

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI BİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**NABIZ DALGA HIZININ FRAMINGHAM RİSK SKORLAMASI
İLE İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ**

**Mithat ESER
Tbp.Kd.Ütđm.**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2015

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI BİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**NABIZ DALGA HIZININ FRAMINGHAM RİSK SKORLAMASI
İLE İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ**

Mithat ESER
Tbp. Kd. Ütđm.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakültesi'nin
İç Hastalıkları Tıp Uzmanlığı için öngördüğü

TIPTA UZMANLIK TEZİ

olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI

Fatih BULUCU
Prof. Dz. Tbp. Kd.Alb.

ANKARA

2015

GATA Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığına / GATA Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Müdürlüğüne;

“Nabız dalga hızının genel Framingham Risk Skorlaması ile ilişkisinin belirlenmesi ” konulu bu çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Bilim Dalı’nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. M. Fatih BULUCU

Asil Üye(Başkan) : Prof.Tbp.Kd.Alb. Kenan SAĞLAM

Asil Üye : Prof.Dr. M.Refik MAS

Asil Üye : Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. Fatih BULUCU

Yedek Üye : Prof.Tbp.Kd.Alb. Bayram KOÇ

Yedek Üye : Prof.Dr. Bilgin CÖMERT

ONAY:

Tbp.Kd.Ütğm. Mithat ESER' in 22.06.2015 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Hayati BİLGİÇ
Profesör Tabip Tümamiral
GATA Komutanı Bilimsel Yardımcısı
Askeri Tıp Fakültesi Dekanı ve
Eğitim Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması Gülhane Askeri Tıp Akademisi Komutanlığı Etik Kurulu' nun 02.01.2013 tarih ve 1491-39-13/1648.4-70 numaralı kararı ile, İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanlığı' nda yapılmıştır.

İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kenan SAĞLAM' a, Prof. Dr. Sait BAĞCI başta olmak üzere tüm İç Hastalıkları AD. öğretim üyesi ve personeline, İç Hastalıkları eğitimimde emeği geçmiş, bizden bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Prof. Dr. Bayram KOÇ'a, Doç. Dr. İlker TAŞÇI' ya, Doç. Dr. Erol ARSLAN' a, Yrd. Doç. Dr. Şeref DEMİRBAŞ' a, bilgisi ve motive edici tavsiyeleri ile destek olan ve tezimin her aşamasında önerileri ile yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. M. Fatih BULUCU' ya, tezin istatistik kısmında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Türker TÜRKER' e ve asistanlığım süresince beraber çalıştığım tüm uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, ekip ruhu içinde çalıştığımız tüm hemşire ve sağlık personeline, üzerimde büyük emekleri olan, ilkokuldan beri eğitim-öğretim sürecimde yer almış tüm öğretmenlerim ve hocalarıma, yaşamımda bu günlere gelmemi sağlayan, zorlu ve uzun eğitim hayatımda destekleri ile her an yanımda olan sevgili babam, annem ve kardeşlerime, sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Mithat ESER

Tbp.Kd.Ütğm.

ANKARA 2015

ÖZET

Giriş

Arteriyel sertliği ölçen parametrelerden nabız dalga hızı kalp damar hastalıklarını ve ateroskleroza önleme açısından klinik kullanımda giderek önem kazanmaktadır. Bu çalışmada nabız dalga hızı ile Framingham risk skorlaması arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma grubumuza Ocak 2013 – Ocak 2014 tarihleri arasında GATA İç Hastalıkları B.D. polikliniğine başvurmuş veya klinikte takip edildi, nabız dalga hızı belirlenmiş toplam 700 birey dahil edildi. Çalışmaya alınan bireylerin yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, koroner arter hastalığı ve eşdeğeri hastalık mevcudiyeti, hipertansiyon varlığı, kullandığı ilaçlar, ek hastalıklar incelendi. Poliklinik başvurularında istenmiş olan labaratuvar tetkiklerinden Framingham risk skoru hesaplaması için gerekli olan LDL kolesterol, HDL kolesterol ve total kolesterol değerleri kaydedildi. Sonra sayılan belirteçler ve nabız dalga hızı arasındaki ilişkiler araştırıldı.

Bulgular

Çalışmaya katılan hastaların nabız dalga hızları ve Framingham risk skorları arasındaki korelasyon orta düzey olarak saptandı ($r=0,417$). KAH / eşdeğeri hastalığı olan ve olmayan gruplar arasındaki ilişki incelendiğinde hem nabız dalga hızı ve hem Framingham Risk skorları, hastalığı olanlarda yüksek saptandı ($p<0,001$).

Sonuç

Çalışmamız ile iki yöntemin birbiri yerine kullanılamayacağını saptadık; fakat ortaya çıkan orta düzey korelasyon ile ve bunun yanında KAH / eşdeğeri hastalığı olan bireylerin, nabız dalga hızı ve Framingham Risk skorlarının, hastalığı olmayan bireylere göre yüksek oluşu ile; literatürde yaygın olarak yer alan, nabız dalga hızının kalp damar hastalık risk skorlamalarına ek olarak ayrı bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi durumunu destekledik. Dolayısıyla çalışmamız KDH risk göstergesi olarak arteriyel sertlik parametrelerinin rolüne dair yeni kanıtlar ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Arteriyel sertlik, nabız dalga hızı, Framingham Risk skoru

SUMMARY

Introduction

Pulse wave velocity as a method of measuring arterial stiffness is becoming increasingly important in clinical use of early diagnosis and prevention of cardiovascular disease and atherosclerosis. In this study, the relationship between pulse wave velocity and cardiovascular risk scoring of Framingham Risk Score (FRS) was investigated.

Materials and Methods

Our study group included 700 individuals with measurement of pulse wave velocity, who have been followed at department of GATA Internal Medicine between January 2013 and 2014. Age, sex, smoking, presence of coronary artery disease and equivalent disease, hypertension, drugs used, additional diseases of the individuals enrolled in the study were examined. Laboratory tests which are necessary for the calculation of the Framingham Risk Score; LDL cholesterol, HDL cholesterol, and total cholesterol values were recorded. Then, the relationships between the Framingham Risk Score markers and pulse wave velocity were investigated.

Results

The correlation between coronary risk score of Framingham and pulse wave velocity was found to be moderate ($r=0.417$). The pulse wave velocities and the FRS scores in the two groups of individuals with and without CAD and/or equivalent disease yielded higher values in those with the disease ($p<0,001$).

Conclusion

In our study, we found two prediction methods can not be used interchangeably; but due to the moderate correlation between two methods particularly in the patients with disease; it is suggested the assessment, like in the literature, that pulse wave velocity can be used as a cardiovascular risk factor. Thus, our study indicates new evidence of the role of the measuring arterial stiffness for CVD risk .

Keywords: Arterial stiffness, pulse wave velocity, Framingham Risk Score

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
GİRİŞ	1
1.1. TANIM	1
1.2. AMAÇ	2
GENEL BİLGİLER	3
2.1. KALP DAMAR HASTALIĞI	3
2.1.1. KALP DAMAR HASTALIĞI TANIMI VE TÜRLERİ	3
2.1.2. KALP DAMAR HASTALIKLARININ ÖNEMİ	3
2.1.3. KALP DAMAR HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ	4
2.1.3.1. DÜZELTİLEMİYEN RİSK FAKTÖRLERİ	5
2.1.3.2. DÜZELTİLEBİLİR RİSK FAKTÖRLERİ	5
2.1.3.3. YENİ RİSK FAKTÖRLERİ	6
2.2. KALP DAMAR HASTALIĞI İÇİN RİSK HESAPLAMA YÖNTEMLERİ	7
2.2.1. BAŞLICA RİSK HESAPLAMA SİSTEMLERİ VE DAYANDIKLARI İLKELER	7
2.2.2. RİSK HESAPLAMA SİSTEMLERİ İLE İLGİLİ SORUNLAR	9
2.2.2.1. GENÇLERDE RİSK HESABI YANILGILARI	9
2.2.2.2. YAŞLILARDA RİSK HESABI YANILGILARI	10
2.2.3. KALP DAMAR HASTALIĞI RİSK HESAPLAMA SİSTEMLERİ	10
2.2.3.1. FRAMİNGHAM RİSK HESAPLAMA SİSTEMİ	10
2.2.3.2. JBS-2 RİSK HESAPLAMA SİSTEMİ	13
2.2.3.3. ESC/EAS 2011 DİSLİPİDEMİ KILAVUZU IŞIĞINDA SCORE RİSK DEĞERLENDİRME SİSTEMİ	14
2.3. KALP DAMAR HASTALIĞI VE ENDOTEL FONKSİYONLARI	17

2.3.1. NORMAL ENDOTEL VE İŞLEVLERİ.....	17
2.3.2. ENDOTEL DİSFONKSİYONU	18
2.3.3. ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE ATEROSKLEROZ.....	19
2.3.4. ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN KLİNİK ÖNEMİ.....	20
2.3.5. ENDOTEL İŞLEVINİN DEĞERLENDİRİLMESİ	20
2.4. ARTERİYEL SERTLİK.....	21
2.4.1. ARTERİYEL SERTLİK GÖSTERGELERİ	22
2.4.2. ARTERİYEL SERTLİĞİN TEMEL PRENSİPİ	22
2.4.3. MODELLER VE BASINÇ ÖLÇÜMÜ	23
2.4.4. ARTERİYEL SERTLİĞİN ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ	24
2.5.5. ARTERİYEL SERTLİĞİN BÖLGESEL DEĞERLENDİRMESİ	25
2.4.6. ARTERİYEL SERTLİK VE NABİZ DALGA HIZI	26
2.4.7. GERİ YANSIMA DALGALARININ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN YÖNTEMLE DEĞERLENDİRİLMESİ	27
2.4.8. SANTRAL NABİZ BASINCI, GÜÇLENDİRME İNDEKSİ VE ARTERİYEL SERTLİK.....	28
2.4.9. SANTRAL DALGANIN ANALİZİ	29
GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1.ÇALIŞMA GRUBU SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRME.....	31
3.2. KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ.....	31
3.3. ARTERİYEL SERTLİK ÖLÇÜMÜ	32
3.4. NABİZ DALGA HIZI ANALİZİ	32
3.5. FRAMİNGHAM RİSK SKORU BELİRLENMESİ	35
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	35
BULGULAR.....	37
4.1.ÇALIŞMAYA KATILAN HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ	37
4.2.ÇALIŞMAYA AİT PWVao VE FRAMİNGHAM RİSK SKORUNA AİT TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER	38
4.3. TÜM HASTALARDAKİ NABİZ DALGA HIZI VE FRAMİNGHAM RİSK SKORU ARASINDAKİ İLİŞKİ	40
4.4. KAH VE/VEYA EŞDEĞERİ HASTALIĞI OLAN VE OLMAYAN GRUPLARDA NABİZ DALGA HIZI VE FRAMİNGHAM RİSK SKORLARININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	41
4.5. KAH VE/VEYA EŞDEĞERİ HASTALIĞI BULUNMAYAN VAKALARDAKİ NABİZ DALGA HIZI VE FRAMİNGHAM RİSKSKORU ARASINDAKİ İLİŞKİ	42

4.6. KAH VE/VEYA EŞDEĞERİ HASTALIĞI BULUNAN HASTALARDAKİ NABIZ DALGA HIZI VE FRAMİNGHAM RİSK SKORU ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	45
4.7. SİGARA İÇME DURUMUNA GÖRE HASTALARDAKİ NABIZ DALGA HIZI VE FRAMİNGHAM RİSK SKORU ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	46
4.8. TÜM HASTA GRUBUNDA FRAMİNGHAM RİSK SKORU İLE NABIZ DALGA HIZLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN SENSİTİVİTE, SPESİFİTE, POZİTİF PREDİKTİF DEĞER VE NEGATİF PREDİKTİF DEĞER AÇISINDAN İNCELENMESİ	51
TARTIŞMA	52
SONUÇ	58
KAYNAKLAR.....	60



KISALTMALAR

GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
HT	: Hipertansiyon
KB	: Kan Basıncı
JNC	: Joint National Committee - Birleşik Ulusal Komite
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KDH	: Kalp Damar Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KD	: Kalp Damar
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
FMD	: Akım Bağımlı Dilatasyon
NO	: Nitrik Oksit
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
Mİ	: Miyokard İnfarktüsü
DM	: Diyabetes Mellitus
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
SCORE	: Systematic COronary Risk Evaluation - Avrupa Kardiyoloji Derneği Koroner Risk Sınıflaması
PROCAM	: Prospective Cardiovascular Münster skorumlama sistemi
ESC	: European Society of Cardiology - Avrupa Kardiyoloji Derneği
ESH	: European Society of Hypertension - Avrupa Hipertansiyon Derneği
EAS	: EuropeanAtherosclerosis Society - Avrupa Ateroskleroz Derneği
AHA	: American Heart Association - Amerikan Kalp Derneği
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
ISH	: The International Society of Hypertension - Uluslararası Hipertansiyon Derneği

JBS	: Joint British Society - Birleşik İngiliz Derneği
NHLBI	: Amerikan Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Estitüsü
RAA	:Renin Anjiyotensin Aldosteron
VKİ	:Vücut Kütle İndeksi
ET-1	: Endotelin - 1
PWVao	: Nabız Dalga Hızı
Aix	: Güçlendirme İndeksi
EDHF	: Endotel Kökenli Hiperpolarize Edici Faktör
tPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
PAI-1	: Plazminojen Aktivasyon İnhibitörü
ICAM-1	: İnterselüler Adezyon Molekülü
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
MCP-1	: Monosit Kemoatraktan Protein
IL-8	: İnterlökin-8
PPD	: Pozitif Prediktif Değer
NPD	: Negatif Prediktif Değer
FRS	: Framingham Risk Skorlaması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.2.3.1. Framingham verilerine dayanarak Amerikan Kalp Birliği' nin düzenlediği otomatik risk hesaplama sistemi	11
Şekil 2.2.3.2. JBS-2 risk hesaplama sistemi	14
Şekil 2.2.3.3. Score risk tablosunun yüksek ve düşük risk hesaplamalarına göre gösterimi	17
Şekil 2.4.6.1. Radyal arterden yapılan basınç dalgası kaydı ve bileşenleri	26
Şekil 2.4.8. Tensio Med marka arteriografin görünümü	29
Şekil 2.4.9. Brakial nabız dalgasında güçlendirme basıncının şematik gösterimi	30
Şekil 3.4.1. TensioMed cihazı ile sağlıklı bireyde ölçülen normal nabız dalga analizi ve arteriyel sertlik parametreleri	33
Şekil 3.4.2. TensioMed cihazı tarafından aterosklerotik hastalığı sahip bireyde ölçülen anormal nabız dalga analizi ve arteriyel sertlik parametreleri	34
Şekil 3.5. Framingham Risk skoru online hesaplayıcısı	35
Şekil 4.2.1. Hasta grubunda PWVao dağılımının histogram ve bar grafik ile gösterimi	39
Şekil 4.2.2. Hasta grubunda Framingham Risk skor dağılımının histogram ve bar grafik ile gösterimi	39
Şekil 4.3. Tüm hastalardaki nabız dalga hızı Framingham Risk skoru arasındaki ilişkinin grafiksel gösterimi	41
Şekil 4.5. KAH / eşdeğeri hastalığı olmayan vakalardaki nabız dalga hızı Framingham Risk skoru arasındaki ilişkinin grafiksel gösterimi	43
Şekil 4.6. KAH / eşdeğeri hastalığı olan hastalardaki nabız dalga hızı Framingham Risk skoru arasındaki ilişkinin grafiksel gösterimi	46

TABLULAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1.1. Kalp Damar Hastalığı Risk Faktörleri	4
Tablo 2.1.2. Koroner Arter Hastalığı, İnme ve Periferik Arter Hastalık İçin Kalp Damar Hastalığı Risk Faktörlerinin Göreceli Etkisi	4
Tablo 2.4.1. Arteriyel Sertlik Göstergeleri	22
Tablo 4.1. Çalışmaya Katılan Hastaların Genel Özellikleri	37
Tablo 4.2. Çalışmaya ait Pwao ve Framingham Risk skoruna ait tanımlayıcı istatistikler	38
Tablo 4.3. Tüm hastalardaki nabız dalga hızı ile Framingham Risk skoru arasındaki ilişki ..	40
Tablo 4.4. KAH / eşdeğeri hastalığı olan ve olmayan gruplarda nabız dalga hızı ve Framingham Risk skorlarının karşılaştırılması.	41
Tablo 4.5.1. KAH / eşdeğeri bulunmayan vakalardaki nabız dalga hızı ve Framingham Risk skoru arasındaki ilişki	42
Tablo 4.5.2. KAH / eşdeğeri bulunmayan vakalarda hipertansiyon tanısı ile nabız dalga hızı / Framingham Risk skoru arasındaki ilişki	44
Tablo 4.6. KAH / eşdeğeri bulunan hastalardaki nabız dalga hızı ve Framingham Risk skoru arasındaki ilişki	45
Tablo 4.7.1. Sigara içen ve içmeyen gruplarda nabız dalga hızı ve Framingham Risk skorlarının karşılaştırılması	46
Tablo 4.7.2. Sigara içme durumuna göre hastalardaki nabız dalga hızı ve Framingham Risk skoru arasındaki ilişki	47
Tablo 4.7.3. KAH / eşdeğeri bulunmayan hasta grubunda sigara içenler ve içmeyenlerin karşılaştırılması	48
Tablo 4.7.4. Sigara içme durumuna göre KAH / eşdeğeri bulunmayan vakalardaki nabız dalga hızı ve Framingham Risk skoru arasındaki ilişki	49
Tablo 4.7.5 Sigara içme durumuna göre KAH / eşdeğeri bulunan hastalardaki nabız dalga hızı ve Framingham Risk skoru arasındaki ilişki	50

Tablo 4.8.Tüm hasta grubunda Framingham Risk skorlamasının nabız dalga hızına göre sensitivite, spesitivite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri..... 51



GİRİŞ

1.1. Tanım

Kalp damar hastalıkları, tüm dünyada ölüm ve hastalık oranlarının başta gelen nedenleri arasında yer alır ve halihazırda dünyanın önde gelen sağlık sorunlarından biridir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2008 yılında ortalama 17.3 milyon insan kalp damar hastalıklarına bağlı olarak hayatını kaybetmiştir ve bu tüm ölümlerin %30' unu oluşturmaktadır (1). 2030 yılı projeksiyonlarında da yıllık ortalama 23,3 milyon insanın KDH' na bağlı hayatını kaybedeceği ve KDH' nın yine bir numaralı ölüm sebebi olacağı tahmin edilmektedir(2). Ülkemizde de kalp damar hastalıkları ölüm nedenleri arasında erkeklerde %44; kadınlarda %52 ve toplamda %48 ile birinci sıradaki ölüm sebebidir (3).

KDH' na bağlı ölüm ve hastalık oranlarının kayda değer bir kısmının toplum bazlı, ulaşılabilir ve maliyet-etkin yöntemlerle azaltılabileceği bilinmektedir (4–6). Bu kapsamda kalp damar hastalığı riski açısından bireylerin değerlendirilip risk seviyelerine göre yaklaşım ve korunma önerileri yapılması eğilimi ön plana çıkmıştır. Toplam kalp damar hastalığı riskinin değerlendirilebileceği birtakım yöntemler geliştirilmiştir; bunların hepsinin avantajları ve sınırlılıkları vardır. En yaygın olarak kullanılan risk skorlamaları arasında Framingham risk hesaplaması, Avrupa Kardiyoloji Derneği koroner risk skorlaması SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), PROCAM, QRISK, WHO/ISH, Reynolds Risk Score, JBS (Joint British Society) skorlamaları yer almaktadır.

Framingham Risk skorlamasında, Amerikan Kalp Birliği (AHA), Framingham çalışması verilerine dayanarak, cinsiyet, yaş, sigara, aile öyküsü, KDH varlığı, diyabet varlığı, açlık kan şekeri yüksekliği (>100 mg/dl), boy, ağırlık, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, antihipertansif tedavi altında olmak, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid parametreleri kullanılarak 10 yıl içinde miyokart infarktüsü veya koroner ölüm riski hesaplanır (7).

Endotel, damarların iç yüzeyini örten yüksek seçici geçirgenlik özelliği mevcut, kesintisiz ve nontrombojenik bir yüzey sağlayan tek katlı özelleşmiş

hücrelerden meydana gelen bir organ sistemidir (8). Endotel tabakasının homeostaz, damar geçirgenliği, vazoregülasyon, inflamatuvar yanıt ve anjiyogenez gibi birçok görevleri vardır (9). Endotel farklı fonksiyonları olan birçok mediatörün kaynağı olarak da işlev görür (8-11).

Endotel fonksiyon bozukluğunun aterosklerozun öncülü olduğunu ve ateroskleroz gelişiminden önce riskli hastalarda endotel disfonksiyonunun geliştiğine işaret eden çok sayıda çalışma mevcuttur (12-14).

