuz aortu düz kas hücrelerinde yapılan deneysel bir çalışmada bu hücrelerin gerilme stresine karşı glikozaminoglikan sentezini %50 civarında arttırdıkları ve bu oranda olmasa da HA sentezinin de anlamlı derecede arttığı saptanmıştır¹³⁴. İnsanlarda HT'ye bağlı aort sertliğinde damar duvarında HA düzeyini belirten bir çalışma mevcut değildir. Biz bu çalışmamızda hipertansiyonu olan hastalarda da serum hyaluronidaz düzeyleri ile aort sertliği arasında belirgin bir ilişki olduğunu ve serum NO düzeylerinin de serum hyaluronidaz düzeyleri ile zıt ilişkili olduğunu saptadık. Süperoksit ve diğer serbest radikallerin oluşumu HT'de endotel hücrelerinden NO salınımının bozulmasının önemli bir sebebidir. Bunun sonucunda vasküler düz kas hücrelerinin tonusu artmakta ve aort sertliğinde artış olmaktadır¹³⁵. Deneysel çalışmalarda süperoksit ve diğer serbest radikallerin HA degradasyonuna yol açtığı ve dolayısıyla HA metabolizmasını bozduğu bilinmektedir¹³⁶. Ek olarak, serbest radikalleri temizleyen süperoksit dismutaz hyaluronik aside yüksek affinite ile bağlanmaktadır ve hyaluronik asit düzeyi azaldığında fonksiyonu bozulmaktadır¹¹⁸. Ancak insan aort damarında serbest radikallerin HA üzerine etkisini gösteren bir çalışma henüz mevcut değildir. Bizim bu çalışmamızın sonucuna göre, hipertansif hastalarda serum hyaluronidaz düzeylerindeki yükselme aort sertliği gelişimindeki faktörlerden biri olan HA metabolizmasındaki bozukluk ile ilişkili görünmektedir.

Sonuç olarak, aort sertliği gelişiminde rol alan mekanizmalardan biri de glikokaliks tabakasını oluşturan bileşenlerden biri olan HA metabolizmasında bozukluk meydana gelmesidir. Bu bozukluğun bir belirteci kabul edilen serum hyaluronidaz düzeylerindeki yükselme DM'ye, HT'ye veya her ikisinin eşzamanlı varlığına bağlı gelişen aort sertliğinin ve endotel disfonksiyonunun bir belirteci olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Tip 2 diyabetes mellitusu ve hipertansiyonu olan hastalarda aort elastikiyet parametreleri olan aortik strain, aortik strain indeks ve aort distensibilitesi (esneklik, kompliyans) ile serum hyaluronidaz düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$ ve $p < 0.001$).
2. Bu ilişki hastalar sadece diyabetes mellitusu olan, sadece hipertansiyonu olan ve her ikisi olan olarak incelendiğinde de mevcuttur.
3. Aort sertliği gelişiminde hyaluronik asid metabolizması bozukluğunun da önemli rol aldığı ve serum hyaluronidaz düzeylerinin aort sertliğinin bir belirteci olabileceği saptandı.
4. Aort sertliği parametrelerindeki artışa serum hyaluronidaz düzeylerinde artış eşlik ederken serum nitrik oksid düzeylerinde anlamlı azalmanın eşlik ettiği saptandı ($p < 0.001$). Serum hyaluronidaz düzeylerinin endotel disfonksiyonunun bir belirteci olabileceği düşünüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Nichols W, O'Rourke MF: McDonald's Blood Flow in Arteries. London, Arnold, 1998.
2. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, et al: Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation* 1985; 71: 202–210.
3. Sugawara J, Otsuki T, Maeda S, et al: Effect of arterial lumen enlargement on carotid arterial compliance in normotensive postmenopausal women. *Hypertens Res* 2005; 28:323–329
4. Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR: Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation* 2000; 102: 1270–1275.
5. Safar ME, London GM, The Clinical Committee of Arterial Structure and Function, Working Group on Vascular Structure and Function of the European Society of Hypertension: Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 1527–1535.
6. Rowe JW: Clinical consequences of age-related impairments in vascular compliance. *Am J Cardiol* 1987; 60:68G–71G.
7. Monahan KD, Tanaka H, Dinunno FA, Seals DR: Central arterial compliance is associated with age- and habitual exercise-related differences in cardiovagal baroreflex sensitivity. *Circulation* 2001; 104: 1627–1632.
8. Fitch RM, Vergona R, Sullivan ME, Wang YX: Nitric oxide synthase inhibition increases aortic stiffness measured by pulse wave velocity in rats. *Cardiovasc Res* 2001;51: 351–358.
9. Wilkinson IB, Qasem A, McEniery CM, Webb DJ, Avolio AP, Cockcroft JR: Nitric oxide regulates local arterial distensibility *in vivo*. *Circulation* 2002; 105: 213–217.
10. Sugawara J, Komine H, Hayashi K, Effect of systemic nitric oxide synthase inhibition on arterial stiffness in humans. *Hypertens Res*. 2007 May;30(5):411-5
11. Mochizuki S, Vink H, Hiramatsu O, Kajita T, Shigeto F, Spaan JAE, et al. Role of hyaluronic acid glycosaminoglycans in shear-induced endothelium-derived nitric oxide release. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285:H722–6.
12. Vink H, Constantinescu AA, and Spaan JAE. Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer: implications for platelet-endothelial cell adhesion. *Circulation* 101: 1500–1502, 2000.
13. Dakak N, Husain S, Mulcahy D, Andrews NP, Panza JA, Wacławski M, Schenke W, and Quyyumi AA. Contribution of nitric oxide to reactive hyperemia: impact of endothelial dysfunction. *Hypertension* 32: 9–15, 1998.
14. Tsunekawa T, Hayashi T, Kano H, Sumi D, Matsui-Hirai H, Thakur NK, Egashira K, and Iguchi A. Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, improves

endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation* 104: 376–379, 2001.

15. Susan J. Ziemann, Vojtech Melenovsky and David A. Kass. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005;25:932-943.

16. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, and Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA*. 1999;281:634–639.

17. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip FP, Kannel WB, and Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001;103:1245–1249.

18. Mitchell GF, Pfeffer MA, Braunwald E, Rouleau J-L, Bernstein V, Geltman EM, and Flaker GC. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation*. 1997;96:4254–4260. 97.

19. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999;99:2434 –2439.

20. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moiseyev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998;352:1347–1351.

21. Caro CG, Pedley TJ, Schroter RC, Seed WA: The Mechanics of the Circulation. New York, Oxford University Press, 1978, pp 243-349

22. Nichols WW, O'Rourke M: McDonald's Blood Flow in Arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles, ed 4. London, Arnold, 1998, pp 54-401.

23. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H: Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-2869.

24. Glagov S: Hemodynamic risk factors: mechanical stress, mural architecture, medial nutrition and vulnerability of arteries to atherosclerosis; in Wissler RW, Geer JC (eds): The Pathogenesis of Atherosclerosis. Baltimore, Williams & Wilkins, 1972, pp 164-199.

25. Reiser K, McCormick RJ, Rucker RB: Enzymatic and nonenzymatic cross-linking of collagen and elastin. *FASEB J* 1992;6:2439-2449.

26. Li DY, Brooke B, Davis EC, Mecham RP, Sorensen LK, Boak BB, Eichwald E, Keating MT: Elastin is an essential determinant of arterial morphogenesis. *Nature* 1998;393:276-280.

27. Ko YS, Coppen SR, Dupont E, Rothery S, Severs NJ: Regional differentiation of desmin, connexin43, and connexin45 expression patterns in rat aortic smooth muscle. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:355-364

28. Hamet P: Proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995;4:1-7
29. M. E. Safar, E. D. Frohlich. Atherosclerosis, Large Arteries and Cardiovascular Risk. 2007.
30. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res*. 2002;90: 251–262.
31. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb*. 1993;13:90 –97.
32. 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.
33. 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.
34. Fleischmayer R, Perlsh JS, Burgeson RE, Shaikh-Bahai F: Type I and type III collagen interactions during fibrillogenesis. *Ann NY Acad Sci* 1990;580:161-175.
35. Safar ME, Thuilliez C, Richard V, Benetos A: Pressure independent contribution of sodium to large artery structure and function in hypertension. *Cardiovasc Res* 2000;46:269-276
36. Bode W, Maskos K: Structural basis of matrix metalloproteinases and their physiological inhibitors, the tissue inhibitors of metalloproteinases. *Biol Chem* 2003;384:863-872.
37. Labart-Robert J: Cell-matrix interactions, alterations with aging, involvement in angiogenesis. *Pathol Biol* 1998;46:527-533.
38. Spina M, Garbin G. Age-related chemical changes in human elastins from non-atherosclerotic areas of thoracic aorta. *Atherosclerosis*. 1976;24:267–279.
39. Cattell MA, Anderson JC, Hasleton PS. Age-related changes in amounts and concentrations of collagen and elastin in normotensive human thoracic aorta. *Clin Chim Acta*. 1996;245:73– 84.
40. Avolio A, Jones D, Tafazzoli-Shadpour M. Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media. *Hypertension*. 1998;32:170 –175.
41. Robert L. Aging of the vascular wall and atherogenesis: role of elastinlaminin receptor. *Atherosclerosis*. 1996;123:169. 96.
42. Bailey AJ. Molecular mechanisms of ageing in connective tissues. *Mech Ageing Dev*. 2001;122:735–755.

43. Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, Bank RA, Shaw JN, Lyons TJ, Bijlsma JW, Lefeber FP, Baynes JW, TeKoppele JM. Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *J Biol Chem*. 2000;275:39027–39031.
44. Konova E, Baydanoff S, Atanasova M, Velkova A. Age-related changes in the glycation of human aortic elastin. *Exp Gerontol*. 2004;39:249–254.
45. Rojas A, Romay S, Gonzalez D, Herrera B, Delgado R, Otero K. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albuminderived advanced glycosylation end products. *Circ Res*. 2000;86:E50–E54.
46. 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.
47. Kuzuya M, Asai T, Kanda S, Maeda K, Cheng XW, Iguchi A. Glycation cross-links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen lattice. *Diabetologia*. 2001;44:433–436.
48. 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.
49. Li JH, Huang XR, Zhu HJ, Oldfield M, Cooper M, Truong LD, Johnson RJ, Lan HY. Advanced glycation end products activate Smad signaling via TGF-beta-dependent and independent mechanisms: implications for diabetic renal and vascular disease. *FASEB J*. 2004;18:176–178.
50. Giannattasio C, Mangoni AA, Failla M, Carugo S, Stella ML, Stefanoni P, Grassi G, Vergani C, Mancia G. Impaired radial artery compliance in normotensive subjects with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1996;124:249–260.
51. Dzau VJ. Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. *Hypertension*. 1986;8:553–559.
52. Griendling KK, Ushio-Fukai M. Reactive oxygen species as mediators of angiotensin II signaling. *Regul Pept*. 2000;91:21–27.
53. Blacher J, Amah G, Girerd X, Kheder A, Ben Mais H, London GM, Safar ME. Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1997;10:1326–1334.
54. Park JB, Schiffrin EL. ET(A) receptor antagonist prevents blood pressure elevation and vascular remodeling in aldosterone-infused rats. *Hypertension*. 2001;37:1444–1449.
55. Gates PE, Tanaka H, Hiatt WR, Seals DR. Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension. *Hypertension*. 2004;44:35–41.

56. Pojoga L, Gautier S, Blanc H, Guyene TT, Poirier O, Cambien F, Benetos A. Genetic determination of plasma aldosterone levels in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1998;11:856–860.
57. Benetos A, Gautier S, Ricard S, Topouchian J, Asmar R, Poirier O, Larosa E, Guize L, Safar M, Soubrier F, Cambien F. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation*. 1996;94:698–703.
58. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, Girardet JP, Bonnet D. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet*. 2001;358:1400–1404.
59. Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. Non-insulindependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 1995;91:1432–1443.
60. 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.
61. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, DeFronzo RA, Kahn CR, Mandarino LJ. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest*. 2000;105:311–320.
62. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med*. 1988;318:1315–1321.
63. Levy D, DeStefano AL, Larson MG, O'Donnell CJ, Lifton RP, Gavras H, Cupples LA, Myers RH. Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17. Genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham heart study. *Hypertension*. 2000;36:477–483.
64. Stefanadis C, Vlachopoulos C, Karayannacos P, Boudoulas H, Stratos C, Filippides T, Agapitos M, Toutouzas P: Effect of vaso vasorum flow on structure and function of the aorta in experimental animals. *Circulation* 1995;91:2669-2768.
65. Stephane Laurent, John Cockcroft, Luc Van Bortel: Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal* (2006) 27, 2588–2605
66. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries. *Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. 5th ed. Oxford University Press; 2005. p624.
67. Nichols WW, McDonald DA. Wave-velocity in the proximal aorta. *Med Biol Eng* 1972;10:327–335.

68. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006;113:664–670.
69. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, Kaiser DR, Thuillez C. Applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002;15:445–452.
70. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, Laufer E: Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *European Heart Journal* 1992;13:1040-5
71. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, Yagi S: Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1989;80:78-86
72. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AJ, Boudoulas H: Aortic distensibility in post stenotic aortic dilatation: the effect of co-existing coronary artery disease. *J Cardiol* 1988;18:78-82
73. Schieken RM, Moskowitz WB, Bodurtha J, Mosteller M, Eaves L, Nance W: Aortic stiffness: A new Doppler echocardiographic measure predictive of systolic blood pressure in children. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:1297-300
74. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM* 2002;95:67–74.
75. Chen C-H, Ting C-T, Nussbacher A, Nevo E, Kass DA, Pak P, Wang S-P, Chang M-S, Yin FCP. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension* 1996;27:168–175.
76. Chen C-H, Nevo E, Fetis B, Pak PH, Yin FC, Maugham 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.
77. 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.
78. Boutouyrie P, Laurent S, Girerd X, Beck L, Abergel E, Safar M. Common carotid artery distensibility and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Hypertension* 1995;25:651–659.
79. 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.
80. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001;38:434–438.

81. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin A, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002;39:735–738.
82. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Lamm G, Stark N, Rammer M, Eber B. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005;26:2657–2663.
83. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M, CAFE Investigators; Anglo- Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee Writing Committee. Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213–1225.
84. Abdesslam Chajara, Maha Raoudi, Bertrand Delpach, Marcelle Leroy. Increased Hyaluronan and Hyaluronidase Production and Hyaluronan Degradation in Injured Aorta of Insulin Resistant Rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1480-1487.
85. Kucur M, Karadag B, Isman FK, Ataev Y, Duman D, Karadag N, Ongen Z, Vural VA. Plasma hyaluronidase activity as an indicator of atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Bratisl Lek Listy.* 2009;110(1):21-6.
86. Jennie Baier Leach, Christine E. Schmidt. Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering. 2004, 779-789
87. Davide Vigetti, Manuela Viola, Eugenia Karousou, Manuela Rizzi. Hyaluronan-CD44-RK1/2 Regulate Human Aortic Smooth Muscle Cell Motility during Aging. *J. Biol. Chem.* 2008, Vol. 283, Issue 7, 4448-4458
88. Lapcik, L., Jr.; Lapcik, L.; De Smedt, S.; Demeester, J.; Chabreck, P. Hyaluronan: Preparation, structure, properties, and applications. *Chem. Rev.* 1998, 98 (8), 2663–2684.
89. Laurent, T.C.; Fraser, J.R. Hyaluronan. *FASEB J.* 1992, 6 (7), 2397–2404.
90. Toole, B.P. Hyaluronan in morphogenesis. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2001, 12 (2), 79–87.
91. West, D.C.; Fan, T.-P.D. Hyaluronan Oligosaccharides Promote Wound Repair. In *The New Angiotherapy*; Fan, T.-P.D., Kohn, E.C., Eds.; Humana Press: Totowa, NJ, 2002; 177–188.
92. Kornerup K, Nordestgaard BG, Feldt-Rasmussen B, Borch-johnsen K, Jensen KS, Jensen JS. Increased transvascular low density lipoprotein transport in insulin dependent diabetes: a mechanistic model for development of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2003 Sep;170(1):163-8
93. Van den Berg BM, Vink H, Spaan JA: The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema. *Circ Res* 92:592–594, 2003
94. Nieuwdorp M, Mooji HL, Kroon J, Atasever B, Spaan JA, Ince C, Holleman F, Diamant M, Heine RJ, Hoekstra JB, Kastelein JJ, Stroes ES, Vink H. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2006 Apr;55(4):1127-32

