



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KISA ATRİYOVENTRİKÜLER SÜRELİ İKİ
ODACIKLI KALP PİLİ İLE UYARARAK QRS
SÜRESİNİ UZATMANIN SERUM MATRİKS
METALLOPROTEİNAZ-9 DÜZEYİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ADEM ATICI

TEZ DANIŞMANI:

PROF. DR. SABAHATTİN UMMAN

İSTANBUL-2016

ÖNSÖZ

Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum, şu an emekli olan saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Yılmaz Nişancı'ya, Sayın Prof. Dr. Faruk Erzengin'e, Sayın Prof. Dr. Ercüment Yılmaz'a, Sayın Prof.Dr. Nevres Koylan'a; halen Kardiyoloji Anabilim Dalı'nın çok değerli öğretim üyeleri olan saygıdeğer hocalarım Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Aytaç Öncül'e, Sayın Prof. Dr. Kamil Adalet'e, Sayın Prof. Dr. Mustafa Özcan'a, Sayın Prof. Dr. Taner Gören'e, Sayın Prof. Dr. Dursun Atılgan'a, Sayın Prof. Dr. Zehra Buğra'ya, Sayın Prof. Dr. Berrin Umman'a, Sayın Prof. Dr. Fehmi Mercanoğlu'na, Sayın Prof. Dr. Hüseyin Oflaz'a, Sayın Prof. Dr. Ahmet Kaya Bilge'ye, Sayın Prof. Dr. Murat Sezer'e, Sayın Doç. Dr. Ali Elitok'a, Sayın Doç. Dr. İmran Önur'e; engin bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı verdikleri, yaşamımın her alanında kullanacağım insani ve ahlaki öğretileri ve eğitim sürecimde göstermiş oldukları ilgi, destek, sabır ve hoşgörü için minnetlerimi ve saygılarımı sunarım. İyi günde, kötü günde yanımda olan ve her konuda desteklerini unutamayacağım, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Tüm hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personelimize dostlukları, içtenlikleri ve emekleri için teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Sayın Hemşire Aslı Balcı ve Sayın Arif Eken'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Sevgileri tarifsiz canım aileme; biricik canım ikizime; her şeyim abim ve ablama, varlığıyla beni dünyanın en mutlu, en şanslı insanı yapan sevgili eşim Kübra Atıcı'ya sonsuz teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimin tüm basamaklarında yardımını, yol göstericiliğini, tecrübesini ve emeğini esirgemeyen, tez çalışmamın her aşamasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, her bakımdan uzmanlık eğitimimde çok büyük katkıları olan, bir baba şefkatini her zaman hissettiğim, daima kendimi güvende hissetmemi sağlayan, tez çalışması yapma şansına sahip olduğum, hekimliğini ve saygın kişiliğini örnek aldığım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Sabahattin Umman'a ayrıca teşekkürü bir borç ve görev bilirim.

Dr. Adem ATICI

İÇİNDEKİLER

I. ÖZET	1
II. ABSTRACT	2
III. GİRİŞ	3
IV. GENEL BİLGİLER	6
1. Basınç temelli vasküler stresler	9
a. Tensil stres	9
b. Shear stres	12
2. Sol ventrikül “peak” dp/dt değeri	16
a. Sol ventrikülün dp/dt temelli sistolik performans parametreleri	19
b. Aortik “peak” dp/dt	20
c. Sol ventrikül ve aort “peak” dp/dt değerlerinin değiştirilmesi	22
3. Aortik anatomi ve histoloji	27
4. Aortik fizyoloji	30
5. Arteriyel remodeling	30
6. Aortik patalojiler	35
a. Yaşlanma ile gelişen değişiklikler	37
7. Aort Anevrizması	40
8. Matriks metalloproteinazlar ve inhibitörleri	43
9. Matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri	49
V. HASTALAR VE YÖNTEM	51
VI. BULGULAR	55
VII. TARTIŞMA	60
VIII. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	65
IX. SONUÇ VE ÖNERİLER	66
X. KAYNAKLAR	67

KISALTMALAR

EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
HT	: Hipertansiyon
HPL	: Hiperlipidemi
DM	: Diabetes melitus
Peak dp/dt	: Basıncı değişim eğrisinin zamana göre türevinin en yüksek değeri
DDD	: Hem atrium hem ventrikülden yapılan (çift odacıklı) pacing
LV	: Sol ventrikül
AsA	: Asendan aorta
DesA	: Desandan aorta
AbdA	: Abdominal aorta
MMP	: Matriks Metaloproteinaz
TAA	: Torakoabdominal aort anevrizmaları
AVD	: Atriyoventriküler bekleme süresi
ADE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ARB	: Angiotensin reseptör blokeri
C	: Kompliyans
ECM	: Ekstrasellüler Matrix
ROS	: Serbest Oksijen Radikkalleri
BA	: Brakial Arter
CRT	: Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi
sGC	: Çözünür Guanilat Siklaz
NO	: Nitrik Oksitin
TIMP	: Matriks Metaloproteinaz Doku İnhibitörleri
HSS	: Hasta Sinüs Sendromlu
ELISA	: Enzim Bağlı İmmunosorbent Ölçüm
AoS	: Aortun sistolik capı
AoD	: Aortun diyastolik capı
SMC	: Düz Kas Hücreleri
WPW	: Wolf Parkinson White

ÖZET

Kısa atriyoventriküler süreli iki odacıklı kalp pili ile uyararak QRS süresini uzatmanın serum matriks metalloproteinaz-9 düzeyine etkisi

Amaç: QRS süresini genişletmenin, damar duvarı matriks protein çevriminde önemli rolü olan ve bu proteinlerin yıkım hızını yansıtan serum MMP-9 düzeylerine etkisinin araştırılması.