Arteriyel sertlik damar duvarının viskoelastik özelliklerini tanımlar. Arteriyel sertlik; diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara içimi gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucunda meydana gelir (15,16). Aortik sertlikteki artış; damar sisteminde oluşan yaygın aterosklerotik tutulumu işaret eder (17,18). Birçok çalışmada artmış arteriyel sertliğin; koroner arter hastalığı (KAH), beyin-damar hastalığı ve periferik arter hastalığının (PAH) göstergesi olduğu gösterilmiştir (18-20).

1.2.Amaç

Kalp damar hastalıklarını ve aterosklerozu önlemede yeni erken tanı yöntemlerinin geliştirilmesi için birçok araştırma devam etmektedir. Bunların içinde arteriyel sertliği ölçen çalışmalar, kalp damar hastalıklarının erken dönemde saptanmasını sağlayan bazı parametrelerin varlığını ortaya çıkarmıştır. Klinik kullanımda giderek önem kazanan bu parametrelerden nabız dalga hızı; arteriyel sertliği belirlemede halihazırda en güçlü parametre kabul edilmektedir (21). Bu çalışmada nabız dalga hızı ile Framingham Risk Sokrlaması arasındaki ilişki araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. KALP DAMAR HASTALIĞI

2.1.1. Kalp Damar Hastalığı Tanımı ve Türleri

Ateroskleroz; koroner arterler, aort, karotis, iliofemoral arterler, böbrek ve daha düşük sıklıkla kafa içi arterleri içeren orta ve büyük çaplı arterlerin sistemik, enfeksiyöz olmayan inflamatuvar hastalığıdır. Arterlerin intima tabakasında aterojenik lipoproteinlerin birikmesi ve adventisyaya kadar yayılabilen karmaşık bir fibroproliferatif ve inflamatuvar yanıtın meydana gelmesi (22).

Aterosklerozun başlıca üç klinik sonucu koroner arter hastalığı ve eşdeğeri kabul edilen beyin-damar hastalığı ve periferik arter hastalığıdır. Bunlar dışında diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı ve aort anevrizması da riskleri itibarı ile koroner arter hastalığı eşdeğeri kabul edilmektedir (23). Ateroskleroz, diğer arter yataklarında da oluşabilmektedir ve özellikle böbrek arterlerini tutarak renal arter darlığı olgularının üçte ikisine neden olmaktadır.

2.1.2. Kalp Damar Hastalıklarının Önemi

Ateroskleroz, halihazırda dünya genelindeki önde gelen ölüm nedenlerinden başlıcasıdır. 2020 yılında kalp damar hastalıklarından ölüm hızının enfeksiyöz nedenlere bağlı ölüm hızını yakalayacağı tahmin edilmektedir. Gelişmiş ülkelerin bir problemi olduğu bilgisi ise artık güncelliğini kaybetmiştir. 2000 yılı itibarıyla ülkemizde Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre 2.000.000 koroner arter hastası mevcuttur. Türkiye'de koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle her yıl yaklaşık 65.000 kişi kaybedilmektedir (24).

2.1.3. Kalp Damar Hastalığı Risk Faktörleri

KDH gelişiminde birçok risk faktörü mevcuttur. KDH risk faktörleri düzeltilbilir, düzeltilemez ve yeni risk risk faktörleri olmak üzere üç grupta incelenebilir (Tablo 2.1.1.). Mevcut risk faktörlerinin kalp damar hastalıkları açısından göreceli risk oranları Tablo 2.2.2.' de gösterilmiştir.

Tablo 2.1.1 Kalp Damar Hastalığı Risk Faktörleri

Düzeltilemeyen	Düzeltililebilir	Yeni Risk Faktörleri
Yaş	Hipertansiyon	Homosistein
Erkek Cinsiyet	Diyabetes Mellitus	Lipoprotein-a
Aile Hikayesi	Hiperlipidemi	Fibrinojen, vWF Antijen
Etnik Köken	Sigara	O ₂ Radikalleri
	Şişmanlık	Apo A1 / B
	Sedanter Yaşam	Küçük Yoğun LDL-Okside LDL
		Enfeksiyonlar (Chlamydia pneumonia)
		Stres

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, vWF: Von Willebrand Faktör

Tablo 2.1.2. Koroner Arter Hastalığı, Periferik Arter Hastalığı ve İnme İçin Kalp Damar Hastalığı Risk Faktörlerinin Göreceli Etkisi

Risk Faktörleri	KAH	İnme	PAH
Yaş	+++	++++	++++
Erkek Cinsiyet	++	+	+
Sigara	+++	+	++++
Hipertansiyon	++	++++	++
Yüksek LDL	++	+	+
Düşük HDL	++	+	+++
Diyabetes Mellitus	+++	+	++++
Homosistein	++	++	+++
C-reaktif protein	++++	++	++
Lipoprotein-a	++	++	+++

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

2.1.3.1. Düzeltilemeyen Risk Faktörleri

Ailede KDH öyküsü, yaşlılık ve erkek cinsiyeti içeren birkaç KDH risk faktörü aslında değiştirilemez. Fakat bu risk etkenleri kişisel riskin saptanmasında önem taşır.

Kalp damar hastalığı riski genel olarak yaş ile doğru orantılı olarak artar. Herhangi bir risk faktörü oranına sahip yaşlı bireylerde KAH riski daha genç bireylere göre fazladır. Mİ, inme ve periferik arter hastalığı görülme hızları yaşla güçlü şekilde bağlantılıdır (25).

Hormonal etkiler haricindeki risk faktörleri kadın ve erkeklerde benzer göreceli etki gösterirler. Mİ ve PAH görülme hızları erkeklerde kadınlara oranla belirgin olarak daha yüksek iken inme görülme hızı ise kadınlarda daha fazladır (25).

Aile içerisinde erken yaşlarda görülen iskemik kalp hastalığının, bir sonraki nesilde yüksek riskle ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Bu ilişki ailede etkilenen kişi sayısı ile ifade edilir ve oldukça güçlüdür (25,26).

İskemik kalp hastalığı ve inmeye bağlı ölüm hızı oranlarında coğrafi farklılıklar bulunması, etnik gruplar arasında önemli farklılıklar bulunduğunu akla getirir. Fakat bir toplumdaki başka bir topluma göç edenlerde bu tablonun hızla değişmesi, yaşam tarzı ve davranışsal değişikliklerin bu ırksal farklılıkların önemli bir bölümünü açıklayabileceğini akla getirmektedir.

2.1.3.2. Düzeltilebilir Risk Faktörleri

Kan basıncı yüksekliği KDH için potansiyel risk etkenidir ve inme için en önemli etkidir. Framingham kalp çalışması kohort verilerine göre Mİ vakalarının %22'sini ve inme vakalarının %36'sını hipertansif kişiler oluşturmaktadır. Diyastolik kan basıncında 5 mmHg'lık bir düşüşün Mİ' i %21, inmeleri ise %34 azalttığı bildirilmiştir.

Hem tip I hem tip II diyabetes mellitusta KDH riski artmıştır. Tip II diyabet, KDH riskini erkeklerde yaklaşık 2, kadınlarda 4 kat artırır. Ayrıca tip II diyabet hastalarında insülin direnci ve diğer metabolik bozuklukların birlikte

seyretmesi KDH riskini belirgin artırır. Tip I diyabetli olgularda ise özellikle proteinüri varlığında risk belirginleşir (27).

Kan kolesterol değerleri ile iskemik kalp hastalığı riski sabit olarak artar. Pek çok gelişmiş toplumda, toplumun yarısında total kolesterol düzeyleri normal sınırların üzerindedir. Total kolesterolde %1' lik bir azalmanın, koroner olaylarda %2' lik bir düşüşe neden olduğu bildirilmiştir (27).

Aktif sigara içiminin vücuttaki tüm arterlerde aterosklerotik hastalıklarla olan ilişkisi bilinmektedir. Hipertansiyon ve dislipidemi ile birlikte sigara KAH, inme ve PAH için üç büyük risk faktöründen birisidir. Sigara içiminin riski belirgin bir doz-yanıt ilişkisi göstermektedir. Bununla birlikte pasif sigara içiminin de kalp hastalığı riskini önemli ölçüde artırdığına dair oldukça fazla sayıda bulgu vardır (28). Birey, sigara içmeyi kalıcı olarak bıraktığı takdirde, Mİ ve inmenin getirdiği ilave risk hızla azalmaktadır (27).

Şişmanlık sıklığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hızla artış göstermektedir. İleri derecede şişman kişilerde, sıklıkla beraberinde bulunan KDH risk faktörleri olan hipertansiyon, dislipidemi ve tip-2 diyabet nedeniyle KDH riski ve ölüm oranları artmıştır (29).

Sedanter yaşam genellikle KDH risk faktörleri içinde ana faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Egzersiz ile kan basıncı, insülin direnci, HDL, kolesterol, trigliserid gibi pek çok risk etkeninde anlamlı değişiklikler gözlenmiştir. Kondüsyonu yüksek ve düzenli egzersiz yapan kişilerde KDH riski daha düşüktür (30).

2.1.3.3. Yeni Risk Faktörleri

Yeni risk faktörleri içerisinde serum yüksek homosistein, lipoprotein-a düzeyleri, fibrinojen, vWF antijen, stres, küçük yoğun LDL-okside LDL, Apo A1-Apo B, enfeksiyonlar (Chlamydia pneumonia), serbest oksijen radikallerinin tetiklediği enfeksiyöz olmayan inflamasyon yer almaktadır (31,32).

2.2. KALP DAMAR HASTALIKLARI İÇİN RİSK HESAPLAMA YÖNTEMLERİ

2.2.1. Başlıca risk hesaplama sistemleri ve dayandıkları ilkeler

Risk skortlama sistemlerinin klinik açıdan yararlı olabilmesi için; kolay kullanılabilir olması, güncel ve sağlam epidemiyolojik verilere dayanıyor olması gerekir. Risk hesaplama sistemleri risk faktörlerinin belirlenmesi ve değerlendirilmesine dayanan sistemlerdir. Risk faktörü, belirli bir hastalığın gelişiminde kendisi ile nedensel ilişki kurulabilen ve değiştirilebildiği taktirde yarar sağlanabilen bir faktördür. Risk hesaplama sistemlerinin çoğu yaş, cinsiyet gibi değiştirilemeyen ve sigara kullanımı, kan lipitleri, kan basıncı gibi değiştirilebilen faktörlere dayanır. Aslında, yaş gerçek bir risk faktörü olmaktan çok, riske maruz kalma süresi olarak önem taşımaktadır (33).

Yakın zamanlarda aile öyküsü, sosyal yoksunluk, etnik köken, antihipertansif ilaç kullanımı gibi özellikler ve C-reaktif protein, HDL-kolesterol, HbA1c gibi ölçütlerin de risk hesaplanmasında kullanılmasına ilgi artmıştır. Fakat, yeni parametreler eklendikçe sistemin daha karmaşıklaşmakta olduğu, kullanımının zor hale geldiği ve sağlanan ek yararların da giderek azalacağı göz önünde bulundurulmalıdır (34,35).

Önceleri risk hesaplama sistemleri yalnızca koroner kalp hastalığı riskini öngörmekteyken, yeni sistemlerde aterosklerozun damar yatağındaki yaygınlığı göz önüne alınarak toplam inme ve periferik damar hastalığını da içeren kalp damar hastalığı riski hesaplanmaktadır. Risk hesaplama sistemlerinin çoğu yarı-parametrik Cox veya parametrik Weibull yöntemlerini içeren orantısız risk (proportional hazards) modelleri üzerine kuruludur (33). Bu bağlamda bazı ilgili kavramlardan kısaca söz etmek uygun olur.

Ayırabilme (discrimination): Klinik son nokta gelişecek olanlarla gelişmeyecek olanları ayırabilme gücüdür.

Kalibrasyon (ayarlarlama,derecelendirme): Öngörülen klinik sonuçlarla gerçekleşen klinik sonuçların ne yakınlıkta uyduğunun ölçümüdür.

Bir risk hesaplama sistemi hem ayırabilme hem de kalibrasyon yönünden mükemmel olamaz. Sistemlerin farklı zamanlar ve toplumlara göre de ayarlanmaları gerekebilir. Çünkü, risk faktörlerinin ve hastalığın varlık derecesi zaman içinde o toplumda değişebileceği gibi, toplumlara göre farklılık da gösterebilir. Örneğin, Framingham sistemi Avrupa toplumlarına uygulandığında riski olduğundan yüksek göstermektedir. Framingham ve SCORE sistemleri, ölüm istatistikleri göz önüne alınarak çeşitli ülkelere göre yeniden ayarlanmıştır. Bir risk hesaplama sisteminin gücü, bireyleri uygun risk kategorilerine yerleştirebilmesinde yatar; çünkü, tedavi de buna göre düzenlenecektir (33).

Yeniden sınıflandırma (reclassification) ise, sisteme yeni bir risk faktörü eklendiğinde farklı bir kategoriye sınıflandırılan olgularda klinik son nokta gelişmelerle gelişmeyenlerin oranını ölçer ve net yeniden sınıflandırma indeksi diye adlandırılır (Reynolds risk skorlama sisteminde önerilen hs-CRP'nin yeniden sınıflandırmada önemli rol oynaması gibi).

Halen çok sayıda risk hesaplama sistemi vardır. Bunlardan en eskisi Framingham skorlamasıdır (36). Diğer en çok bilinen ve kullanılan sistemler arasında SCORE, PROCAM, QRISK, WHO/ISH, Reynolds Risk Score ve diğer çeşitli ulusal risk hesaplama sistemleri sayılabilir. Bunlar çizelge veya tablolar şeklinde kullanılabilir ve çoğunlukla mutlak kalp damar hastalık olay riskini göstermek üzere düzenlenmişlerdir.

◆ PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster) sistemi sanayi çalışanlarından oluşan bir kesime dayanmaktadır. Çalışmadaki kadın oranı ve olay sıklığı az olduğu için kadınlara ilişkin riski göstermedeki gücü sınırlıdır (36).

◆ SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) sistemi ise 11 Avrupa ülkesinde yapılan 12 prospektif çalışmaya ve genel nüfustan alınan 205.000' den fazla bireyin izlemine (2.1 milyon kişi-yıl) dayanmaktadır (7). Bu sistemde, diğer tüm sistemlerden farklı olarak, ölümcül (fatal) kalp damar hastalık olay riski hesaplanmaktadır.

◆ Reynolds Risk Skoru, iki yıl izlem süreli iki ayrı prospektif çalışmanın verilerine dayanır (38,39).

◆ QRISK ve QRISK2 skorları İngiltere ve Galler'de farklı etnik kökündeki insanların kalp damar hastalığı riskini hesaplamak amacıyla oluşturulmuştur. QRISK2 Framingham ATP III'te kullanılan risk faktörlerine ek olarak ırk, sosyoekonomik durum ve aile hikayesi ile diyabet, kronik böbrek hastalığı, atriyal fibrilasyon ve romatoid artrit hastalığını da risk faktörleri arasına katmaktadır (40).

◆ WHO/ISH risk modelinde 10 yıllık ölümcül olan ve olmayan inme ve koroner arter hastalığı riski hesaplanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde maliyet nedeniyle risk modelleri oluşturulmasının ve uygulamasının zor olduğu göz önüne alınarak bu model oluşturulmuştur. Bu modelde amaç gelir seviyesi orta-düşük ülkelerde yaşayan kişilerin KDH riski hesaplanarak primer korunma sağlamaktır (41).

2.2.2. Risk hesaplama sistemleri ile ilgili sorunlar

2.2.2.1. Gençlerde risk hesabı yanılgıları

Gençlerde diğer risk faktörleri uygunsuz olsa bile, yaş düşüklüğü nedeniyle mutlak risk düşük olmaktadır. Yani, olduğundan düşük risk hesabı (underestimation) söz konusudur. Bir başka deyişle, düşük mutlak risk, yüksek görece riski maskeleymektedir. Bu da, yaşam biçimi değişikliği veya risk faktörleri tedavisi konusunda kuvvetli tavsiyelerde bulunulmasını azaltan bir etken olmaktadır. Oysa, erken yaşlarda risk faktörlerinin kontrol altına alınması, yaşanabilecek uzun bir ömür olabildiği için, korunma açısından daha büyük önem taşımaktadır. Bu sorunun çözümü olarak; karşılaştırmalı görece risk tabloları veya yaşam boyu riskin hesaplanması, beklenen yaşam süresinin hesaplanması, risk yaşı hesabı gibi yöntemlerden yararlanılabilir (33).

2.2.2.2. Yaşlılarda risk hesabı yanılırları

Çoğu risk hesaplama sistemleri 65-75 yaşına kadar düzenlenmiştir. Çünkü, dayandıkları veritabanları başlıca orta yaş nüfustan elde edilmiştir. İleri yaşın kendisinin riski yüksek göstermesi bu grupta bazen gereksiz ve aşırı ilaç tedavisine (overestimation-overmedication) neden olabilmektedir. Öte yandan INTERHEART çalışmasında, ileri yaş grubunda ılımlı alkol kullanımı ve fizik egzersizin genç yaş grubuna göre daha fazla koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır (27). İleri yaş grubunda yüksek risk eşiğinin farklı olması gerektiği ve belirlenmesi için bu gruplarda yapılacak çalışmalara gereksinim olduğu açıktır.

Kalp damar hastalıklarından korunma konusunda hazırlanmış olan kılavuzların tamamı korunmaya ilişkin önlem ve tedavilerin yoğunluğunun bireyin toplam riskine göre düzenlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Bu da, toplam risk hesabının en sağlıklı ve güvenilir biçimde yapılmasını gerektirmektedir. Tek başına normal sınıra yakın bulunan birden çok risk faktörü aldatici bir rahatlığa yol açarak yaşam biçimi değişimi ve tedaviyi önleyebilir. Bu nedenle, bu faktörlerin oluşturduğu toplam risk düzeyinin vurgulanması çok önemlidir (33).

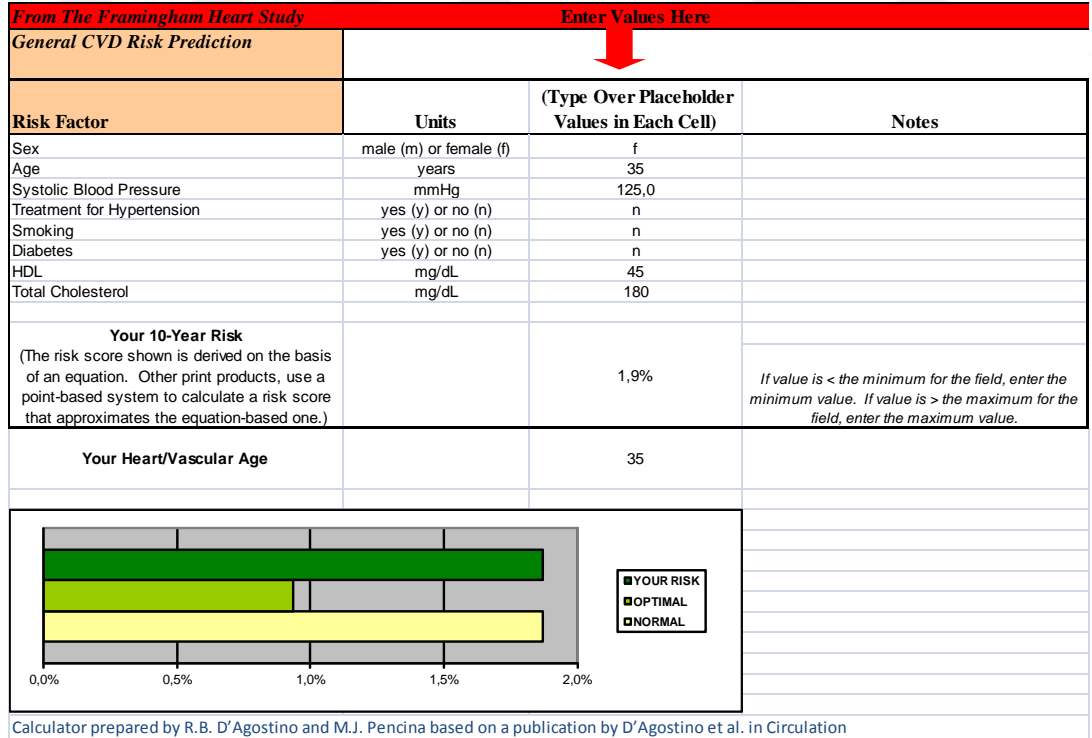
2.2.3. Kalp damar hastalığı risk hesaplama sistemleri

2.2.3.1. Framingham risk hesaplama sistemi

Framingham, ABD'de Massachusetts eyaletinde bir kasaba olup, bu kasabada yaşayan 5209 erişkin 1948 yılından başlayarak ileriye dönük izlem çalışması kapsamına alınmıştır. NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) ve Boston Üniversitesi'nin ortak projesi olan bu çalışmada bugün üçüncü kuşak bireyler izlenmektedir. Amerikan Kalp Birliği (AHA), Framingham çalışması verilerine dayanarak bir risk değerlendirme sistemi geliştirmiştir. Bu sistemde, cinsiyet, yaş, sigara, aile öyküsü, KDH varlığı,

diyabet varlığı, açlık kan şekeri yüksekliği (>100 mg/dl), boy, ağırlık, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, antihipertansif tedavi altında olmak, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid parametreleri kullanılarak 10 yıl içinde miyokart infarktüsü veya koroner ölüm riski hesaplanır (42).