95. Nieuwdorp M, Holleman F, de Groot E, Vink H, Gort J, Kontush A, Chapman MJ, Hutten BA, Brouwer CB, Hoekstra JB, Kastelein JJ, Stroes ES. Perturbation of hyaluronan metabolism predisposes patients with type 1 diabetes mellitus to atherosclerosis. *Diabetologia*. 2007 Jun;50(6):1288-93.
96. Chai S, Chai Q, Danielsen CC, Hjorth P. Overexpression of hyaluronan in the tunica media promotes the development of atherosclerosis. *Circ Res*. 2005 96:583-591
97. Cuff, C. A., Kothapalli, D., Azonobi, I., Chun, S., Zhang, Y., Belkin, R., Yeh, C., Secreto, A., Assoian, R. K., Rader, D. J., and Pure, E. The adhesion receptor CD44 promotes atherosclerosis by mediating inflammatory cell recruitment and vascular cell activation (2001) *J. Clin. Investig.* 108, 1031-1040
98. Travis JA, Hughes MG, Wong JM, Wagner WD, Geary RL. Hyaluronan enhances contraction of collagen by smooth muscle cells and adventitial fibroblasts: Role of CD44 and implications for constrictive remodeling. *Circ Res*. 2001;88:77– 83.
99. Bagli DJ, Joyner BD, Mahoney SR, McCulloch L. The hyaluronic acid receptor RHAMM is induced by stretch injury of rat bladder in vivo and influences smooth muscle cell contraction in vitro [corrected]. *J Urol*. 1999;162:832– 840.
100. Tammi MI, Day AJ, Turley EA. Hyaluronan and homeostasis: a balancing act. *J Biol Chem*. 2002 Feb 15;277 (7):4581-4
101. Hou Y.C., Janczuk A. and Wang P.G. (1999): Current trends in the development of nitric oxide donors. *Curr. Pharm. Des.* June, 5 (6): 417–471
102. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: A physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994; 120: 227-37.
103. Ester WJA Albrecht, Coen A Stegeman, Peter Heeringa, Rob H Henning, Harry van Goor. Protective role of endothelial nitric oxide synthase. *J Pathol* 2003,199(1): 8-17
104. Ignarro LJ. Nitric oxide. A novel signal transduction mechanism for transcellular communication. *Hypertension (USA)* 1990;16(5):477-83.
105. Snyder SH. Nitric oxide: First in a new class of neurotransmitters. *Science* 1992;257: 494-6.
106. Radomski MW, Palmer RMS, Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet* 1987; 2: 1057-8.
107. Kubes P, Suzuki M, Granger DM. Nitric oxide: An endogenous modulator of leucocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 4651- 5.
108. Dawson TM, Dawson VL, Snyder SH. A novel neuronal messenger molecule in brain: the free radical, nitric oxide. *Ann Neurol* 1992;32:297-311.

109. Tottrup A, Glavind EB, Svane D. Involvement of the Larginine-nitric oxide pathway in internal anal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1992;102:409-15.
110. Fitch RM, Vergona R, Sullivan ME, Wang YX: Nitric oxide synthase inhibition increases aortic stiffness measured by pulse wave velocity in rats. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 351–358.
111. Dimmeler S, Rippmann V, Weiland U, Haendeler J, Zeiher AM: Angiotensin II induces apoptosis of human endothelial cells. Protective effect of nitric oxide. *Circ Res* 1997;81:970-976.
112. Yi-Chiang Hsu, Michael Hsiao, Leng-Fang Wang, Yie W. Chien, Woan-Ruoh Lee. Nitric oxide produced by iNOS is associated with collagen synthesis in keloid scar formation. *Nitric Oxide* 14 (2006) 327–334.
113. Sarkar R, Meinberg EG, Stanley JC, et al. Nitric oxide reversibly inhibits the migration of cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 1996; 78:225–230.
114. Kolpakov V, Gordon D, Kulik TJ. Nitric oxide-generating compounds inhibit total protein and collagen synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 1995;76:305–309.
115. Xi-Lin Niu, Xia Yang, Kiyotaka Hoshiai, Kazuo Tanaka, Sadaaki Sawamura; Yasuhiro Koga, Hiroe Nakazawa. Inducible Nitric Oxide Synthase Deficiency Does Not Affect the Susceptibility of Mice to Atherosclerosis but Increases Collagen Content in Lesions. *Circulation.* 2001; 103:1115-1120.
116. Nieuwdorp, M.; Meuwese, M. C.; Vink, H.; Hoekstra, J. B.; Kastelein, J. J.; Stroes, E. S. The endothelial glycocalyx: a potential barrier between health and vascular disease. *Curr. Opin. Lipidol.* 16 (5):507–511; 2005.
117. Tarbell, J. M.; Pahakis, M. Y. Mechanotransduction and the glycocalyx. *J. Intern. Med.* 259 (4):339–350; 2006.
118. Robert Kumagai, Xiao Lu, Ghassan S. Kassab. Role of glycocalyx in flow-induced production of nitric oxide and reactive oxygen species. *Free Radical Biology & Medicine* 47 (2009) 600–607.
119. Ikegami-Kawai, M.; Okuda, R.; Nemoto, T.; Inada, N.; Takahashi, T. Enhanced activity of serum and urinary hyaluronidases in streptozotocin-induced diabetic Wistar and GK rats. *Glycobiology* 14 (1):65–72; 2004.
120. Groenink M., Langerak S.E., Vanbavel E., et al. The influence of aging and aortic stiffness on permanent dilation and breaking stress of the thoracic ascending aorta. *Cardiovasc Res* 1999;43:471-480.
121. Sonesson B, Hansen F, Stale H, Lanne T. Compliance and diameter in the human abdominal aorta: the influence of age and sex. *Eur J Vasc Surg.* 1993; 7: 690–697.