Şekil 2.2.3.1'de NIH/NHLBI sayfasının Framingham verilerine dayanarak önerdiği risk hesaplama sistemi örnek bir hasta üzerinden gösterilmektedir. Hastanın risk düzeyi ile birlikte, aynı yaş ve cinsten düşük ve en düşük risk düzeyindeki yüzdeler de kıyaslama için verilmektedir. Bu sistemde verileri daha sağlıklı olduğu için risk hesaplamasında total kolesterol ve HDL kolesterol kullanılmakla birlikte, birincil tedavi hedefi olarak LDL kolesterol alınmaktadır. Bu sert koroner kalp hastalığı son noktaları gelişme riski dışında, yine Framingham verilerine dayanarak sadece 10 yılda koroner kalp hastalığı gelişme olasılığı, iki yılda koroner kalp hastalığı gelişme olasılığı, 10 yılda genel KDH gelişme olasılığını hesaplayan çizelgeler de vardır (43).



Şekil 2.2.3.1. Framingham verilerine dayanarak Amerikan Kalp Birliği' nin düzenlediği otomatik risk hesaplama sistemi.

Tüm bu yeni değerlendirmeler göz önüne alınarak, risk değerlendirmesi sonucu olgular dört ana grupta toplanabilir (43) :

1. Çok yüksek risk grubu

◆ Girişimsel veya girişimsel olmayan yöntemlerle KDH varlığı gösterilmiş olanlar, miyokard enfarktüsü, akut koroner sendrom, revaskülarizasyon işlemi öyküsü, iskemik inme ve periferik damar hastalığı öyküsü bulunanlar.

◆ Tip 2 diyabet veya tip 1 diyabet+hedef organ hasarı bulunanlar (mikroalbüminüri gibi).

◆ Orta ve ileri derece kronik böbrek yetersizliği (GFR <60 ml/dk/1.73 m²).

◆ Framingham Risk Skoruması sisteminde hesaplanan riski >%20 olanlar.

2. Yüksek risk grubu

◆ Belirgin biçimde yüksek tek risk faktörü olanlar (ailesel dislipidemi, şiddetli hipertansiyon gibi).

◆ Framingham Risk Skoruması sisteminde hesaplanan riski ≥%15 ve ≤%20 olanlar.

3. Orta risk grubu

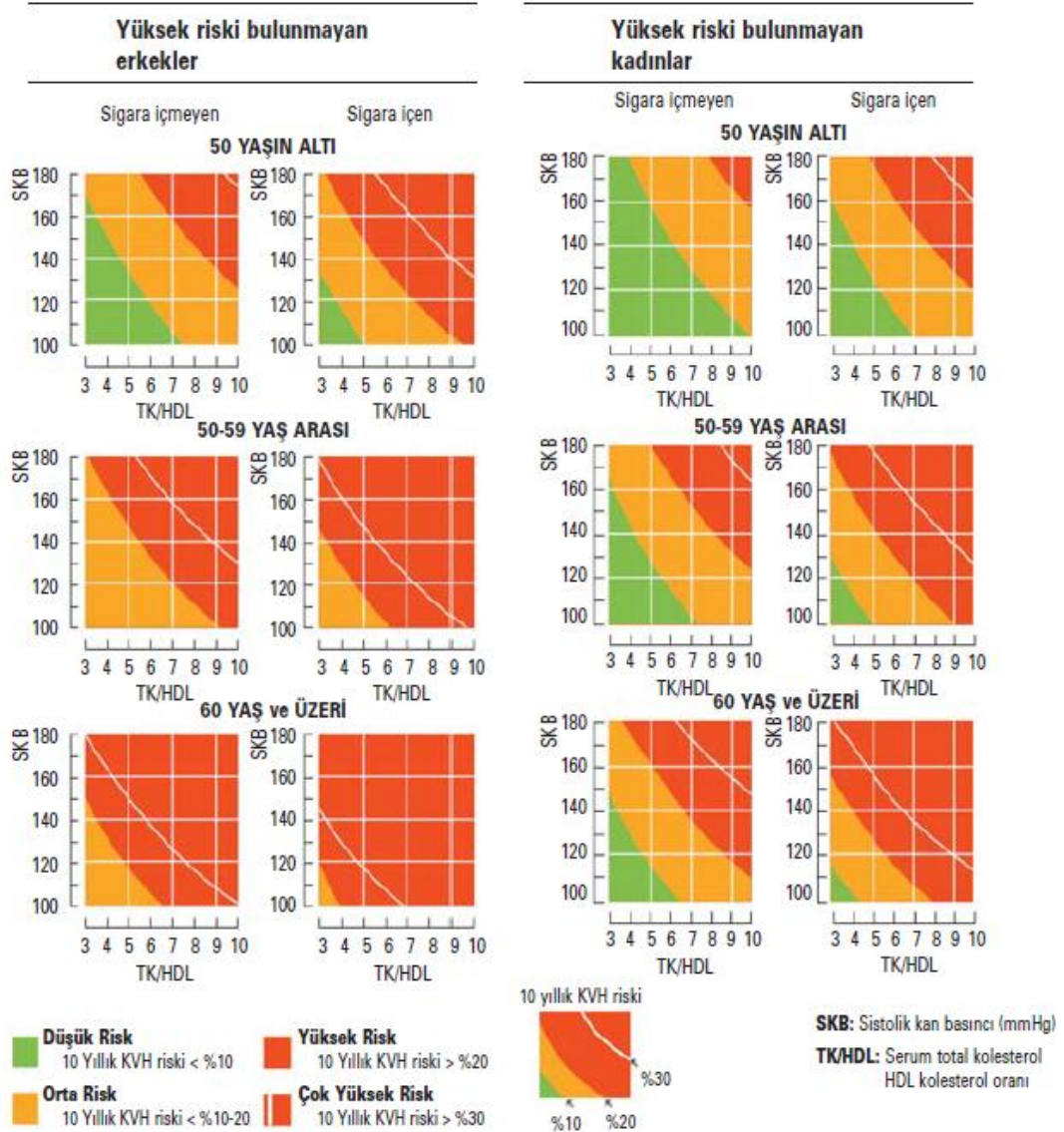
◆ Framingham Risk Skoruması sisteminde hesaplanan riski ≥%10 ve ≤%15 olanlar. Özellikle bu risk grubunda ek göstergelerden yararlanılabilir: trigliserit, HDL-kolesterol, hs-CRP, fibrinojen, homosistein, apo-B, Lp(a), abdominal obezite, fizik aktivite, erken aile öyküsü, sosyal sınıf, vb.

4. Düşük risk grubu

◆ Framingham Risk Skoruması sisteminde ≤%10 risk hesaplananlar.

2.2.3.2. JBS-2 risk hesaplama sistemi

Bu model 2005 yılında “Joint British Society” tarafından oluşturulmuştur. Diğer risk modellerinden farkı sadece 10 yıllık koroner kalp hastalığı riskini değil, 10 yıllık KDH (koroner arter hastalığı, inme ve gecici iskemik atak) riskini hesaplamasıdır. Riskin hesaplanmasında kullanılan başlıca faktörler; yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, sigara kullanımı ile total kolesterol/HDL oranıdır (Şekil 2.2.3.2). Risk oranları olarak 10 yıllık KDH riski < %10; düşük risk, %10- 20; orta risk, %20-30; yüksek risk, > %30 çok yüksek risk olarak belirlenmiştir. Sadece üç yaş katmanı içermektedir: < 50, 50-59 ve ≥ 60. Bu üç katmanda bulunan kişilerin risk hesaplaması sırasıyla 49, 59 ve 69 yaş için hesaplanmaktadır. Bu yöntem, daha önceki modellerde, yüksek göreceli riskte fakat düşük mutlak riskte bulunan genç kişilerin tedavi almaması yönündeki endişeleri azaltmıştır. Bu modelde yüksek risk grubu hastalar tanımlanmış ve bu hastalarda 10 yıl içinde öngörülen kalp damar hastalığı riski her zaman %20'nin üzerinde olduğu kabul edilmiştir. Yüksek risk grubunda bulunan ve kalp damar hastalık risk hesaplamasına gerek olmayan hastalar; aterosklerotik KDH (koroner arter hastalığı, beyin damar hastalığı ve periferik damar hastalığı), tip 1 ve 2 diyabeti bulunanlar, total kolesterol/HDL kolesterol oranı ≥ 6 olanlar, hipertansiyona bağlı hedef organ hasarı bulunanlar, diyabetik nefropati dahil kronik böbrek hastalığı bulunanlar, kalıtsal dislipidemisi bulunanlar ve metabolik sendromu bulunanlar olarak belirlenmiştir (44).



Şekil 2.2.3.2. JBS-2 risk hesaplama sistemi.

2.2.3.3. ESC/EAS 2011 Dislipidemi Kılavuzu ışığında SCORE risk değerlendirme sistemi

Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Avrupa Ateroskleroz Derneği'nin Temmuz 2011'de ortaklaşa yayımladıkları Dislipidemi Tedavi Kılavuzu bu konuyu geniş bir bakış açısıyla genel KDH korunma kapsamı içinde ele almış ve bazı yeni yaklaşımlar geliştirmiştir (45). Son dislipidemi kılavuzu da SCORE sisteminin kullanımını önermektedir.

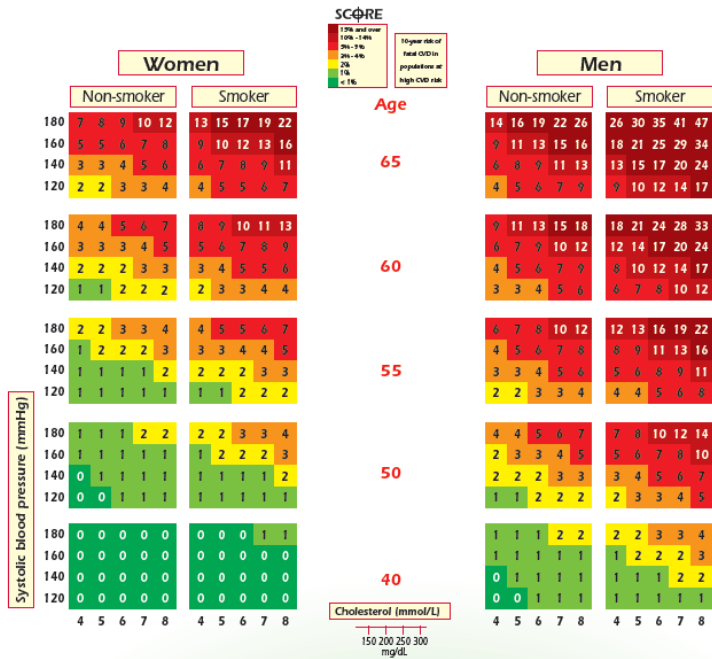
SCORE sisteminin tabloları total kolesterol değerleri veya total kolesterol/HDL-kolesterol oranı göz önüne alınarak hazırlanmıştı. Ancak, daha sonra SCORE veritabanı incelendiğinde, HDL kolesterolün ayrı bir değişken olarak sisteme eklenmesinin risk hesaplanmasına ciddi bir katkıda bulunduğu ve tüm risk düzeylerinde değişikliğe neden olduğu gözlenmiştir (46,47). Bu durum özellikle % 5 düzeyinin hemen altındaki kişilerde önem taşımaktadır.

HDL-kolesterol düzeyleri düşük ise, bu kişilerin çoğu yüksek risk grubuna çıkmakta ve tedavi düzeyleri değişmektedir. Bu nedenle, yeni dislipidemi kılavuzunda farklı HDL-kolesterol düzeylerine göre risk hesaplama cetvelleri düzenlenerek SCORE sistemine eklenmiştir (48). Bu tablolar yüksek ve düşük riskli ülkeler için ayrı ayrı sırasıyla 0.8 mmol/l (30 mgr/dl), 1.0 mmol/l (40 mgr/dl), 1.4 mmol/l (55 mgr/dl), 1.8 mmol/l (70 mgr/dl) değerler için düzenlenmiştir. Bu değişiklik elektronik hesaplama sistemine de yansıtılmıştır. Bu sistemde yer almayan açlık trigliserit düzeyleri de risk oluşumunda rol oynamakla birlikte, özellikle HDL kolesterole göre ayarlama yapıldığında önemi azalmaktadır. Bu nedenle, açlık dışı trigliserit düzeyinin artık lipoproteinleri ve buna bağlı artmış riski yansıttığı için ileride HDL-kolesterolden bağımsız biçimde risk hesaplanmasında rolü olabileceği de düşünülmektedir. Bu sistemde hs-CRP ve homosistein gibi faktörlerin etkisi de değerlendirilmiş, ancak katkılarının ılımlı olduğu gözlenmiştir (33).

Bu kılavuzda dikkat çekilen bir konu da, bir grup olguda riskin tablolarda hesaplanandan daha yüksek olabileceği konusudur. Bu gruba giren bireyler, sosyal yoksunluk sorunu olan kişiler, santral tipte şişmanlığı olanlar, sedanter yaşamı olanlar, asemptomatik olmakla birlikte aterosklerozun prelinik bulguları (karotis ultrasonografisinde plak veya intima-media kalınlaşması varlığı) saptananlar, böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar, aile öykülerinde erken KDH olanlar şeklinde sıralanabilir. Buna karşılık, çok yüksek HDL-kolesterol düzeyine sahip kişilerde veya uzun yaşamlı aile öyküsüne sahip kişilerde risk, tablolarda hesaplanandan daha düşük olabilir.

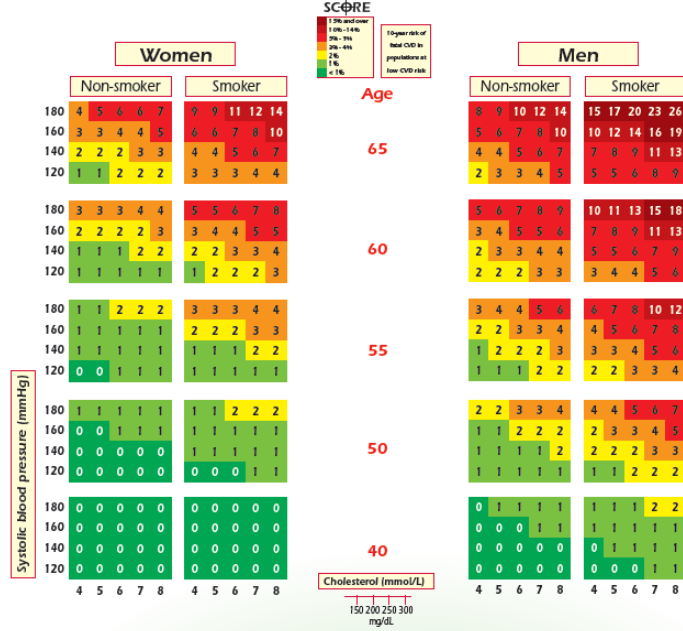
SCORE - European High Risk Chart

10 year risk of fatal CVD in high risk regions of Europe by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status



SCORE - European Low Risk Chart

10 year risk of fatal CVD in low risk regions of Europe by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status



Şekil 2.2.3.3. Score risk tablosunun yüksek ve düşük risk hesaplamalarına göre gösterimi.

2.3. KALP DAMAR HASTALIĞI VE ENDOTEL FONKSİYONLARI

2.3.1. Normal Endotel ve İşlevleri

Endotel; dolaşım sistemini döşeyen, tek katlı yassı epitel hücrelerinden oluşan bir organ sistemidir (8). Endotel tabakasının damar tonusunun ayarlanması (vazoregülasyon), homeostazın sağlanması, damar geçirgenliği, inflamatuvar yanıt ve anjiyogenezin düzenlenmesi gibi görevleri vardır (9).

Endotel yalnızca damarları döşeyen pasif yarı geçirgen bir tabaka değil; aksine, sentezlediği ve salgıladığı maddeler ile damar homeostazında çok önemli rol oynayan endokrin özellikle bir organdır. Endotel hücreleri fizyolojik ve patolojik uyarılara yanıt olarak salgıladıkları çeşitli vazoaktif maddeler ile damar düz kas hücresinin tonusunu ayarlar ve normal kan akışını sürdürür. Normal endotel antikoagulan, antitrombotik ve fibrinolitik özelliğe sahiptir (49).

Endotel çeşitli fonksiyonları olan birçok mediatörün kaynağı olarak da işlev görür; damar tonusunun düzenlenmesinde prostasiklin, endotel kökenli hiperpolarize edici faktör (EDHF), NO ve endotelin; antiplatelet etkili nitrik oksit ve prostasiklin; antikoagülan etkili trombomodulin ve heparin benzeri proteoglikan; profibrinolitik etkili ürokinaz ve doku plazminojen aktivatörü (tPA); antifibrinolitik etkili plazminojen aktivasyon inhibitörü (PAI-1); hücre adezyonunda ve inflamasyonda görev alan selektinler, vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1), interselüler adezyon molekülü (ICAM-1), interlökin-8 (IL-8), monosit kemoatraktan protein (MCP-1) bunlardan bazıları olarak sayılabilir (50-52).

Endotelin esas görevi normal kan akışını korumaktır. Bu NO, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör, prostoglandin I₂ (PGI₂) ve C tip natriüretik peptid gibi çeşitli vazoaaktif maddelerin salınımı yoluyla gerçekleştirilir. NO ve PGI₂ ana vazodilatatörler olmalarına ek olarak trombositler üzerinde antiagregan etkiye de sahiptirler. Damar dilatasyonu dengelemek için endotelden; endotelin 1, anjiotensin 2, tromboksan A₂ gibi vazokonstriktörler de salınır. Perfüzyonun devam ettirilmesi ve damar açıklığının sağlanması da esas olarak endotelden NO ve PGI₂ salınımı ile sağlanır (53,54).

Ayrıca endotel tabakası vasıtası ile damar duvarına ve dokulara kanda bulunan maddelerin ve hücrelerin geçişi düzenlenir. Sağlıklı bir damarda eritrositler, lökositler ve trombositler endotele yapışmaz ya da dokulara göç etmez. Normal endotel; doku hasarı oluşan bölgelere inflamatuvar hücre göçünü de düzenler. Endotel hücrelerinden salınan sitokinler ve yüzey adezyon molekülleri inflamatuvar yanıtta katkıda bulunur. Hücre adezyonunda; immunglobulin süper ailesi (ICAM-1, VCAM-1), selektinler (P-selektin, L-selektin, E-selektin) ve β 2 integrinler (CD11/CD18) gibi mediatörler görev alırlar (55,56).

2.3.2. Endotel Disfonksiyonu

Normal endotel fonksiyonu kan basıncının dengelenmesi, damarsal açıklık ve perfüzyonun sağlanması, trombozun inhibisyonu ve fibrinolizin

uyarılması, okside LDL'nin birikimini önlemek ile karakterize iken; endotel disfonksiyonu endotel bağımlı damar dilatasyonunun bozulması yanında endotel aktivasyonu denilen ve aterosklerozun tüm evrelerinde etkili proinflamatuvar, prokoagulan, proliferatif yapının oluşması ile karakterize bir durumdur (57).

Endotel hasarı, damar hastalıklarının patogenezinde ve trombüs oluşumunda kritik bir rol oynar. Vazodilatatör-vazokonstriktör, antitrombotik-protrombotik, antiinflamatuvar-proinflamatuvar, büyüme inhibitörleri-uyaranları olaylar arasındaki fizyopatolojik denge bozulur. Endotel tabakası normal fonksiyonlar üzerine anormal ve uygunsuz uyarılar gönderir. Klinikte endotel disfonksiyonu; trombüs oluşumu, vazospazm, ateroskleroz ve hipertansiyon olarak karşımıza çıkar. Endotel fonksiyon bozukluğunun en sık sonucu aterosklerozdur. Bu olay endotel tabakasının bozulması ile sonuçlanır (58).

Endotel disfonksiyonu başta koroner arter hastalığı, HT, DM, KKY, kronik böbrek hastalığı ve şişmanlık gibi pek çok durumla ilişkilendirilmiştir (59-62).

2.3.3. Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz

Ateroskleroz inflamatuvar, genetik ve immunolojik olayların neden olduğu çok faktörlü bir hastalıktır (63).

Endotel disfonksiyonu, aterosklerozdaki temel mekanizmalardan biridir. Klasik ve yeni belirlenen risk faktörlerine bağlı kronik hasarlanma, endotelde vazodilatatör cevabın azalmasına yol açar. Sonuçta endotelde oluşan vazokonstriksiyon, düz kas hücrelerinin migrasyonu, inflamatuvar hücrelerin birikimi, sitokin üretiminin artışı gibi faktörler aterosklerotik plak oluşumuna neden olurlar. Endotel disfonksiyonu yalnız plak oluşumuna neden olan aterosklerotik sürecin başlangıcı olmakla kalmaz, ayrıca oluşan plağın büyümesine, rüptürüne ve trombojenik olayların tetiklenmesine de sebebiyet verir (64).

Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz ilişkisinin ortaya konmasından sonra yapılan çalışmalarda; koroner hastalıklar için risk faktörleri mevcut

olan ancak anjiyografik olarak KDH bulgusu olmayan bireylerde hem ana damarlarda, hem de mikrovasküler düzeyde endotel fonksiyon bozukluğu varlığını göstermiştir (65). Bu sonuçlar, aterosklerozun klinik öncesi döneminde de endotel fonksiyon bozukluğu olduğunu gösterir.

2.3.4. Endotel Disfonksiyonun Klinik Önemi

Endotel disfonksiyonu, aterosklerozun erken fazında görülmesinden dolayı; KD hastalıklarının başlangıç aşamasında saptanması ile tanı, tedavi ve takibinde yararlı olabilir.

Ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkinin gösterilmesi, endotel fonksiyonunun değerlendirilerek ateroskleroza yatkınlığın belirlenebileceği ve endotel fonksiyon bozukluğunun kötü kalp damar hastalık prognoz belirteci olabileceğine yönelik düşüncelerin öne sürülmesine neden olmuştur (64).

2.3.5. Endotel İşlevinin Değerlendirilmesi

Endotel işlevleri çeşitli şekillerde değerlendirilebilir:

- 1) İdrar ve plazmada nitrik oksit ve metabolitlerinin ölçümü (66)
- 2) Endotel disfonksiyonunun dolaşımdaki belirteçleri (67-71)

asimetrik dimetilarginin (ADMA), ICAM-1, VCAM-1, Pentraksin 3, t-PA

- 3) Girişimsel metodlar:

a. Girişimsel koroner testi: Kardiyak kateterizasyon esnasında asetilkolin, papaverin gibi NO salınımını uyaran maddeler veya nitrogliceril verilerek vazodilatasyonun değerlendirilmesi esasına dayanan testlerdir (64,67).

b. Girişimsel ön kol testi: Ön kola yerleştirilen bir pletismograf aracılığıyla yapılan testlerdir. Bu testler için damar içi kateterizasyon ile asetilkolin gibi maddelerin verilmesi gerekir (64,67).

- 4) Girişimsel olmayan metodlar:

a. Girişimsel olmayan koroner testi: Pozitron emisyon tomografisi ile koronerlerin değerlendirilmesi (67).

d. Girişimsel olmayan ön kol testi: Ön kolda brakial arter üzerinde akıma bağlı dilatasyonun (Flow Mediated Dilatation: FMD) ultrasonografik olarak ölçülmesi esasına dayanan bir yöntemdir (64,67).

e. Karotis arter intima-media kalınlığı ölçümü (68).

f. Arteriograf ile nabız dalga hızı, güçlendirme indeksi ve santral aort basıncı saptanması

2.4. ARTERİYEL SERTLİK

Biyofizikte elastisite teorisi bir cisime uygulanan kuvvet ve meydana getirdiği biçim değişikliği ile ilgilenir (72,73). Birim alana düşen kuvvete 'stress-baskı' denir. Meydana gelen biçim bozukluğunun orijinal haline oranına ise 'strain-yüklenme' adı verilir. Baskı-yüklenme ilişkisinin eğrisi elastik katsayı (modulus) olarak adlandırılır.

Arteriyel damarların biyolojisinde mekanik stres basınç olarak, strain ise çapta meydana gelen değişiklik olarak temsil edilir. Aralarındaki ilişki doğrusal olmadığı için, verilen basınçtaki eğrinin eğimi elastisite ya da tam tersi damar sertliğini yansıtır. Elastisite ve sertliğin her ikisi de nitel terimlerdir. Nicel karşılıkları 'uyum (kompliyans) ve esneklik (distensibilite)' dir. Uyum, gerilebilir bir tüpte ya da arterde uygulanan bir basınç değişikliği sonucunda görülen hacim değişikliğinin oranıdır. İster sert ister elastik olsun büyük çaplı bir arterde basınç artışıyla meydana gelen hacim uyumu küçük bir arterden daha fazladır. Bu değişiklik arteriyel uyumlardaki değişikliklerin karşılaştırılmasında yanlış yönlendirici olabilir. Esneklik ise uyumda meydana gelen kısmi değişikliklere karşılık gelen çaptaki ya da hacimdeki değişikliklerdir. Esneklik değişik boyutlardaki arterleri karşılaştırmada faydalıdır.

2.4.1. Arteriyel Sertlik Göstergeleri

Arteriyel sertlik göstergeleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 2.4.1.).

Tablo 2.4.1. Arteriyel Sertlik Göstergeleri.

Nabız Dalga Hızı	Arteriyel kesim (segment) boyunca yayılan kan dalgasının hızı Uzaklık / zaman farkı(cm/sn)
Arteriyel Gerilebilirlik (Distensibilite)	Basınç artışına göre çaptaki nispi değişim Çap farkı / basınç farkı x çap
Arteriyel Uyum (Kompliyans)	Basınç artışına göre çaptaki mutlak değişim Çap farkı / basınç farkı
Elastik Katsayı (Modulus)	Bazal çapın % 100 artması için gerekli basınç Basınç farkı x hacim / hacim farkı x duvar kalınlığı

2.4.2. Arteriyel Sertlik' in Temel Prensipleri

Günümüz alışlagelen KD sistemi fizik muayenesi nabız hızı ile karakterinin incelenmesi, kan basıncı ölçümü ve dinleme bulgularından oluşmaktadır. KD hasarı çok sayıda hastalık için son ortak yol olup, hastalık ve ölüm oranının en sık nedenidir. Bu nedenle, KDH' nın geri döndürülebilir safhada tanınması için daha erken dönemde etkilenmenin fizyopatolojisini açıklayabilecek düzeyde detaylı bilgi gerekmektedir. Ekokardiyografi ve girişimsel yöntemler KD sistemi hakkında alışlagelen incelemeye göre daha fazla bilgi sağlayabilir. Fakat bu yöntemlere ulaşmak daha zordur. Değerlendirme ve işlem zorluğu, temel patolojik durumu her zaman erkenden ortaya koyamamaları bu yöntemlerin sınırlılıklarıdır. Bu nedenle basit, güvenilir, girişimsel olmayan, kolay kullanılabilen ve yukarıda belirtilen zorlukları aşabilecek bir tanı yöntemine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu safhada, arteriyel nabız dalgası şeklinin kan basıncı değerlerine ilaveten başka hemodinamik bilgiler barındırdığının anlaşılması ile nabız dalgası analizi gündeme gelmiştir.

Arteriyel nabız dalgasının grafiksel kaydı ilk defa 1800' lü yılların sonlarında yapıldı. Fredrick Akbar Mahomed, 1872' de 'sphygmograph' adlı cihazla el bileğinden nabız kaydı yaparak hipertansiyon ve yaşlanmayla

arteriyel nabız dalgasında değişim olduğunu ilk kez ortaya koydu (74). Takip eden süreçte, büyük arterlerin mekanik davranışlarının oldukça karmaşık olduğu, tam olarak ortaya konmasında hem teorik hemde teknik açıdan ciddi zorluklar olduğu anlaşıldı. Arterlerin doğrusal olmayan viskoelastik özellikler sergiledikleri ve güçlü düzenleyici mekanizmalara sahip oldukları gösterildi (74,75).

2.4.3. Modeller ve Basınç Ölçümü

Arteriyel sistemin incelenmesine yönelik iki farklı örnek (model) ortaya konmuştur.

Windkessel örneğinde, arteriyel sistem yangın hortumu sistemine benzetilir. Büyük arterlere benzetilen hava dolu bir kubbe; aralıklı çalışan bir pompa tarafından üretilen akım pulsasyonlarını tamponlar. Geniş çaplı yangın hortumu bir kanala ve hortumun ucundaki ağızlık da periferik arteriyollere benzer (75,76). Bu örnek arteriyel sistemin tamponlama ve iletim işlevlerini ayırır. Sadece direnç arttığı zaman sistolik ve diyastolik kan basıncında eşit derecede artışla birlikte ortalama kan basıncı artar. Bunun yanında, esneklikte ek bir azalma olduğu zaman da ortalama kan basıncı aynı miktarda artar. Ancak kan basıncı dalgalanmaları (osilasyonları) ile sistolik kan basıncı orantısız şekilde artarken diyastolik basınçta belirgin bir değişiklik olmaz (76). Bununla birlikte Windkessel örneğinde iki önemli sınırlama mevcuttur (77). İlki, arteriyel sistemin tamponlama ve iletim işlevleri ayrı değildir. Aorta ve ana dalları her iki işlevi de aynı anda yapar. Ayrıca, en elastik arter olan aortadan daha az elastik olan periferik arterlere doğru ilerlendikçe tamponlama işlevi giderek azalır. Fakat iletimde belirgin artış olur. İkincisi, Windkessel örneği nabız dalga hızının sonsuz bir değere sahip olduğunu varsayar. Arteriyel sistem boyunca basınç dalga hızı (velosite) heterojen olduğu için bu varsayım gerçekleşmeyebilir. Bu heterojeniteyi ise bitişik arteriyel bölümlerdeki ayrı ayrı iletim ve tamponlama miktarları sağlar. Özellikle sağlıklı kişilerde periferik arterler santral arterlerden daha serttir. Bu fenomen periferden kalbe doğru gidildikçe damarlardaki basınç dalgasının genliğinde artışa yol açar. Bu durum basınç artışı (amplifikasyonu) olarak

bilinir. Diğer yandan, bir arter boyunca taşınan nabız dalgası genliğinin sınırlı bir değer olduğunu varsayan yayılım örneğini (propagatif modeli) arteriyel sisteme uygulamak daha doğru bir yaklaşım olabilir. Bu örnek, değişken elastik özellikleri olan ve periferik direnç noktalarında sonlanan distensibil (gerilebilir) basit bir tüpden oluşur (74,75). Tüpün dağılmış elastik özellikleri ileri yönlü nabız dalgası oluşumuna izin verir. Böylece tüpün sonundaki direnç noktasından ve çok sayıda dallanma noktasından yansıyan nabız dalgası oluşur. Oluşan nabız dalgasının yayılımı ile arteriyel tüpün gerilebilirliği (distensibilitesi) arasında ise ters yönlü bir ilişki mevcuttur (77).

Bu örnekler doğrultusunda çalışılınca, tüpün sonunda yüksek bir direnç olduğu, ileri yönlü dalgaların bu yüksek direnç noktalarından geriye doğru yansıyarak dalgaların üretildiği gösterildi (74,75). İnsan vücudundaki dalga geri yansımaları (refleksiyonları) ise iletim arterlerinin periferik çatallanma noktalarının ve daha küçük arterlerin değişik özellikteki damar yapılarından kaynaklanabilir. Normal bir arteriyel sistemde, sol ventrikül ejeksiyonunu müteakiben tüm sistem boyunca ileri yönlü yayılan sistolik bir nabız dalgası oluşur. Bu dalga, periferden yansıyarak diyastolde geri döner ve ikincil dalgalanmalar oluşturur. Bu sayede diyastol esnasında da santral (aort kökü) basınç belirli bir seviyede tutularak koroner perfüzyon desteklenmiş olur. Arteriyel sertlik arttığı zaman arteriyel sistemde yayılan nabız dalgasının hızı da artar (77). Bu da nabız dalgasının perifere daha hızlı ulaşmasına dolayısıyla daha erken yansımaya yol açar. Yansıyan dalganın kalbe ulaşması zamanla diyastolden sistole doğru kayar. Bu dalgalar ileri yönlü dalgalarla birleşirler ve sonuçta sistolik basınç artar. Diğer taraftan diyastolik dalgalanmaların azalması neticesinde kan basıncında diyastolde keskin bir düşüş olur. Sonuç olarak, arteriyel sertlikteki artış, aort kökü basıncının (santral aort basıncı) geç sistolde artmasına (afterload), diyastolde azalmasına ve ortalama arteriyel basıncın artmasına sebebiyet verir.

2.4.4. Arteriyel Sertlik Ölçüm Yöntemleri

Arteriyel nabız dalgası analizinin gündeme geldiği ilk yıllardan beri, nabız dalgası kaydı ve analizi uzun süre girişimsel olarak yapılmıştır.

Sonrasında ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi ileri teknolojik gelişmeler sayesinde çeşitli girişimsel olmayan yöntemler ortaya çıkmıştır. Bu yeni yöntemlerin geçerliliği kapsamlı araştırmalar ile ispatlandıktan ve artmış arteriyel sertliğin önemi anlaşıldıktan sonra kullanımları daha yaygınlaşmıştır. Girişimsel olmayan yöntemler sayesinde alışlagelen fizik muayene yapılırken de arteriyel sertliğin değerlendirilmesinin önü açılmıştır. Arteriyel sertlik analizi klinik olarak birbirini tamamlayan iki farklı yöntemi içerir.

a) Arteriyel sertliğin saptanması

1. Bölgesel sertlik
2. Yerel sertlik
3. Sistemik sertlik

b) Yansıyan nabız dalgası (dalga refleksiyon) analizi

Sistemik arteriyel sertlik yalnızca dolaşım örneklerinden tahmin edilebilir. Bunun tersine yerel ve bölgesel arteriyel sertlik arteriyel sistemde farklı yerlerden doğrudan ve girişimsel olmayan yöntem ile ölçülebilir. Dalga geri yansıması (refleksiyonu) analizi periferik bir arterden (genellikle karotis, brakial ve radyal arter) girişimsel olmayan yöntem olan nabız dalgası kaydı ile yapılır. Bu dalgadan santral nabız dalgası elde edilir ve çeşitli analizler yapılır. Bu analizlerde nabız dalgasının farklı özelliklerini (basınç, doppler, distansiyon vb.) ölçen çok sayıda girişimsel olmayan cihaz kullanılmaktadır.

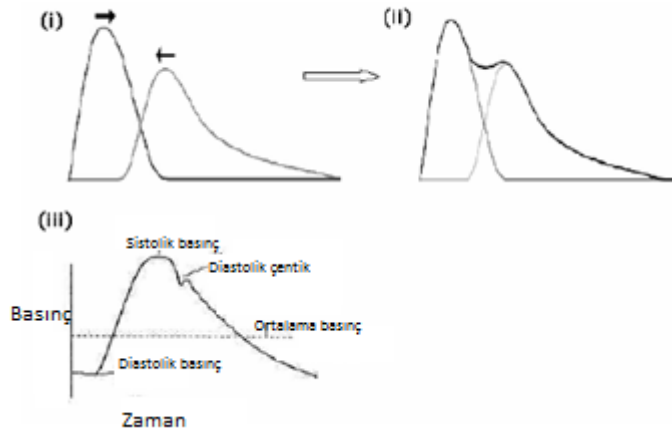
2.4.5. Arteriyel Sertliğin Bölgesel Değerlendirilmesi

Bölgesel arteriyel sertlik değerlendirmesinde en sık olarak aorta kullanılır. Arteriyel tamponlama işlevine en büyük katkıyı torasik ve abdominal aorta yapar ve aortik nabız dalga hızı çok çeşitli topluluklarda sonuçların bağımsız öngördürücüsüdür (78). Bununla birlikte, bütün arteriyel bölgeler değerlendirmede kullanılabilir. Bölgesel sertlikte kullanılan yöntem nabız dalga hızı ölçümüdür.

2.4.6. Arteriyel Sertlik ve Nabız Dalga Hızı

Arteriyel vuru; kalp kasılmaları neticesinde atılan kanın periferik arterler boyunca yarattığı dalgalandır. Sol ventriküldeki kan aort kapağı aracılığı ile periferik boşalırken, arteriyel ağacın basınç, çap ve akım özellikleri ile etkileşir. Sol ventrikül kasılması sonucu kanın çıkan aortaya atılması ile tüm vücuttaki arter duvarlarında bir basınç dalgası oluşur. Bu basınç dalgası arterlerin kalbe olan uzaklıklarına ve yapısına bağlıdır. Vücudun çeşitli bölgelerindeki arterlere farklı yapı, hız ve genlikte ulaşır. Bu basınç dalgası girişimsel kateterler ya da eksternal basınç ölçer ile kaydedilebilir. Girişimsel olmayan basınç ölçerlerin en önemli avantajları arteriyel ağacın birçok yerinden kayıt alabilmeleridir (79,80).

Şekil 2.4.1.' de gösterilen periferik basınç dalgası gerçekte üç ayrı dalganın birlikteliği (superempozisyonu) ile oluşmaktadır: (i) sistol esnasında kalpten periferik gelen ilk dalga, (ii) diastolde özellikle damar çatallanma yerlerinden kaynaklanan periferikden kalbe yansıyan dalga ve (iii) kalpte aort kapak bölgesinde meydana gelen diastolik yansımalar. Son iki dalga tek bir yansıyan dalga gibi değerlendirilebilir. Birinci dalganın karakteri (sistolik bileşen) arteriyel sertliğe ve sol ventrikül ejeksiyonuna bağlıdır. İkinci dalganın karakteri (diastolik bileşen) ise dalga yansımasının meydana geldiği yere ve arteriyel sertliğe bağlıdır (80).



Şekil 2.4.6.1. Radyal arterden yapılan basınç dalgası kaydı ve bileşenleri.

Sol ventrikülün kasılması ile kanın çıkan aortaya atılması aortu dilate eder ve arteriyel ağaca belli hızlarda yayılım gösteren bir nabız dalgası oluşturur. Bu dalganın yayılım hızı arteriyel sertliğin bir ölçütü olan nabız dalga hızıdır. Hız ne kadar yüksekse arteriyel sertlik o kadar fazla ve arteriyel gerilebilme kabiliyeti (distensibilite) o kadar zayıftır. Gerilebilirlik (distensibilite) belirli çapta oluşan basınç değişikliğine cevap olarak gelişen rölatif çap/hacim, uyum (kompliyans) ise mutlak çap/hacim değişikliği olarak tanımlanabilir. Elastisite genişliyebilirliğin kantitatif ölçümüdür. Sertlik ise uyum ve genişliyebilirlik kavramlarına anlamca zıt özgün olmayan bir kavramdır (80).

Nabız basıncı sol ventrikül ejeksiyonu ile oluşarak, arter duvarının geometrik ve elastik özellikleri ile kanın yoğunluğuna bağlı bir hız ile arteriyel ağaca dağılır. Nabzın belli uzunluktaki arteriyel segmentteki hareket hızı olarak tanımlanan nabız dalga hızı, nabız basıncı kaydının yapıldığı iki bölge arasındaki uzaklık ve aradaki zaman farkı ile ilişkilidir. Nabız dalga hızının esas belirleyicileri arter lümeninin ve duvarının özellikleridir.

2.4.7. Geri Yansıma Dalgalarının Girişimsel Olmayan Yöntemle Değerlendirilmesi

Daha önceden ifade edildiği gibi arteriyel dalga; ventrikül kasılması sonrası gelişen ileriye doğru dalga ve geri yansıma dalgalarından oluşmaktadır. Dalgalar çoğunlukla dallanma noktalarında ve periferde geriye yansır. Nabız dalga hızı küçük olduğu için elastik damarlardan yansıyan dalgalar diyastol sırasında aort köküne daha geç varırlar. Nabız dalga hızı sertliğin artmış olduğu durumlarda yüksek olduğu için geri yansıma dalgası aort köküne diyastolde daha erken ulaşır. İleriye doğru olan dalgaya eklenip birliktelik oluşturarak sistolik basınçta ve dalganın genişliğinde artmaya neden olur. Bu durum güçlendirme indeksi kullanılarak hesaplanabilir (81).

Güçlendirme indeksi, yüksek nabız dalga hızı haricinde geri yansıma noktalarındaki değişikliklerden de etkilenir. Arteriyel basınç dalga analizi

çıkan aorta gibi santral düzeyde değerlendirilmelidir. Çünkü geniş santral arterler, sol ventrikül ve arter damarlarının yükünü daha doğru olarak yansıtır. Aort basınç dalgaları brakial ve radyal arter dalgalarından ya da ortak karotid arter dalgalarından analiz edilebilir (82-84). Radyal ve ortak karotid arterdeki dalgalar kalem boyutundaki problemlerle, brakial arterden ise kola manşon bağlanarak yapılan ölçüm ile saptanabilir.

2.4.8. Santral Nabız Basıncı, Güçlendirme İndeksi ve Arteriyel Sertlik

Karotis arterden ölçülen ve santral basıncı gösteren basınçlar ile brakial arterden ölçülen ve periferik basınçları gösteren sistolik ve nabız basınçlarının birbirleriyle karıştırılmaması gerekmektedir. Periferik arterlerde geri yansıma (refleksiyon) noktaları santral arterlerden daha yakındır ve geri yansıma dalgaları periferik arterlerde santrale göre daha hızlı ilerler. Basınç dalgasının genliği amplifikasyon fenomenine göre periferik arterlerde santral arterlere göre daha büyüktür. Bu sebeple genç hastalarda brakial arterlerden ölçülen sistolik ve nabız basınçları; santral basınçları, karotis arterden ölçüme göre daha yüksek gösterir (85).

Santral basınçlar ve güçlendirme indeksi ilerlemekte olan dalganın hızına, yansıyan dalganın genliğine, ejeksiyon süresine, yansıma noktasına, kalp hızı ile kasılmasına bağlıdır. Oysa ki nabız dalga hızı intrinsik olarak arteriyel sertliğin bir göstergesidir. Ayrıca patofizyolojik durumlar, ilaçlar vs. nabız dalga hızını değiştirmeden santral basınçları ve güçlendirme indeksini değiştirebilir (86). Bunlara ilaveten güçlendirme indeksi, nabız dalga hızına kıyasla kalp hızına daha duyarlıdır (87).

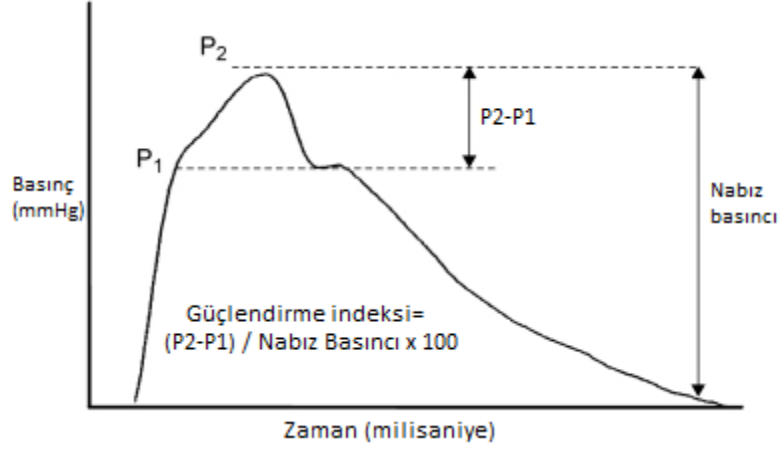


Şekil.2.4.8. Tensio Med marka arteriografin görünümü.

2.4.9. Santral Dalganın Analizi

Santral nabız kayıtlarında, sistol esnasında zirve basınç ile zirve akım çoğunlukla eş zamanlı olmaz. Zirve basınç daha geç ortaya çıkar. Bu durumlarda nabız dalgasının çıkan kolunda (sistol) zirve akımla eş zamanlı bir omuzlanma olur (P1) ve sonra basınç artışı devam ederek zirve sistole ulaşır (P2). Bu iki basınç noktası arasına güçlendirme basıncı denilmektedir. Santral nabız dalgası şeklinde, ilk sistolik bükülme P1' i gösterirken, sistolik zirve de P2 olarak adlandırılır. P2 ve P1 arası fark (AP) güçlendirme basıncını göstermektedir (Şekil 2.4.9.). Ayrıca, güçlendirme indeksi, ejeksiyon süresi gibi birçok değişken santral nabız dalgasından türetilir. Güçlendirme basıncının eşitlenmesi güçlendirme indeksi ile yapılır. Güçlendirme indeksi aşağıdaki formül ile elde edilir ve yüzde değer olarak ifade edilir (88).

$$Aix = P2 - P1 / PP$$



Şekil 2.4.9 .Brakial nabız dalgasında güçlendirme basıncının şematik gösterimi. P1: Erken sistolik çentik; P2: Geç sistolik çentik.

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma grubu seçimi ve değerlendirme

Bu çalışmaya Ocak 2013 – Ocak 2014 tarihleri arasında GATA İç Hastalıkları B.D. polikliniğine başvurmuş veya klinikte takip edilmiş, nabız dalga hızı belirlenmiş bireyler dahil edilmiştir. Çalışma için GATA Etik Kurulu'nun 02.01.2013 tarihli 12. oturumunda 1491-39-13/1648.4-70 numaralı kararı ile onay alınmıştır. Sonuçlar bilgisayar kayıt sisteminden tarama yapılarak alınmış ve retrospektif olarak araştırılmıştır.

Hastaları dışlama kriterleri:

1. 30 yaşından genç ve 85 yaşından yaşlı olanlar
2. Daha önceden bilinen malign hastalığı olanlar
3. Hasta onamı olmaması

Çalışmaya alınan bireylerin yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, koroner arter hastalığı ve eşdeğeri hastalık mevcudiyeti, hipertansiyon varlığı, kullandığı ilaçlar, ek hastalıklar incelendi. Poliklinik başvurularında istenmiş olan laboratuvar tetkiklerinden Framingham Risk skoru hesaplaması için gerekli olan LDL kolesterol, HDL kolesterol ve total kolesterol değerleri askeri sağlık otomasyon sisteminden alınarak kaydedildi. 30 yaşından genç ve 85 yaşından yaşlı olanlar, malign hastalığı olanlar ve onamı olmayanlar çalışma grubundan çıkartıldı. Framingham Risk Skorlaması yapılan 700 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.2. Kan basıncı ölçümü

Kan basıncı ölçümü en az 10 dakika oturur pozisyonda istirahatten sonra, sağ koldan, civalı manometre ile iki dakika aralıkla iki kez yapıldı. Korotkof faz I ve V seslerine göre sistolik ve diyastolik kan basıncı olarak belirlendi. İlk iki ölçüm birbirinden belirgin farklılık gösteriyor ise ek ölçümler yapıldı.

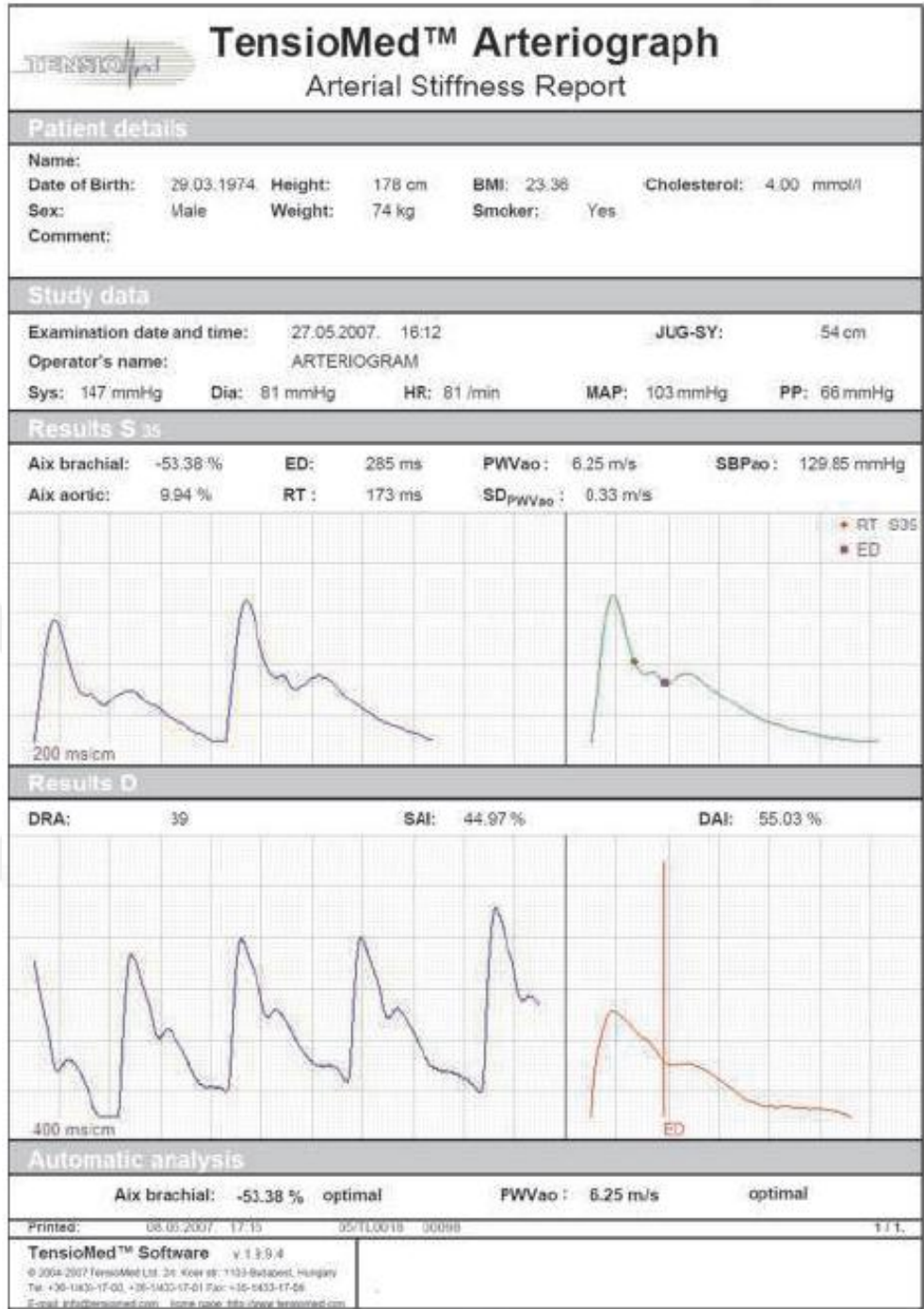
3.3. Arteriyel Sertlik Ölçümü

Arteriyel sertlik ölçümünde TensioMed cihazı kullanıldı. Sistolik basınç, diyastolik basınç, ortalama kan basıncı, nabız sayısı, nabız basıncı, nabız dalga hızı, güçlendirme indeksi (Alx) ve santral aort basıncı ölçüldü.

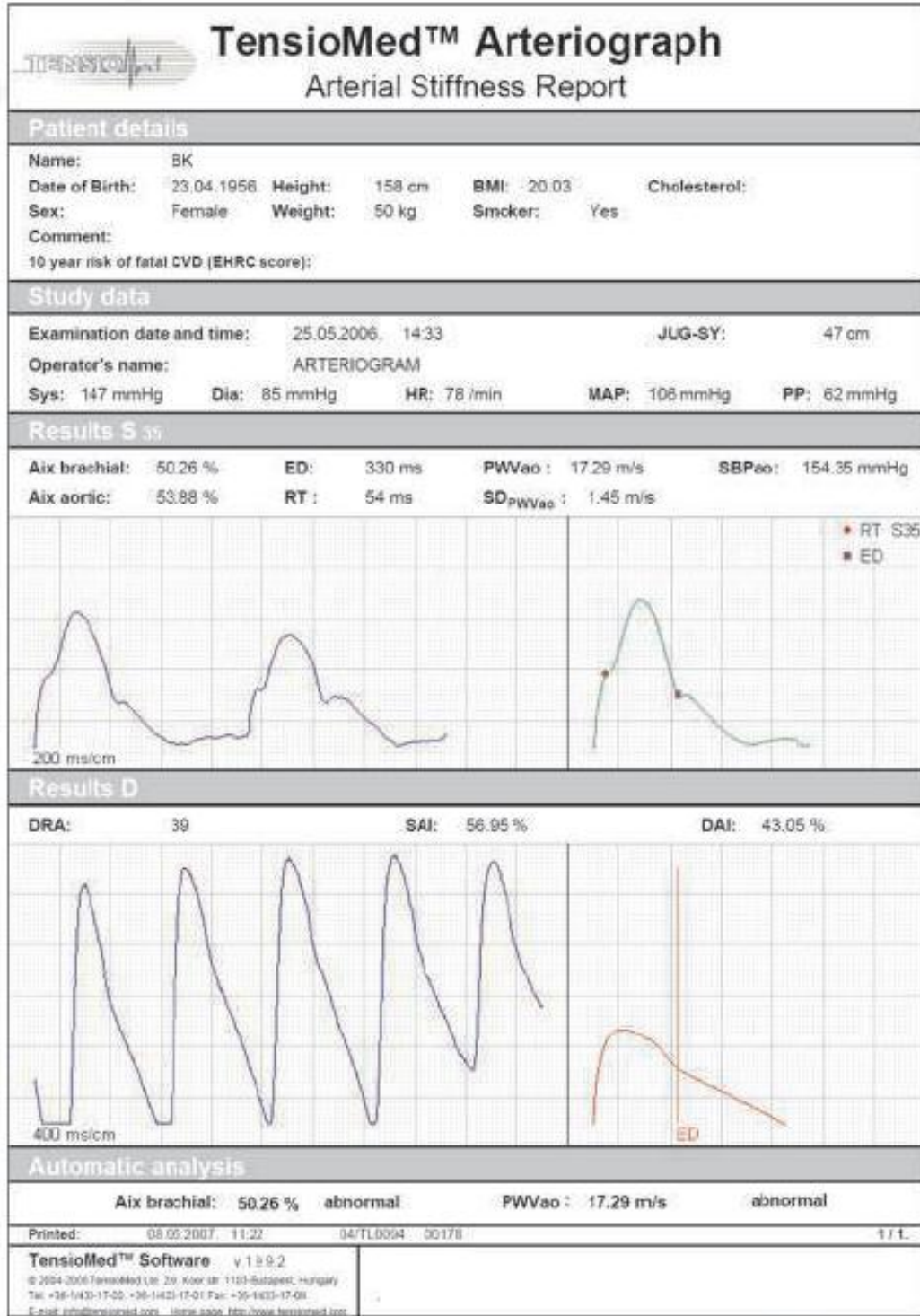
3.4. Nabız Dalga Hızı Analizi

Ölçüm için TensioMed marka arteriyograf cihazı kullanıldı. Hastalar en az 5 dakika dinlenme sonrası ve son 30 dakika içerisinde sigara ya da kafeinli içecek almamış olacak şekilde, ölçüm için ayrılmış sessiz bir odada dış uyaranlardan uzak duracak şekilde oturur pozisyonda ölçüm yapıldı. Hastaların juguler çentik ve simfizis pubisi arasındaki mesafe ölçülerek veri cihazın program kısmına kaydedildi. Aygıt ile basınç ölçümü yapıldıktan sonra manşon güncel olarak tespit edilen sistolik basınç değerinin üstünde şişirildi (sistolik basınçtan en az 35 mmHg fark). Böylece brakiyal arter oklüzyonu gerçekleştirildi ve ölçüm süresi boyunca (yalnızca 8-20 saniye, ortalama 8 saniye) işlem koşulu olarak kan akımı durduruldu (89). Bu çok özel durumda (stop-flow condition) dalgalar oklüzyonun olduğu yere ulaştıklarında manşondaki özel algılayıcılar ile sezilir hale gelmektedir. Bunu takiben özel bir tonometre ile bunlar güçlendirilip taranmaktadır.

Tonometre aracılığıyla elde edilen sinyaller kızıl ötesi, kablosuz iletişim ağı ile bilgisayara aktarıldı. Sonrasında bu dalga üzerinde analiz yapılarak sistolik basınç, diyastolik basınç, ortalama kan basıncı, nabız sayısı, nabız basıncı, nabız dalga hızı, güçlendirme indeksi ve santral aort basıncı türetildi. Bilgilerin işlenmesi bu amaçla geliştirilen software ile nabız dalga hızı basınç dalgalarıyla birlikte kaydedildi (Şekil 3.1. ve Şekil 3.2.).



Şekil 3.4.1. TensioMed cihazı ile sağlıklı bireyde ölçülen normal nabız dalga analizi ve arteriyel sertlik parametreleri.



Şekil 3.4.2. TensioMed cihazı tarafından aterosklerotik hastalığı sahip bireyde ölçülen anormal nabız dalga analizi ve arteriyel sertlik parametreleri.

3.5.Framingham Risk Skoru belirlenmesi

Hasta grubundan toplanmış olan doğum tarihi/yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, kolesterol, HDL kolesterol, sigara içme durumu diyabetes mellitus varlığı ve muayene tarihi bilgileri online olarak NIH/NHLBI sayfasının Framingham verilerine dayanarak önerdiği risk hesaplama sistemine girilerek hastaların total kalp damar hastalığı risk değeri belirlendi. Şekil 3.5 de gösterilen hesaplayıcıda saptanan değerler kayıt altına alındı.

NIH National Heart, Lung, and Blood Institute

Accessible Search Form Advanced Search

NHLBI Entire Site SEARCH

Public Health Professionals Researchers Clinical Trials News & Resources About NHLBI

Home > Clinical Practice Guidelines > Cholesterol > CVD Risk Calculator

Monday, May 11, 2015

Information for Health Professionals

Clinical Practice Guidelines

Heart & Vascular Information

Lung Information

Blood Information

Sleep Information

Interactive Tools and Resources

Education Campaigns

National Education Programs

Continuing Education Opportunities

Health Observances

Risk Assessment Tool for Estimating Your 10-year Risk of Having a Heart Attack

The risk assessment tool below uses information from the Framingham Heart Study to predict a person's chance of having a heart attack in the next 10 years. This tool is designed for adults aged 20 and older who do not have heart disease or diabetes. To find your risk score, enter your information in the calculator below.

Age: years

Gender: Female Male

Total Cholesterol: mg/dL

HDL Cholesterol: mg/dL

Smoker: No Yes

Systolic Blood Pressure: mm/Hg

Are you currently on any medication to treat high blood pressure. No Yes

[Calculate Your 10-Year Risk](#)

Şekil 3.5. Framingham Risk Skorlaması online hesaplayıcısı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirmeleri mikroişlemci yardımı ile ticari istatistik yazılımı (SPSS ver.22.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak yapıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Toplam 700 hastadan oluşan grubun tanımlayıcı istatistikleri yapıldı. Grup hasta sayıları 30' un üzerinde olduğu ve normal dağılımın elde edildiği durumlarda bağımsız örneklem T testi, aksi durumda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Nabız dalga hızı ve Framingham Risk skorlamasının normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Hasta grubunun büyüklüğü nedeni ile aralarındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyon değeri (r) olarak anlamlı saptanan değerlerden ($p < 0,05$); $r < 0,25$ olanlar düşük düzey korele, $0,25 < r < 0,75$ olanlar orta düzey korele, $r > 0,75$ olanlar yüksek düzey korele olarak tanımlandı.

Koroner arter hastalığı ve eşdeğeri hastalıkları olan hastalar gruptan çıkarılarak; kalan hastalardaki Framingham Risk skoru ile nabız dalga hızı korelasyonu analiz edildi. Framingham Risk skoru oluşturan faktörlerin ayrı ayrı nabız dalga hızı ile korelasyonu incelendi.

Nabız dalga hızı eşik değeri esas alınarak Framingham Risk Skoru'nun tahin değeri için sensitivite, spesitivite, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri, arteriyel sertlik eşik değeri ROC analizi ile saptanarak incelendi.

Grafik ve tablo çizimleri için SPSS ve Microsoft Office 2010 Excel grafik araçlarından yararlanıldı.

BULGULAR

4.1. Çalışmaya Katılan Hastaların Genel Özellikleri ve Tanıtıcı Bulgular

Çalışma grubumuz polikliniğimize başvuran 30-85 yaş arası toplam 700 hastayı içermektedir. Çalışmaya alınan hastaların 335 (%47,8)' i erkek, 365 (%52,2)' i kadındı. Grubun ortalama yaşı $52,3 \pm 11,89$ yıl idi. Sigara içenler grubun %32,1' i (n=225), içmeyenler %67,8' i (n=475) idi. Hipertansiyon tanısı ile takip edilenler grubun %62,4 (n=437) ü, tanısı olmayanlar ise %37,6' sı (n=263) idi. Hastalarda diyabetes mellitus varlığı açısından; %18,1 (n=127)' i diyabet tanılı, %15,9 (n=111)' unda bozulmuş açlık glukozu \pm bozulmuş glukoz toleransı mevcut iken; %66 (n=462)'sı diyabetik açıdan sağlam idi. Koroner arter hastalığı yüzdesi %13,7 (n=96), geçirilmiş inme öyküsü %0,3 (n=2), periferik arter hastalığı %1,8 (n=13), böbrek hastalığı öyküsü %3,2 (n=23) idi. Grubun PWVao ortalaması $8,88 \pm 1,81$ m/sn; Framingham Risk skoru $\%16,08 \pm 10,26$ idi. Çalışmaya katılan hasta grubunun genel özellikleri ve karşılaştırmaları, Tablo 4.1' de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya Katılan Hastaların Genel Özellikleri.

Genel Özellikler	Erkek (n=335)	Kadın (n=365)	Tüm Grup(n=700)	P
Nabız dalga hızı(m/s)	$8,80 \pm 1,78$	$8,95 \pm 1,84$	$8,88 \pm 1,81$	0,259
Fram. Risk Score	$18,86 \pm 10,16$	$13,52 \pm 9,69$	$16,08 \pm 10,26$	<0,001*
Yaş (Yıl)	$51,57 \pm 12,53$	$52,96 \pm 11,43$	$52,30 \pm 11,89$	0,124
Sistolik kan basıncı	$135,03 \pm 18,42$	$139,53 \pm 22,13$	$137,38 \pm 20,52$	0,003*
Sigara içme	%45,7 (n=153)	%19,7 (n=72)	%32,1 (n=225)	<0,001*
LDL-kolesterol	$126,64 \pm 39,52$	$131,68 \pm 37,34$	$129,27 \pm 38,46$	0,084*
HDL-kolesterol	$44,25 \pm 10,26$	$53,63 \pm 12,82$	$49,19 \pm 12,58$	<0,001*
Total kolesterol	$202,24 \pm 45,64$	$213,57 \pm 44,85$	$208,15 \pm 45,55$	<0,001*
Hipertansiyon	%58.5 (n=196)	%66 (n=241)	%62.4 (n=437)	0,04*
Diyabetes Mellitus	%23.3 (n=78)	%13.4 (n=49)	%18.1 (n=127)	0,001*
BAG/BGT	%13.4 (n=45)	%18.1 (n=66)	%15.9 (n=111)	0,093
KAH	%20.3 (n=68)	%7.7 (n=28)	%13.7 (n=96)	<0,001*

Çalışmamızda erkekler ve kadınlar arasında yaş, nabız dalga hızları ve BAG/BGT açısından anlamlı fark saptanmadı. Erkek grubunda sigara kullanım oranı kadın grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,001$). Sistolik kan basıncı değeri, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve total kolesterol değerleri ve koroner arter hastalığı ve diyabetes mellitus varlığı kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak yüksek idi. Framingham Risk skorları açısından erkeklerin skoru kadınlardan yüksek olarak saptandı ($p<0,001$).