122. Hongyu Qiu, Christophe Depre, Kaushik Ghosh, Mechanism of Gender-Specific Differences in Aortic Stiffness With Aging in Nonhuman Primates. *Circulation*. 2007;116:669-676.
123. Annemarie Brüel and Hans Oxlund. Changes in biomechanical properties, composition of collagen and elastin, and advanced glycation endproducts of the rat aorta in relation to age. *Atherosclerosis*. 1996;127(2):155-165
124. McNulty M, Mahmud A, Spiers P, Feely J. Collagen type-I degradation is related to arterial stiffness in hypertensive and normotensive subjects. *J Hum Hypertens*. 2006 Nov;20(11):867-73.
125. Manuel Mayr and Qingbo Xu. Smooth muscle cell apoptosis in arteriosclerosis. *Experimental Gerontology* July 2001;36 (7): 969-987.
126. Amy G. Huebschmann, Judith G. Regensteiner, Helen Vlassara, Jane E.B. Reusch. Diabetes and Advanced Glycoxidation End Products. *Diabetes Care* June 2006 vol. 29 no. 6 1420-1432.
127. L. González-Santiago, S. López-Ongil, M. Rodríguez-Puyol, D. Rodríguez-Puyol. Decreased Nitric Oxide Synthesis in Human Endothelial Cells Cultured on Type I Collagen. *Circulation Research*. 2002;90:539-545.
128. Heickendorff L, Ledet T, Rasmussen LM. Glycosaminoglycans in the human aorta in diabetes mellitus: a study of tunica media from areas with and without atherosclerotic plaque. *Diabetologia*. 1994;37:286-292.
129. Kirsten Schultz, Lars Melholt Rasmussen and Thomas Ledet. Expression levels and functional aspects of the hyaluronan receptor CD44: Effects of insulin, glucose, IGF-I, or growth hormone on human arterial smooth muscle cells. *Metabolism* 2005;54(3):287-295.
130. McVeigh GE, Hamilton PK, Morgan DR: Evaluation of mechanical arterial properties: clinical, experimental and therapeutic aspects. *Clin Sci* 2002;102:51-67
131. Chengpei Xu; Christopher K. Zarins; Pia S. Pannaraj; Hisham S. Bassiouny; Seymour Glagov. Hypercholesterolemia Superimposed by Experimental Hypertension Induces Differential Distribution of Collagen and Elastin. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000;20:2566-2572.
132. Bishop JE, Lindahl G. Regulation of cardiovascular collagen synthesis by mechanical load. *Cardiovasc Res*. 1999;42:27-44.
133. Reynertson RH, Oparil S, Rodén L. Proteoglycans and hypertension: III: Aorta proteoglycans in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. *Am J Med Sci* 1987 Sep;294(3):186.
134. M. J. Merrilees, Margaret A. Merrilees, P. S. Birnbaum, P. J. Scott and M. H. Flint. The effect of centrifugal force on glycosaminoglycan production by aortic smooth muscle cells in culture. *Atherosclerosis*. 1977;27(3):259-264.

135. Grunfeld S, Hamilton CA, Mesaros S, McClain SW, Dominiczak AF, Bohr DF, Malinski T. Role of superoxide in the depressed nitric oxide production by the endothelium of genetically hypertensive rats. *Hypertension*. 1995;26:854–857.

136. Martin D. Rees, Clare L. Hawkins, and Michael J. Davies. Hypochlorite and superoxide radicals can act synergistically to induce fragmentation of hyaluronan and chondroitin sulphates. *Biochem J*. 2004 July 1; 381(Pt 1): 175–184.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı :Habbaş Fırıncıoğulları

Doğum Tarihi ve Yeri :04,01,1977 ANTAKYA

Medeni Durumu :Bekar

Adres :Atakent mah., Soyak Olimpiyakent, 11. bölge, H7
D32 Halkalı, Küçükçekmece/İSTANBUL

Telefon :0 555 741 57 58

E.mail :hfirinci@hotmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi :İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Yabancı Dil :İngilizce