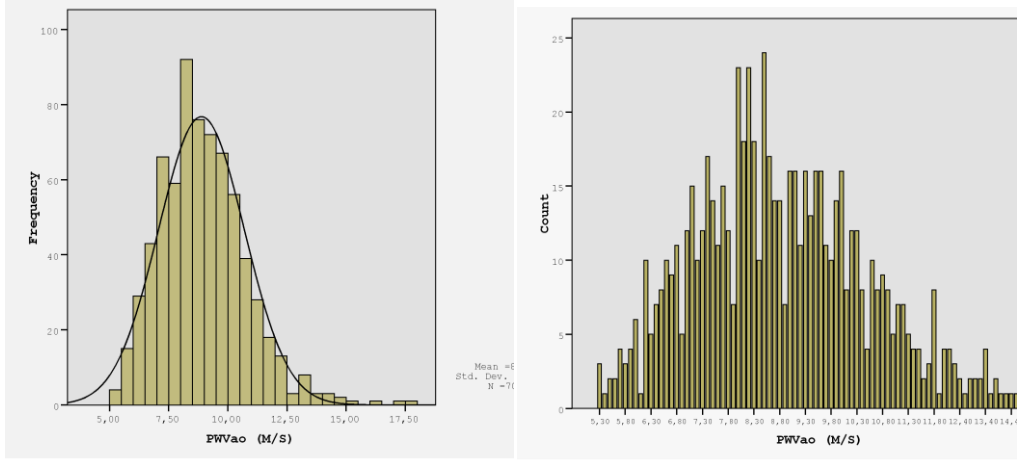
4.2. Çalışmaya ait PWVao ve Framingham Risk skoruna ait tanımlayıcı istatistikler

Çalışmaya ait PWVao ve Framingham Risk skoruna ait tanımlayıcı istatistikler, Tablo 4.2 de; hasta grubundaki PWVao ve Framingham Risk skoru dağılımının histogram ve bar grafik ile gösterimi Şekil 4.1 ve Şekil 4.2' de yapılmıştır.

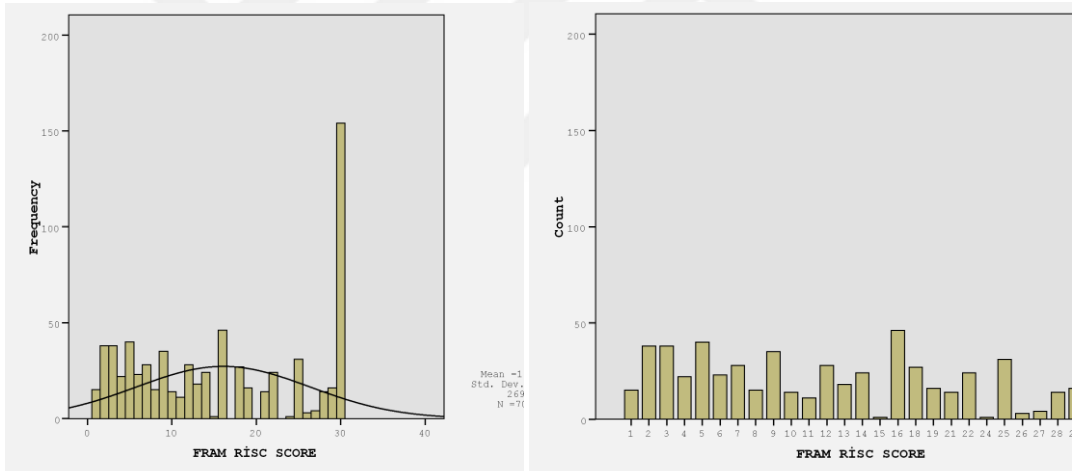
Tablo 4.2. Çalışmaya ait PWVao ve Framingham Risk skoruna ait tanımlayıcı istatistikler.

	<u>PWVao (M/S)</u>	<u>Fram. Risk Score</u>
Ortalama	8,88 ± 1,81	16,08 ± 10,26
Ortanca	8,70	15,5
Minimum	5,30	1
Maksimum	17,70	30
Hasta sayısı	700	700

700 hastadan oluşan tüm grupta nabız dalga basıncı ortalaması 8,88 m/s iken en küçük değer 5,30 m/s, en yüksek değer 17,70 m/s idi. Framingham Risk skoru açısından ortalama skor 16,08; en küçük değer 1 ve en büyük değer 30 idi.



Şekil 4.2.1. Hasta grubunda PWVao dağılımının histogram ve bar grafik ile gösterimi.



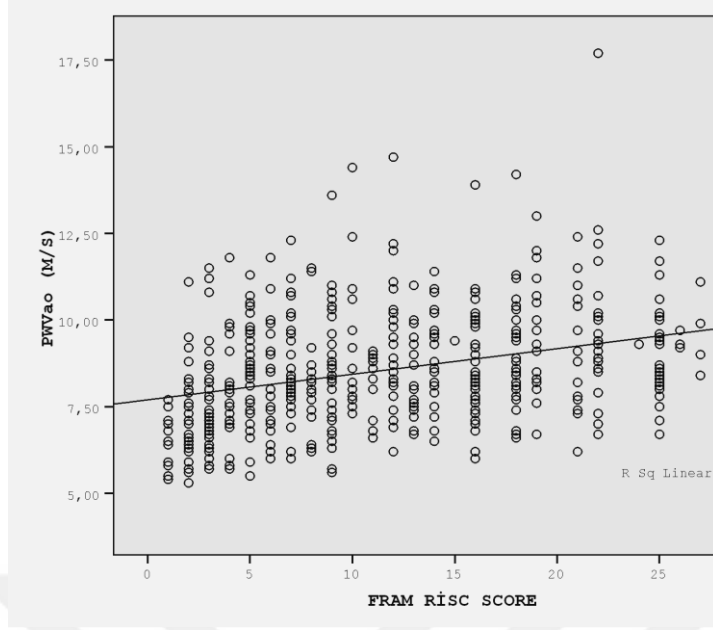
Şekil 4.2.2. Hasta grubunda Framingham Risk skor dağılımının histogram ve bar grafik ile gösterimi.

4.3. Tüm hastalardaki nabız dalga hızı ile Framingham Risk skoruarasındaki ilişki

Tablo 4.3.Tüm hastalardaki nabız dalga hızı ile Framingham Risk skoru arasındaki ilişki.

KORELASYON TABLOSU (TÜM HASTA GRUBU)		PWVao (M/S) ERKEK	PWVao (M/S) KADIN	PWVao (M/S) TÜM HASTALAR
Fram. Risk Score	r	0,421	0,465	0,417
	p	<0,001*	<0,001*	<0,001*
	n	335	365	700
YAŞ	r	0,332	0,397	0,365
	p	<0,001*	<0,001*	<0,001*
	n	335	365	700
LDL	r	-0,026	0,204	0,095
	p	0,641	<0,001*	0,012*
	n	335	365	700
HDL	r	-0,078	-0,059	-0,045
	p	0,155	0,263	0,230
	n	335	365	700
TK	r	0	0,224	0,122
	p	0,994	<0,001*	0,001*
	n	335	365	700
SİSTOLİK KAN BASINCI	r	0,292	0,407	0,359
	p	<0,001*	<0,001*	<0,001*
	n	335	365	700

Çalışmaya katılan hastaların nabız dalga hızları ve Framingham Risk Skorları orta düzeyde korele saptandı ($r=0,417$). Erkeklerdeki korelasyon yine orta düzeyde olmakla birlikte kadınlara göre daha düşük olarak saptandı. Framingham Risk Skoru'nun parametrelerinden yaş ve sistolik kan basıncı ile nabız dalga hızı arasında anlamlı orta düzey korelasyon mevcutken; total kolesterol ve LDL-kolesterolde zayıf korelasyon gözlemlendi. HDL-kolesterol ile nabız dalga hızı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,230$).



Şekil 4.3 Tüm hastalardaki nabız dalga hızı Framingham Risk skoru arasındaki ilişkinin grafiksel gösterimi.

4.4. KAH ve/veya eşdeğeri hastalığı olan ve olmayan gruplarda nabız dalga hızı ve Framingham Risk skorlarının karşılaştırılması

Tablo 4.4. KAH / eşdeğeri hastalığı olan ve olmayan gruplarda nabız dalga hızı ve Framingham Risk skorlarının karşılaştırılması.

	KAH/EŞDEĞERİ HASTALIĞI OLAN (n=208)	KAH/EŞDEĞERİ HASTALIĞI OLMAYAN (n=492)	p
PWVao (M/S)	9,47 ± 1,85	8,61 ± 1,74	<0,001*
Fram. Risk Score	23,91 ± 8,27	12,76 ± 8,18	<0,001*
Yaş (Yıl)	59,46 ± 11,43	49,27 ± 10,89	<0,001*
Sigara içme	%43 (n=90)	%27 (n=135)	<0,001*
Sistolik KB	140,42 ± 20,98	136,09 ± 20,25	0,011*
LDL-kolesterol	123,12 ± 39,30	131,87 ± 37,84	0,006*
HDL-kolesterol	46,36 ± 13,09	50,39 ± 12,18	<0,001*
Total kolesterol	202,75 ± 47,56	210,43 ± 44,53	0,042*

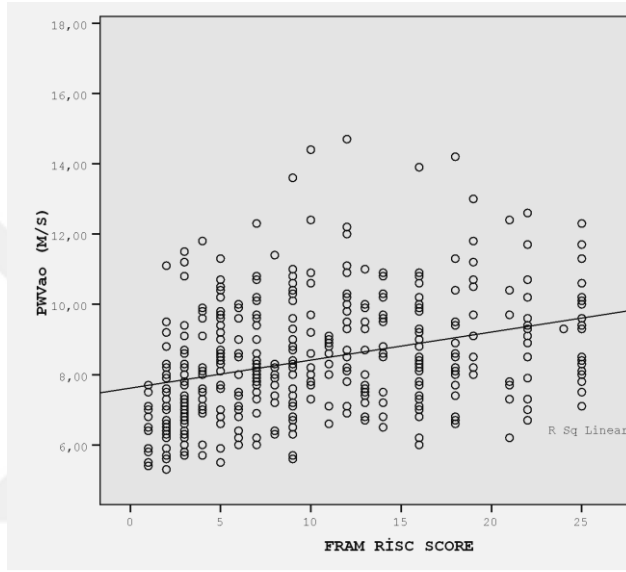
Koroner arter hastalığı ve eşdeğeri hastalığı olanlarla olmayanlar arasındaki nabız dalga hızı ortalamaları ve Framingham Risk skordeğerleri arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Hastalık tanısı olan grubun nabız dalga hızı ve kalp damar hastalığı risk skorları daha yüksek saptandı. Yine bu grupta yaş, sigara içme yüzdesi, sistolik kan basıncı anlamlı olarak daha yüksek idi. HDL kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol KAH ve/veya eşdeğeri tanısı olmayan grupta daha yüksek saptandı (Sırasıyla $p=0,006$, $p<0,001$ ve $p=0,042$).

4.5. Koroner arter hastalığı ve eşdeğeri bulunmayan vakalardaki nabız dalga hızı ve Framingham Risk skoru arasındaki ilişki

Tablo 4.5.1 KAH / eşdeğeri hastalığı bulunmayan vakalardaki nabız dalga hızı ve Framingham Risk skoru arasındaki ilişki.

KORELASYON TABLOSU (KAH&EŞDEĞERİ BULUNMAYAN HASTA GRUBU)		PWVao (M/S) ERKEK	PWVao (M/S) KADIN	PWVao (M/S) TÜM HASTALAR
Fram. Risk Score	r	0,416	0,489	0,419
	p	<0,001*	<0,001*	<0,001*
	n	205	287	492
YAŞ	r	0,278	0,441	0,384
	p	<0,001*	<0,001*	<0,001*
	n	205	287	492
LDL	r	-0,013	0,215	0,120
	p	0,858	<0,001*	0,008*
	n	205	287	492
HDL	r	-0,053	-0,045	-0,011
	p	0,447	0,488	0,805
	n	205	287	492
TK	r	0,019	0,237	0,153
	p	0,788	<0,001*	0,001*
	n	205	287	492
SİSTOLİK KAN BASINCI	r	0,298	0,440	0,393
	p	<0,001*	<0,001*	<0,001*
	n	205	287	492

Çalışmadaki koroner arter hastalığı veya eşdeğeri tanıları mevcut hastalar gruptan çıkartıldıktan sonra yapılan korelasyon analizinde Framingham Risk skoru ile nabız dalga hızı orta düzey korele saptandı ($r=0,419$). Framingham Risk skoruparametrelerinden yaş ve sistolik kan basıncı ile daha yüksek korelasyon gözlenirken; kolesterol parametrelerinde korelasyon düşük olarak saptandı. HDL kolesterol ile nabız dalga hızı arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,805$).



Şekil 4.5. KAH / eşdeğeri hastalığı olmayan vakalardaki nabız dalga hızı Framingham Risk skoru arasındaki ilişkinin grafiksel gösterimi.

Tablo 4.5.2. KAH / eşdeğeri hastalığı bulunmayan vakalarda hipertansiyon tanısı ile nabız dalga hızı / Framingham Risk skoruarasındaki ilişki.

KAH/Eşdeğeri olmayanlar	HİPERTANSİYON VAR (N=294)	HİPERTANSİYON YOK (n=198)	p
PWVao (M/S)	9,06 ± 1,75	7,98 ± 1,52	<0,001*
Fram. Risk Score	16,07 ± 8,80	7,86 ± 7,37	<0,001*
Yaş (Yıl)	52,12 ± 10,78	45,03 ± 9,60	<0,001*
Cinsiyet (erkek)	%38 (n=112)	%47 (n=93)	0,050
Sigara içen	%25,2 (n=74)	%30,8 (n=61)	0,169
Sistolik KB	144,22 ± 20,05	124,02 ± 13,35	<0,001*
LDL-kolesterol	133,51 ± 35,11	129,42 ± 41,53	0,240
HDL-kolesterol	50,00 ± 11,36	51,00 ± 13,31	0,366
Total kolesterol	213,27 ± 40,92	206,22 ± 49,23	0,085

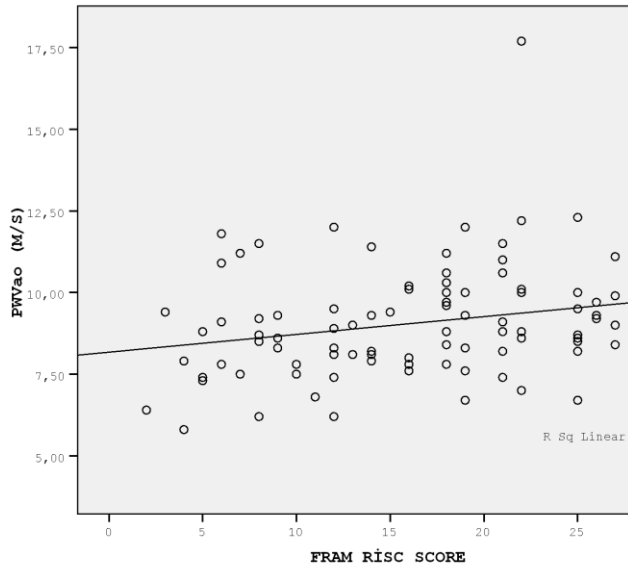
Koroner arter hastalığı / eşdeğeri hastalık bulunmayan vakalardaki; hipertansiyon ile nabız dalga hızı / Framingham Risk skoruarasındaki ilişki incelendiğinde, hipertansiyonu olanlarda hem nabız dalga hızı hem de Framingham Risk skorunun olmayanlara göre yüksek olduğu saptandı (p<0,001). Beklendiği üzere sistolik kan basıncı değerleri hipertansiyon tanılılarda yüksek saptandı. Diğer parametrelerden yaş ortalamaları açısından hipertansiyonlu hastalarda yüksek olacak şekilde fark mevcutken; cinsiyet-sigara yüzdeleri, HDL-LDL-total kolesterol değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

4.6. Koroner arter hastalığı ve eşdeğeri bulunan hastalardaki nabız dalga hızı ve Framingham Risk skoruarasındaki ilişki

Tablo 4.6. KAH / eşdeğeri hastalığı bulunan hastalardaki nabız dalga hızı ve Framingham Risk skoru arasındaki ilişki.

KORELASYON TABLOSU (KAH&EŞDEĞERİ TANILI HASTA GRUBU)		PWVao (M/S) ERKEK	PWVao (M/S) KADIN	PWVao (M/S) TÜM HASTALAR
Fram. Risk Score	r	0,228	0,285	0,243
	p	0,009*	0,011	<0,001*
	n	130	78	208
YAŞ	r	0,201	0,103	0,168
	p	0,022*	0,367	0,015*
	n	130	78	208
LDL	r	0,080	0,175	0,121
	p	0,366	0,126	0,082
	n	130	78	208
HDL	r	0,025	-0,107	-0,023
	p	0,779	0,349	0,745
	n	130	78	208
TK	r	0,080	0,160	0,118
	p	0,364	0,162	0,089
	n	130	78	208
SİSTOLİK KAN BASINCI	r	0,295	0,194	0,253
	p	0,001*	0,088	<0,001*
	n	130	78	208

Koroner arter hastalığı ya da eşdeğeri hastalık öyküsü ile takipli hastaların nabız dalga hızı ile mevcut hastalıkları haricinde ek olan Framingham Risk skorukorelasyonları anlamlı fakat düşük saptandı ($r=0,243$). Yaş ve sistolik kan basıncı ile nabız dalga hızı arasında anlamlı korelasyon mevcutken (Sırasıyla $p=0,015$ ve $p<0,001$); kolesterol parametrelerinde anlamlı korelasyon saptanmadı.



Şekil 4.6KAH / eşdeğeri hastalığı bulunan hastalardaki nabız dalga hızı Framingham Risk skoru arasındaki ilişkinin grafiksel gösterimi.

4.7. Sigara içme durumuna göre hastalardaki nabız dalga hızı ve Framingham Risk skoru arasındaki ilişki

Tablo 4.7.1. Sigara içen ve içmeyen gruplarda nabız dalga hızı ve Framingham Risk skorularının karşılaştırılması.

	SİGARA İÇEN (N=225)	SİGARA İÇMEYEN (n=475)	p
PWVao (M/S)	8,90 ± 1,85	8,87 ± 1,80	0,865
Fram. Risk Score	20,43 ± 9,85	14,01 ± 9,81	<0,001*
Yaş (Yıl)	51,68 ± 11,74	52,59 ± 12,10	0,354
Cinsiyet (erkek)	% 68 (n=153)	%38 (n=182)	<0,001*
Sistolik KB	134,99 ± 20,16	138,51 ± 20,65	0,034*
LDL-kolesterol	126,83 ± 40,76	130,42 ± 37,30	0,263
HDL-kolesterol	45,73 ± 12,11	50,83 ± 12,48	<0,001*
Total kolesterol	203,92 ± 46,00	210,15 ± 45,25	0,091

Sigara içen ve içmeyen gruplarda nabız dalga hızı ve Framingham Risk skorları karşılaştırıldığında nabız dalga hızları açısından anlamlı fark saptanmazken ($p=0,865$); sigara içenlerin Framingham Risk skorları anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$). Her iki grubun yaş, LDL-kolesterol, total kolesterol değerlerinde farklılık saptanmazken; HDL-kolesterol ve sistolik kan basıncı sigara içmeyenlerde anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0,001$). Cinsiyet açısından ise sigara içen grupta anlamlı olarak erkek üstünlüğü gözlemlendi ($p<0,001$).

Tablo 4.7.2 Sigara içme durumuna göre hastalardaki nabız dalga hızı ve Framingham Risk skoru arasındaki ilişki.

KORELASYON TABLOSU (SİGARA İÇME DURUMUNA GÖRE TÜM HASTA GRUBU)		PWVao (M/S) (sigara içen)			PWVao (M/S) (sigara içmeyen)		
		ERKEK	KADIN	TÜM SİGARA+	ERKEK	KADIN	TÜM SİGARA -
Fram. Risk Score	r	0,418	0,600	0,466	0,432	0,436	0,418
	p	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
	n	153	72	225	182	293	475
YAŞ	r	0,377	0,451	0,396	0,287	0,384	0,352
	p	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
	n	153	72	225	182	293	475
LDL	r	-0,065	0,148	0,011	0,003	0,218	0,140
	p	0,423	0,215	0,864	0,966	<0,001*	0,002*
	n	153	72	225	182	293	475
HDL	r	-0,113	0,040	-0,089	-0,032	-0,067	-0,024
	p	0,164	0,742	0,184	0,672	0,252	0,598
	n	153	72	225	182	293	475
TK	r	-0,074	0,202	0,019	0,062	0,227	0,174
	p	0,363	0,088	0,777	0,408	<0,001*	<0,001*
	n	153	72	225	182	293	475
SİSTOLİK KB	r	0,263	0,647	0,396	0,320	0,347	0,345
	p	0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
	n	153	72	225	182	293	475

Sigara içme durumuna göre içen ve içmeyenlerdeki nabız dalga hızının Framingham Risk skoru ve etkileyen faktörlerle ilişkisi incelendiğinde; sigara içenlerde içmeyenlere göre daha fazla olmak üzere iki grupta Framingham Risk skoruyla pozitif korelasyon saptandı. Sigara içenlerden kadınlardaki korelasyon ile erkeklere göre güçlü iken; içmeyenlerde erkeklerin nabız dalga hızı-Framingham Risk skorukorelasyonu kadınlardaki ile benzer saptandı. Sigara içen kadınlardaki nabız dalga hızı ile yaş ve sistolik kan basıncı korelasyonu diğer gruplara göre belirgin yüksek sonuçlandı.

Tablo 4.7.3. KAH / eşdeğeri hastalığı bulunmayan hasta grubunda sigara içenler ve içmeyenlerin karşılaştırılması.

KAH ve/veya eşd. olmayanlar	SİGARA İÇEN (N=141)	SİGARA İÇMEYEN (n=363)	p
PWVao (M/S)	8,54 ± 1,70	8,66 ± 1,76	0,489
Fram. Risk Score	16,29 ± 9,37	11,43 ± 8,75	0,001*
Yaş (Yıl)	47,27 ± 10,19	50,02 ± 11,06	0,012*
Cinsiyet (erkek)	% 60 (n=81)	%34,7 (n=124)	<0,001*
Sistolik KB	133,17 ± 20,39	137,19 ± 20,11	0,049*
LDL-kolesterol	132,10 ± 42,45	131,78 ± 36,00	0,932
HDL-kolesterol	46,90 ± 11,83	51,71 ± 12,06	<0,001*
Total kolesterol	208,59 ± 46,52	211,13 ± 43,80	0,573

Koroner arter hastalığı/eşdeğeri bulunmayan hasta grubunda sigara içenler ve sigara içmeyenler arasında nabız dalga hızları arasında tüm hasta grubunda olduğu gibi fark gözlenmezken (p=0,489); sigara içenlerin Framingham Risk skoru sigara içmeyenlere göre yüksek bulundu. Cinsiyet olarak sigara içenlerin erkek yüzdesi içmeyenlere göre fazla iken; yaş, sistolik kan basıncı ve HDL-kolesterol değerleri sigara içmeyen grupta

anlamli yüksek bulundu. LDL-kolesterol ve total kolesterol değerleri arasında anlamli fark saptanmadı.

Tablo 4.7.4. Sigara içme durumuna göre KAH / eşdeğeri hastalığı bulunmayan hastalardaki nabız dalga hızı ve Framingham Risk skoru arasındaki ilişki.

KORELASYON TABLOSU (KAH/ EŞDEĞERİ OLMAYAN HASTALAR)		PWVao (M/S) (sigara içen)			PWVao (M/S) (sigara içmeyen)		
		ERKEK	KADIN	TÜM SİGARA+	ERKEK	KADIN	TÜM SİGARA -
Fram. Risk Score	r	0,435	0,609	0,487	0,409	0,475	0,421
	p	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
	n	81	54	135	124	233	357
YAŞ	r	0,258	0,442	0,320	0,298	0,438	0,404
	p	0,020*	<0,001*	<0,001*	0,001*	<0,001*	<0,001*
	n	81	54	135	124	233	357
LDL	r	-0,041	0,158	0,040	-0,002	0,228	0,156
	p	0,719	0,255	0,646	0,986	<0,001*	0,003*
	n	81	54	135	124	233	357
HDL	r	-0,137	0,062	-0,043	0,013	-0,077	-0,008
	p	0,223	0,658	0,621	0,888	0,242	0,886
	n	81	54	135	124	233	357
TK	r	-0,061	0,241	0,060	0,071	0,233	0,188
	p	0,588	0,080	0,489	0,436	<0,001*	<0,001*
	n	81	54	135	124	233	357
SİSTOLİK KB.	r	0,367	0,616	0,467	0,244	0,399	0,364
	p	0,001*	<0,001*	<0,001*	0,006*	<0,001*	<0,001*
	n	81	54	135	124	233	357

Sigara içme durumuna göre koroner arter hastalığı/eşdeğeri bulunmayan hastalardaki nabız dalga hızı ve Framingham Risk skoruarasındaki ilişki incelendiğinde orta düzey korelasyon saptandı. Sigara içenlerde yaş ve sistolik kan basıncı korele iken; kolesterol parametrelerinde anlamli ilişki saptanmadı. Sigara içmeyenlerde sırasıyla yaş, sistolik kan basıncı, total kolesterol ve LDL kolesterol korelasyon mevcut iken; HDL kolesterol ile nabız dalga hızı arasında anlamli ilişki gözlenmedi (p=0,866).

Yine sigara içen kadınlardaki nabız dalga hızı ile yaş ve sistolik kan basıncı korelasyonu diğer gruplara göre yüksek sonuçlandı.

Tablo 4.7.5. Sigara içme durumuna KAH / eşdeğeri hastalığı bulunan hastalardaki nabız dalga hızı ve Framingham Risk skoru arasındaki ilişki.

KORELASYON TABLOSU (KAH/ EŞDEĞERİ OLAN HASTALAR)	PWVao (M/S) (sigara içen)			PWVao (M/S) (sigara içmeyen)			
	ERKEK	KADIN	TÜM SİGARA+	ERKEK	KADIN	TÜM SİGARA-	
Fram. Risk Score	r	0,235	0,525	0,307	0,282	0,175	0,234
	p	0,047*	0,025*	0,003*	0,032*	0,180	0,011*
	n	72	18	90	58	60	118
YAŞ	r	0,350	0,367	0,350	0,043	-0,010	0,030
	p	0,003*	0,135	0,001*	0,746	0,940	0,750
	n	72	18	90	58	60	118
LDL	r	0,033	0,173	0,069	0,133	0,173	0,158
	p	0,784	0,493	0,518	0,320	0,185	0,087
	n	72	18	90	58	60	118
HDL	r	0,007	-0,301	-0,089	0,047	-0,022	0,022
	p	0,953	0,224	0,404	0,725	0,870	0,814
	n	72	18	90	58	60	118
TK	r	0,005	0,120	0,037	0,168	0,174	0,177
	p	0,965	0,636	0,732	0,207	0,185	0,055
	n	72	18	90	58	60	118
SİSTOLİK KB	r	0,146	0,694	0,270	0,493	0,029	0,242
	p	0,221	0,001*	0,010*	<0,001*	0,825	0,008*
	n	72	18	90	58	60	118

Sigara içme durumuna göre koroner arter hastalığı/eşdeğeri bulunan hastalardaki nabız dalga hızı ve Framingham Risk skoru arasındaki ilişki değerlendirildiğinde sigara içenlerde orta düzey korelasyon gözlenirken; sigara içmeyenlerde düşük düzey korelasyon saptandı. Sigara içen erkeklerde nabız dalga hızı ile yaşın korelasyonu ön plandayken ($r=0,350$); kadınlarda sistolik kan basıncında daha güçlü korelasyon saptandı ($r=0,694$). Sigara içmeyenlerde ise; erkeklerde orta düzey korelasyon mevcutken, kadınlarda korelasyon saptanmadı. Fakat tüm sigara içmeyenlerde düşük düzey korelasyon saptandı. Yine sigara içmeyenlerde nabız dalga hızı ile yaş, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve total kolesterol

arasında ilişki saptanmadı, sistolik kan basıncında kadınlarda ilişki yok iken erkeklerde orta düzey ve tüm sigara içenlerde düşük düzey ilişki saptandı.

4.8. Tüm hasta grubunda Framingham Risk skorları ile nabız dalga hızları arasındaki ilişkinin sensitivite, spesitivite, pozitif prediktif değeri (PPD) ve negatif prediktif değeri (NPD) açısından incelenmesi

Tablo 4.8. Tüm hasta grubunda Framingham Risk skorlamasının nabız dalga hızına göre sensitivite, spesitivite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri

		FRAMINGHAM RİSK SKORU	
		<%10	≥%10
PWVaQ (M/S)	<8,08	144	90
	≥8,08	103	363

Tüm hastaların (n=700) ateroskleroz ve koroner arter hastalığı açısından altın standart olarak kabul edilen nabız dalga hızları değerleri alınarak ROC analizine göre kesme PWVaQ değeri 8,08 m/sn saptanarak ve Framingham Risk skorlamasına göre en düşük risk olan %10 altı alınarak hesaplandığında doğru negatif sayısı n=144, yanlış negatif sayısı n=103, doğru pozitif sayısı n=363 ve yanlış pozitif sayısı n=90 olarak saptandı. Bu değerler doğrultusunda yapılan hesaplamada sensitivite:0,778, spesifisite:0,615, pozitif prediktif değer (PPD):0,801, negatif prediktif değer:0,58 olarak saptandı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda Framingham Risk skorlaması ile nabız dalga hızı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışma grubumuz polikliniğimize başvuruş olan 30-85 yaş arası toplam 700 hastanın verilerinin retrospektif olarak incelenmesinden oluşmaktadır.

Çalışmamızda öncelikle nabız dalga hızı ve Framingham Risk Skoru açısından erkek ve kadınlar arasındaki tanımlayıcı parametrelere bakıldığında, erkek ve kadınlar arasında Framingham Risk skoru açısından fark olduğu, erkeklerde bu parametrenin anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı. Her iki grup arasında yaş ve nabız dalga hızları arasında anlamlı fark bulunmazken erkek grubunda sigara kullanım oranının kadın grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek oluşu ve diğer parametreler olan sistolik kan basıncı değeri, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve total kolesterol değerlerinin kadınlarda erkeklere göre yüksek saptanması ile Framingham Risk skoru oluşturan faktörlerden yaş hariç tutulursa cinsiyet ve sigara içiminin diğer parametreler olan sistolik kan basıncı ve kolesterol düzeylerine göre daha belirleyici olduğu saptandı. 5209 erişkin 1948 yılından başlayarak ileriye dönük izlem çalışması kapsamına alınan ve NHLBI ve Boston Üniversitesi'nin ortak projesi olan Framingham Risk skoru ve 12 Avrupa ülkesinden toplam 205.178 hastalık çalışmasıyla SCORE projesine bakıldığında; ülkeler arasında, risk faktörlerinin kalp damar hastalığına bağlı ölüme etkisi açısından, skora göre farklı sonuçlar saptanmış ve skor arttıkça riskin arttığı ortaya konmuştur. Bizim çalışmamızda bu sonuca ulaşmada ele alınan parametre ortalamalar olduğu için düzey artışlarının ayrı ayrı etkisi değerlendirilmemiştir.

Framingham Risk skoru görünürde sağlıklı olan, yani klinik veya pre-klinik hiçbir belirti göstermeyen olgularda kalp damar hastalık riski tahmini yapmayı amaçlamaktadır. Bir kalp damar hastalık olayı geçirmiş ve hastalık tanısı konmuş olan kişiler zaten yüksek riskli olarak görüldüğünden, sıkı risk faktörü değerlendirmesi ve tedavisine aday olarak kabul edilmektedir (33). Biz ise çalışmamızda koroner arter hastalığı ve/veya eşdeğeri olan hastaları,

olmayan hastaları ve tüm grubu ayrı ayrı değerlendirerek KAH/eşdeğeri tanıları olan grupta da mevcut risklerinin haricindeki ek risklerinin, nabız dalga hızı ile ilişkisini değerlendirdik.

Tüm hastalardaki nabız dalga hızı Framingham Risk skoru arasındaki ilişki araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak orta düzeyde korelasyon ($r=0,417$), FRS'nin nabız dalga hızı esas alındığında sensitivite:0,778, Spesifisite:0,615, pozitif prediktif değer (PPD):0,801, negatif prediktif değer:0,58 olarak saptandı. Bu sonuçlar; iki yöntemin birbiri yerine kullanılamayacağını ortaya koydu. İki yöntemin birbiri yerine kullanılabilmesi için gerekli şartlardan biri korelasyon düzeyinin yüksekliğidir ($r>0,75$). Skoru belirleyen parametrelerin değerlendirilmesinde cinsiyet açısından erkeklerdeki korelasyon kadınlara göre daha düşük saptandı. Yaş ve sistolik kan basıncı açısından nabız dalga hızı ile anlamlı orta düzey korelasyon; total kolesterol ve LDL-kolesterolde ise zayıf korelasyon gözlemlendi. HDL-kolesterol ile nabız dalga hızı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Dolayısı ile Framingham Risk skoru ile nabız dalga hızındaki korelasyonda yaş ve sistolik kan basıncı ön planda yer alırken; kolesterol parametrelerinin etkisinin zayıf olduğu saptandı. Bizim çalışmamızda HDL kolesterol ile nabız dalga hızında korelasyon ilişkisi saptanmadı.

Literatüre bakıldığında; çalışmamız bu iki parametrenin korelasyon ilişkisini araştıran ilk çalışmadır. Literatürde nabız dalga hızı ve Framingham Risk skorun birbiri yerine kullanılması yerine; nabız dalga hızının kalp damar hastalık risk skorlamalarındaki parametrelere eklenebilecek ayrı bir risk faktörü olduğu saptamaları yaygın olarak mevcuttur. Bu kapsamda T. Pereira ve ark.nın Portekiz popülasyonunda yaptığı çalışmada nabız dalga hızının kalp damar hastalık riskini artıran bağımsız bir parametre olduğu gösterilmiştir (90). Boutouyrie P ve ark. Framingham skoru önemli ölçüde bu hastaların koroner ve tüm kalp damar hastalık olaylarının oluşumunu öngörmüş olsa da, aort damar sertliğinin, esansiyel hipertansiyon hastalarında primer koroner olayların bağımsız bir belirleyicisi olduğunu takip çalışmasında ilk doğrudan kanıtının olduğunu göstermişlerdir (91). Güncel ve geniş kapsamlı bir diğer çalışma olan Yoav Ben-Shlomo ve ark.nın 16

çalışmadan oluşan 17.635 hastalık meta analizinde nabız dalga hızının kalp damar hastalık riskini belirlemede ek bir risk faktörü olduğu; özellikle orta risk sahibi ve de genç bireylerde etkinliğinin arttığı gösterilmiştir (92). Çalışmamız mevcut literatür ile uyumludur. Korelasyon değerimiz; parametrelerin birbiri yerine kullanılabilceği kadar yüksek değil, fakat nabız dalga hızının KDH riskini belirlemede kullanılabilcek bir parametre oluşunu destekler nitelikte istatistiksel olarak anlamlı olarak orta düzeyde saptanmıştır. Özellikle ülkemiz popülasyonunda bu açıdan yapılacak ve sonlanım noktası olarak KDH' nı baz alacak prospektif uzun takip süreli kohort çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızda KAH / eşdeğeri hastalığı olan ve olmayan gruplarda hem nabız dalga hızı ve hem Framingham Risk skorları literatür ile uyumlu şekilde hasta olanlarda yüksek saptandı. Beklendiği gibi yaş, sigara oranı ve sistolik kan basıncı ortalaması hasta olanlarda yüksek ve HDL kolesterol düzeyleri hasta olmayanlarda yüksek iken; LDL kolesterol ortalamasının hasta olmayanlarda yüksek oluşu ve total kolesterol düzeyleri arasında fark olmayışı, bizim çalışmamızda bu parametrelerin, hem Framingham Risk Skoru'na hem de nabız dalga hızına etkisinin zayıf olduğunu göstermiştir. Literatürde ise yapılan çalışmalar bizim çalışmamızda bulduğumuz sonucu desteklememektedir. Bundaki temel sebep; çalışmamızda, hastalar arasında lipit ve kolesterol düşürücü ilaç kullanımı açılarından ayırım yapılmamış olması olabilir. Dolayısı ile aslında hiperlipidemi ile takipli olan ve ancak ilaç ile kolesterol düzey düşüklüğü sağlayabilmiş hastalarda, nabız dalga hızının yüksek saptanması korelasyon gücünün azalışı sonucunu getirmiş olabileceği düşünülebilir.

KAH/eşdeğeri hastalığı olmayan yani sağlam vakalardaki nabız dalga hızı Framingham Risk Skoru arasındaki korelasyon da orta düzeyde ($r=0,419$) saptandı. Dolayısı ile bizim çalışmamız sağlam bireyler için de nabız dalga hızı ile Framingham Risk Skor tahmini yapılamayacağını göstermiştir. Bu sonuç yine tüm hasta grubu sonucu ile benzerlik göstermektedir. Yine KAH/eşdeğeri hastalığı olmayan bu grupta hipertansiyon varlığının hem Framingham Risk skoru hem de nabız dalga

hızını yükseltici etkisi olduğu saptandı. Literatürde çok sayıda çalışmada hipertansiyonun bu etkisi desteklenmiştir. Dolayısı ile hipertansiyonun genel olarak kalp damar hastalığı riskine ve nabız dalga hızının yükseltici etkisini çalışmamızda da göstermiş olduk.

Daha önce yapılmış birçok çalışmada hipertansiyon, diyabet, son evre böbrek yetersizliği ve yaşlılarda nabız dalga hızının, güçlendirme indeksinin ve santral aort basıncının prognostik önemi değerlendirilmiştir. Willum Hansen ve ark.larının genel popülasyonu değerlendirdikleri epidemiyolojik bir çalışmada, nabız dalga hızı artışının genel popülasyonda KV hastalık gelişim riski ve ölüm artışı ile birlikteliğini göstermişlerdir (93). Framingham kalp çalışmasında nabız dalga hızı değeri yüksek saptanan bireylerde KVS olay gelişimi riskinin, iskemik kalp hastalığı olanlarda da ölümün daha yüksek olduğu gösterilmiştir (94). Laurent ve ark.ları hipertansif hastalarda, arteriyel sertliğin tüm nedenlere bağlı KV ölümlerde öngördürücü olduğunu göstermişlerdir (76). Başka bir çalışmada Vlachopoulos ve ark. toplam 15877 vakayı içeren 17 çalışmanın metaanalizini yapmışlar ve nabız dalga hızında 1m/s artışın veya 1 standart sapmalı artışın KV hastalıklara bağlı ölümlerde sırasıyla %10 ve %40' lık artışa yol açtığını göstermişlerdir (95).

KAH/eşdeğeri hastalığı tanısı ile takipli olan grupta ise nabız dalga hızı Framingham Risk Skoru arasındaki korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte düşük düzey ($r<0,243$) olduğu saptandı. Daha önceden belirtildiği gibi hasta grubunun Framingham Risk Skorları hesaplanırken mevcut hastalıkları dikkate alınmamış; ek risk faktörleri değerlendirmeye alınmıştır. Bu gruptaki korelasyon düşük olduğu için bizim çalışmamızda; hasta olmayan bireylerdeki nabız dalga hızı ölçümünün Framingham Risk skoru ile daha korele, dolayısı ile daha başarılı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Literatürde ise Framingham Risk skoru açısından çalışma bulunmamakla birlikte değişik skorlamalarda risk düzeyi ile nabız dalga hızı ilişkisi gösterilmiştir. G.F. Mitchell ve ark. tarafından yapılan arteriyel sertlik ve kalp damar hastalık olayı ilişkisinin araştırıldığı Framingham Kalp Çalışmasında; tüm bireylerde, nabız dalga hızı artışının risk skorunu ve kalp damar hastalık

olayına bağlı ölüm oranını artırdığı gösterilmiştir. Toplam 2232 hastanın 7,8 yıl ortalama takip süresi ile değerlendirilmesinde; nabız dalga hızı yüksekliğinin bireylerde kalp damar hastalığına yakalanma riskini %48 artırdığı gösterilmiştir (96). Bizim çalışmamızda, bu çalışmalar ile uyumlu ve paralel sonuçların olduğunu saptadık.

Sigara KDH risk faktörleri içerisinde değiştirilebilir önemli bir risk faktörüdür. Noor A ve ark. nın çalışmasında hiç tedavi almamış yeni tanı esansiyel hipertansif yetişkinlerde (n=554) sigara içenler (n=150), eskiden içenler (n=136) ve hiç içmemiş olanlarda (n=268) aortik stiffness değerlendirildiğinde; hiç içmeyenlerde en iyi damar sertliği sonucu gözlenirken önceden içmiş ve halen içenlerde en kötü arteriyel sertlik saptanmış. Eski içenler; sigara bırakma sürelerine göre değerlendirildiğinde; sigara bırakma süresi ile arteriyel sertlikte düzelme arasında lineer bir düzelme saptanmış. 10 yıllık bir sigara bırakma durumunda ise benzer yaş olgularından farksız arteriyel sertlik değerine sahip oldukları görülmüş (97). Bizim çalışmamızda ise sigara içme durumuna göre nabız dalga hızı ve Framingham Risk skoru arasındaki ilişki incelendiğinde; literatürün aksine, içenlerle içmeyenler arasında nabız dalga hızları açısından anlamlı fark olmadığı görüldü. Bu sonuca ulaşmada hasta bilgi formları doldurulurken hastalara Framingham Risk skoruna yönelik güncel sigara içme durumlarının sorulması, dolayısı ile daha önceden bırakmış olanların içmiyor kabul edilmesi ve bırakma sürelerine göre nabız dalga hızına olan etkilerinin gözardı edilmesi sonucunun doğmasının rol oynayabileceği düşünülmektedir. Korelasyonlarda ise ayrı ayrı hasta gruplarında yapılan (tüm hasta grubu, KAH/eşdeğeri hastalığı tanısı olmayan hasta grubu, KAH/eşdeğeri hastalık tanılı hasta grubu) sigara içenlerdeki korelasyonların içmeyenlere göre daha yüksek olduğu görüldü.

Biz çalışmamızda tüm hastalardaki nabız dalga hızı Framingham Risk skoru arasındaki ilişki araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak orta düzeyde korelasyon saptadık. Fan F ve ark. nın arteriyel sertlik üzerine enflamasyon, endotel disfonksiyonu ve geleneksel risk faktörlerinin belirteçleri dolaşımdaki etkilerini değerlendirmeye yönelik yaptıkları

çalışmada inflamasyon belirteçleri yerine Framingham Risk Skorlaması'nın, enflamatuvar bozukluklarında arteriyel sertliğin olan kişilerde önemli belirleyicisi olduğunu göstermişler ve inflamatuvar bozukluğu olan hastalarda geleneksel risk faktörlerinin modifiye önemine işaret etmişlerdir (98). Ayrıca Lau KK ve ark. Framingham Risk Skoru gibi geleneksel risk değerlendirme puanları, diyabetes mellituslu hastalarda kalp damar hastalık riski tahmininde sadece mütevazı doğruluğu olduğu, Framingham Risk Skoru tarafından düşük-orta risk tespit edilmiş bu hastalarda yüksek koroner arter kalsiyum skorunun (KAKS > 40) aterosklerotik olaylar için bağımsız bir belirleyicisi olduğunu saptamışlardır (99). Bunun yanında Łoboz-Rudnicka ve ark.nın kalp damar hastalık risk faktörleri ve arteriyel sertlik parametreleri arasında artan damar yaş belirleyicileri ve cinsiyet farklılıkları saptanmasını amaçlayan çalışmada kronolojik yaşın damar yaşına değişiminin Framingham Risk Skoru kategorisini artabilir olduğu gösterilmiştir (100). Bizim çalışmamızdaki arteriyel sertlik ile Framingham Risk skorlaması arasındaki orta derece korelasyon bu çalışmalar ışığında Framingham Risk skorlama parametrelerine damar yaşı, koroner arter kalsiyum skoru, HbA1c, mikroalbuminüri, inflamatuvar parametrelerinin eklenmesi ile yapılacak prospektif çalışmalar sonucunda korelasyon kuvvetlendirilebilir veya ateroskleroz için altın standart olan arteriyel sertliğin yerine klinik pratikte kullanılacak aterosklerozla kuvvetli korelasyonu bulunan yeni bir skorlama sistemi geliştirilebilir.

Çalışmamızda birtakım sınırlılıklar mevcuttu. Bunlardan ilki retrospektif olarak yapılan çalışmada arteriograf ölçümlerinin ve hasta bilgi formu doldurma/anamnez işlemlerinin farklı farklı hekimler tarafından yapılmış olması idi. İkincisi başta antihipertansif ve antihiperlipidemik tedaviler olmak üzere hastaların aldıkları tedavilerin - dolayısı ile bu ilaçların arteriyel sertlik ve nabız dalga hızlarına etkilerinin - dikkate alınmamış olması; bir diğeri KAH/eşdeğeri hastalık tanılarının hasta anamnezlerine dayanmış olması idi.

SONUÇ

1. Çalışmamızda yaş haricinde Framingham Risk skoru oluşturan parametrelerden cinsiyet ve sigara içiminin, sistolik KB ve kolesterol düzeylerine göre; ateroskleroza ve dolayısıyla KDH riskine etkisinin daha fazla olduğunu saptadık. Bu sonuç değiştirilebilir bir risk faktörü olan sigara içiminin azaltılmasının, KDH primer korunmadaki rolünü destekler niteliktedir.

2. Çalışmamız ile, iki yöntemin birbiri yerine kullanılmayacağını saptadık; fakat ortaya çıkan orta düzey korelasyon ile de literatürde yaygın olarak yer alan ve nabız dalga hızının kalp damar hastalık risk skorlamalarına ek olarak ayrı bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi durumunu destekledik. Dolayısıyla çalışmamız KDH risk göstergesi olarak arteriyel sertlik parametrelerinin rolüne dair yeni kanıtlar ortaya koymuştur.

3. Çalışmamızda hem nabız dalga hızı ve hem Framingham Risk Skorları; literatür ile uyumlu şekilde, KAH / eşdeğeri hastalığı olanlarda olmayan bireylere göre yüksek saptandı. Bu gösterge, nabız dalga hızı ve Framingham Risk Skoru'nun KDH riskini tahmindeki başarısına yeni bir kanıt olmuştur.

4. KAH/eşdeğeri hastalığı olmayan bireylerde hipertansiyon varlığının hem Framingham Risk skoru hem de nabız dalga hızını yükseltici etkisi olduğu saptandı. Hipertansiyonun genel olarak kalp damar hastalığı riskini ve nabız dalga hızını yükseltici etkisi çalışmamızda da gösterilmiş oldu.

5.KAH/eşdeğeri hastalığı tanısı ile takipli olan grupta; Framingham Risk skoru ile nabız dalga hızı arasındaki korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte düşük korelasyon düzeyde olduğu saptandı. Bundaki temel sebebin hasta grubun ; Framingham Risk skoru hesaplamalarında mevcut hastalıkları haricinde ek risklerinin hesaplanması olduğu düşünülmektedir.

6. Çalışmamızda sigara içme durumuna göre nabız dalga hızı ve ; Framingham Risk skoru arasındaki ilişki incelendiğinde; literatürün aksine, içenlerle içmeyenler arasında nabız dalga hızları açısından anlamlı fark

olmadığı görüldü. Bu sonuca ulaşmada hasta bilgi formları doldurulurken hastalara ; Framingham Risk skoruna yönelik güncel sigara içme durumlarının sorulması, dolayısı ile daha önceden bırakmış olanların içmiyor kabul edilmesi ve bırakma sürelerine göre nabız dalga hızına olan etkilerinin gözardı edilmesinin rol oynadığı değerlendirildi.

7. Çalışmamızdaki arteriyel sertlik ile Framingham Risk skorlaması arasındaki orta derece korelasyon, Framingham Risk skora parametrelerine damar yaşı, koroner arter kalsiyum skoru, HbA1c, mikroalbüminüri, inflamatuvar parametreler vs. eklenmesi ile yapılacak prospektif çalışmalar sonucunda kuvvetlendirilebilir veya ateroskleroz için altın standart olan arteriyel sertliğin yerine ve klinik pratikte kullanılacak ateroskleroz ile kuvvetli korelasyonu bulunan yeni bir skora sistemi geliştirilebilir.

8. Damar sertliğinin parametreleri, ölçüm tekniklerindeki farklılıklar, referans aralıklarının tespitindeki belirsizlikler, verilen tedavilerin nabız dalga hızı ve damar sertliği üzerine etkileri açısından yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, World Health Organization, 2011.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med, 3(11):e442, 2006.
3. Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması 2004. SB, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, 2006.
4. Lopez AD ve ark. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet; 367(9524): 1747–57, 2006.
5. Manuel DG ve ark. Revisiting Rose: strategies for reducing coronary heart disease. BMJ; 332:659–662, 2006.
6. World Health Organization. Prevention of recurrent heart attacks and strokes in low and middle income populations. Evidence-based recommendations for policy makers and health professionals. Geneva, 2003.
7. Heart Attack Risk Calculator. http://www.heart.org/gglRisk/locale/en_US/index.html?gtype=health, (05.06.2014).
8. Battegay E, Lip G, Bakris G: Hipertansiyonda Vasküler Fonksiyon: Endotel Kaynaklı Faktörlerin Rolü. In: Hipertansiyon Temelleri ve Uygulama. Edited by Kozan Ö. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 99-118, 2009.
9. Kharbanda RK, Deanfield JE: Functions of the healthy endothelium. Coron Artery Dis, 12(6):485-491, 2001.
10. Treasure CB, Klein JL, Vita JA, Manoukian SV, Renwick GH, Selwyn AP,

Ganz P, Alexander RW, Hypertension and left ventricular hypertrophy are associated with impaired endothelium-mediated relaxation in human coronary resistance vessels. *Circulation*, 87(1):86-93, 1993.

11. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Jr., Epstein SE: Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*, 323(1):22-27, 1990.

12. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 340(8828):1111-1115, 1992.

13. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Salvetti A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension*; 21: 929-933, 1993

14. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*; 323: 22-27, 1990

15. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH: Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA*, 281(7):634-639, 1999.

16. Kostis JB, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson AC, Kostis WJ, Lacy CR: Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens*, 14(8 Pt 1):798-803, 2001

17. 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,

Moissejev 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*, 352(9137):1347-1351, 1998

18. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM: Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*, 99(18):2434-2439, 1999

19. T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn, T. Meinertz ve T. Munzel, Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 104; 2673–8, 2001

20. Galis ZS, Khatri JJ: Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res*, 90(3):251-262, 2002.

21. Laurent S, Cockcroft J, Van BL ve ark., Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*;27:2588–605, 2006.

22. Fabio Tavora, Robert Kutys, Ling Li, Mary Ripple, David Fowler, Allen Burke Adventitial lymphocytic inflammation in human coronary arteries with intimal atherosclerosis *Cardiovascular Pathology*, Volume 19, Issue 3, May-June, p. e61-e68, 2010.

23. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III), *Circulation*; 106:3143, 2002.

24. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, Sindel S, Erbay B, Hasanoglu E, Çağlar S: Prevalence, awareness, treatment and

control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens*, 23(10):1817-1823, 2005.

25. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2004.

26. Michaela Bertuzzi, Eva Negri, Alessandra Tavani ve Carlo La Vecchia, Family history of ischemic heart disease and risk of acute myocardial infarction, *Preventive Medicine* 37, 183–187, 2003.

27. Yusuf, S, Hawken, S, Ounpuu, S, ve ark., Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the Interheart study): case-control study. *Lancet*; 364:937, 2004.

28. Ciruzzi M., ve ark., Case-Control Study of Passive Smoking at Home and Risk of Acute Myocardial Infarction *JACC* Vol.31, No.4, 797–803, 1998.

29. Yologlu, S., ve ark., Identifying risk factors in a mostly overweight patient population with coronary artery disease. *Angiology*, 54(2): p. 181-6, 2003.

30. Fagard, R.H., Physical exercise and coronary artery disease. *Acta Cardiol*, 57(2): p. 91-100, 2002.

31. Gösta H. Dahlén, Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease, *Atherosclerosis* Volume 108, Issue 2, August, Pages 111-126, 1994.

32. Mikko Syväne, Roslyn A. Whittall, Ursula Turpeinen, Markku S. Nieminen, M. Heikki Frick, Serum homocysteine concentrations, gemfibrozil treatment, and progression of coronary atherosclerosis, *Atherosclerosis* Volume 172, Issue 2, February, Pages 267-272, 2004.

33.Kültürsay H, Kalp damar hastalık riski hesaplama yöntemleri, Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol; 39 Suppl 4:6-13, p.6-13, 2011.

34.Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. J Am Coll Cardiol; 54: 1209-27, 2009.

35.Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? Circulation; 122:300-10, 2010.

36. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM ve ark. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study.Circulation;117:743-53, 2008.

37. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. Circulation; 105:310-5, 2002.

38. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. JAMA;297:611-9, 2007.

39. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. Circulation;118:2243-51, 2008.

40. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P, ve ark., Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*; 335:136, 2007.

41. World Health Organization (WHO) and International Society of Hypertension (ISH) risk prediction charts: assessment of cardiovascular risk for prevention and control of cardiovascular disease in low and middle-income countries. *JHypertens*; 25:1578-82, 2007.

42. Heart Attack Risk Calculator. http://www.heart.org/gglRisk/locale/en_US/index.html?gtype=health, (05.06.2014).

43. Framingham Heart Study. Risk score profiles. <http://www.framinghamheartstudy.org/risk>, (05.06.2014).

44. Şendur MAN, Güven GS, Kalp damar hastalık risk modelleri; ideal bir model var mı?, *Hacettepe Tıp Dergisi*; 41:171-178, 2010.

45. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, ve ark., ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*; 32:1769-818, 2011.

46. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S ve ark., How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*;16:304-14, 2009.

47. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, ve ark., HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis*;206:611-6, 2009.

48. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Addenda. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehr169, 2011.

49. Önder Remzi, Barutcuoglu Burcu, Endotel, İyi işler Matbaası, 2005.

50. Michel Félétou ,The Endothelium Part 1: Multiple Functions of the Endothelial Cells—Focus on Endothelium-Derived Vasoactive Mediators, Institut de Recherches Servier, San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2011.

51. Özdoğu H. İnflamasyonda baş aktör endotel. (6. ilk basamak kursu) Ankara: Türkiye Hematoloji Derneği;2007.

52. Lijnen HR, Collen D. Endothelium in hemostasis and thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis.*;39:343-350, 1997.

53. Glasser SP, Selwyn AP, Ganz P: Atherosclerosis: risk factors and the vascular endothelium. *Am Heart J*, 131(2):379-384, 1996.

- 54.** Vane JR, Anggard EE, Botting RM: Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med*, 323(1):27-36, 1990.
- 55.** Lefer AM, Lefer DJ: The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischaemia-reperfusion. *Cardiovasc Res*,32(4):743-751, 1996.
- 56.** Pothula A, Serebruany VL, Gurbel PA, McKenzie ME, Atar D: Pathophysiology and therapeutic modification of thrombin generation in patients with coronary artery disease. *Eur J Pharmacol*, 402(1-2):1-10, 2000.
- 57.** Lerman A, Burnett JC. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation*; 86:12-19, 1992.
- 58.** Galle J, Quaschnig T, Seibold S, et al., Endothelial dysfunction and inflammation : what is the link? *Kidnet Int Suppl*; 84:45-49, 2003.
- 59.** Hartge M, Pharm B, Kintscher U, Unger T. Endothelial dysfunction and its role in diabetic vascular disease. *Endocrinol Metab Clin N Am* 35 551-560, 2006.
- 60.** Roberts AC.,Porter KE., Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes, *Diabetes and Vascular Disease Research* November vol. 10 no.6472-482, 2013.
- 61.** Roquer J, Segura T, Serena J, Castillo J. Endothelial dysfunction, vascular disease and stroke: the ARTICO study. *Cerebrovasc Dis.*; 27 Suppl 1:25-37, 2009.
- 62.** Foley RN, Parfrey PS ve Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.*; 9 (12 Suppl):16-23, 1998.

- 63.** Egashira K. Clinical importance of endothelial function in arteriosclerosis and ischemic heart disease. *Circ J.* Jun;66(6):529-33, 2002.
- 64.** Esper RJ, Nordaby RA, Vilarino JO, Paragano A, Cacharron JL, Macharado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol.* Feb 23;5:4, 2006.
- 65.** Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* Jun 15;109(23 Suppl 1):III27-32, 2004.
- 66.** Kleinbongard P, Dejam A, Lauer T, Jax T, Kerber S, Gharini P, Balzer J, Zotz RB, Scharf RE, Willers R, Schechter AN, Feelisch M, Kelm M. Plasma nitrite concentrations reflect the degree of endothelial dysfunction in humans. *Free Radic Biol Med.* Jan 15;40(2):295- 302, 2006.
- 67.** Endemenn DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* Aug;15(8):1983-92, 2004.
- 68.** Cobble M, Bale B. Carotid intima-media thickness: knowledge and application to everyday practice. *Postgrad Med.* Jan;122(1):10-8, 2010.
- 69.** Arnett DK, Evans GW, Riley WA, Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor. *Am J Epidemiol*140:669–682, 1994.
- 70.** O'Rourke MF, Gallagher DE, Pulse wave analysis. *J Hypertension*14:147–157, 1996.
- 71.** Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME, Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 33:1111–1117, 1999.

72.Caro CG, Pedley TJ, Schroter RC, Seed WA: The Mechanics of the Circulation. New York, Oxford University Press, pp243-349, 1978.

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

74.O'Rourke MF. Arterial Function in Health and Disease. Edinburgh:Churchill, 1982.

75.Nichols WW, McDonald DA. Wave-velocity in the proximal aorta. *Medical & Biological Engineering*, 10:327–335, 1972.

76.Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, ve ark., A. Aortic stiffness is an independent predictor of all cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*, 37:1236-1241, 2001.

77.Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, ve ark., Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension*, 38: 274 –279, 2001.

78.Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, ve ark., Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension*;45:592–596, 2005.

79.Syeda B, Wolf MG, Denk S, Pichler P. Arterial compliance: A diagnostic marker for atherosclerotic plaque burden? *AJH.*;16: 356-362, 2003.

80.Asmar R. Arterial Pulse Wave. In: Asmar R, editor. *Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity, Clinical Applications*. Paris: Elsevier; p. 17-19, 1999.

- 81.** Lemogoum D, Flores G, Van den Abeele W, et al., Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta- adrenergic stimulation. *J Hypertens*;22:511–517, 2004.
- 82.** Chen C-H, Nevo E, Fetis B, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function, *Circulation*; 95:1827–1836, 1997.
- 83.** Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension*;38:932–937, 2001.
- 84.** Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, et al., Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects *Hypertension*;38:1461–1466, 2001.
- 85.** Wilkinson IB, MacCallum H, Hupperetz PC, et al., Changes in the derived central pressure waveform and pulse pressure in response to angiotensin II and noradrenaline in man. *J Physiol*;530:541–550, 2001.
- 86.** Wilkinson IB, Mohamad NH, Tyrrell S, et al., Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens*;15:24–30, 2002.
- 87.** Kelly R, Hayward C, Avolio A, et al., Non-invasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation*;80:1652- 1659, 1989.
- 88.** Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L et al., The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *The Journal of Physiology*, 525:263–270, 2000.

- 89.** Altun B., Hipertansif Bireylerde Arteriyel Sertlik Parametreleri ile Kardiyovasküler Risk Faktörleri Arasındaki İlişki, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, GATA İç Hastalıkları B.D., Ankara, 2011.
- 90.** Pereira, T., Maldonado, J., Polonia J., Silva J.A., Morais J.,ve ark. Aortic pulse wave velocity and HeartSCORE: Improving cardiovascular risk stratification. A sub-analysis of the EDIVA (Estudo de Distensibilidade Vascular) project Blood Pressure; 23: 109–115, 2014.
- 91.** Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. ve ark. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study., Hypertension. 2002 Jan;39(1):10-5.
- 92.** Ben-Shlomo, Y. ve ark., Aortic Pulse Wave Velocity Improves Cardiovascular Event Prediction, An Individual Participant Meta-Analysis of Prospective Observational Data From 17,635 Subjects., Journal of the American College of Cardiology Vol. 63, No. 7, 2014.
- 93.** Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C ve ark., Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. Circulation, 113:664–70, 2006.
- 94.** Meaume S, Benetos A, Henry OF ve ark. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects .70 years of age. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 21:2046–50, 2001.
- 95.** Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. Mar 30;55(13):1318-27, 2010.

- 96.** Mitchell GF et al., Arterial Stiffness and Cardiovascular Events The Framingham Heart Study, *Circulation*, 121:505-511, 2010.
- 97.** Noor A. Jatoi, Paula Jerrard-Dunne, John Feely, Azra Mahmud. Impact of Smoking and Smoking Cessation on Arterial Stiffness and Aortic Wave Reflection in Hypertension. *Hypertension*; 49:981-985, . 2007.
- 98.** Fan F, Galvin A, Fang L, White DA, Moore XL, Sparrow M, Cicuttini F, Dart AM. Comparison of inflammation, arterial stiffness and traditional cardiovascular risk factors between rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease. *J Inflamm (Lond)*. 2014 Oct 11;11(1):29. doi: 10.1186/s12950-014-0029-0. eCollection 2014.
- 99.** Lau KK, Wong YK, Chan YH, Yiu KH, Teo KC, Li LS, Ho SL, Chan KH, Siu CW, Tse HF. Prognostic implications of surrogate markers of atherosclerosis in low to intermediate risk patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Aug 18;11:101. doi: 10.1186/1475-2840-11-101.
- 100.** Łoboz-Rudnicka M1, Jaroch J, Bociąga Z, Kruszyńska E, Ciecierzyńska B, Dziuba M, Dudek K, Uchmanowicz I, Łoboz-Grudzień K. Relationship between vascular age and classic cardiovascular risk factors and arterial stiffness. *Cardiol J*. 2013;20(4):394-401. doi: 10.5603/CJ.2013.0098.