Hastalar ve yöntem: Çalışmaya, hasta sinüs sendromu nedeniyle iki odacıklı kalp pili uygulanmış, dar QRS'li 20 hasta alındı (yaş 57.35 ± 11.69 yıl, %55 erkek). Ekokardiyografik inceleme ve kan örneği alındıktan sonra kalp pillerinin atriyoventriküler bekleme süresi PR mesafelerinin 60 ms altına indirilerek QRS süreleri uzatıldı. Üç hafta sonra kontroller tekrarlandı ve yeniden kan örnekleri alındı. Bazal ve üçüncü hafta serum MMP-9 düzeyleri RIA yöntemi ile kör olarak tayin edildi ve karşılaştırıldı.

Bulgular: Bazal değerlere göre üçüncü hafta sonunda ortalama QRS süresi anlamlı olarak uzun (84.50 ± 5.35 ve 147.50 ± 14.82 ms, $p < 0.001$), serum MMP-9 düzeyi ise düşük bulundu (154.66 ± 40.89 ve 97.11 ± 31.27 pg/ml, $p < 0.001$).

Sonuç: Üç hafta QRS'i genişletme vasküler matriks protein yıkım hızını yansıtan serum MMP-9 düzeyini azaltır. Bu değişiklik QRS'i genişletmenin sol ventrikül ve aort "peak" dp/dt değerleri azalmasına bağlı olabilir ve vasküler barotravmadan korunma ihtiyacının arttığı durumlarda yeni bir tedavi seçeneğini işaret etmektedir.

ABSTRACT

Effect of QRS prolongation made by dual chamber pacing with short atrioventricular delay on serum matrix metalloproteinase-9 levels

Aim: Investigation of the effect of QRS prolongation on the serum MMP-9 levels, which have an important role in vascular wall matrix protein turnover and reflect their degradation rate.

Patients and method: Twenty sick sinus syndrome patients with permanent dual chamber pacemakers and narrow QRS rhythm were included to the study (age 57.35 ± 11.69 years, 55% male). Echocardiographic examination and blood sampling were done at baseline and after three weeks follow-up with wide QRS rhythm made by shortening the pacemakers' atrioventricular delay time 60 ms less than PR interval. Baseline and follow-up serum MMP-9 levels were blindly measured by RIA method and compared.

Results: According to baseline at the end of the third week, mean QRS duration increased (84.50 ± 5.35 vs 147.50 ± 14.82 ms), and mean serum MMP-9 level decreased (154.66 ± 40.89 vs 97.11 ± 31.27 pg/ml) significantly ($p < 0.001$ for both).

Conclusion: QRS prolongation leads to decrease in serum MMP-9 levels that reflect matrix protein degradation rate. This change might be related with the decrease in left ventricular and aortic peak dp/dt values after QRS prolongation and indicates a new therapeutic option in conditions with increased need for prevention from aortic barotrauma.

GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüz gelişmiş toplumlarında erişkin yaş grubunun önde gelen ölüm nedenini oluşturan, gelecekte de önemini koruyacağı görünen ateroskleroz en fazla aort ve büyük arterleri etkiler.

Aterosklerotik süreci başlatan, hızlandıran ve komplike seyretme olasılığını artıran faktörlere “risk faktörleri” denir. Hipertansiyon, ateroskleroz risk faktörlerinin en önemlilerinden biridir.

Hipertansiyonun kendisi, metabolik, endokrin, kardiyovasküler, nöral, genetik komponentleri olan ve her yönü ile henüz aydınlatılamamış kompleks bir tablonun bir parçası olarak ortaya çıkar. Hipertansiyona bağlanan zararların bir kısmı bu kompleks mekanizmaların diğer öğelerinden veya onlarla etkileşimler sonucu oluşur. Ancak direkt olarak hipertansiyona bağlanan ve onun mekanik etkilerinden dolayı gelişen mekanik vasküler hasarlardan da bahsedilebilir. Bu sonuncu patolojilerde hipertansiyon neden olduğu vasküler hasarları büyük ölçüde arter duvar gerilimini artırarak yapar.

Laplace formülü duvar geriliminin arter basıncı ve çapının çarpımı ile orantılı olduğunu gösterir. Tüm vasküler kompartımanlar içinde çap ve kan basıncı çarpımı, dolayısıyla duvar gerilimi aort ve büyük arterlerde en yüksektir. Bu nedenle basınca bağlı veya basınca duyarlı patolojiler en fazla aort ve büyük arterlerde ortaya çıkar.

Hipertansiyonu olan ve/veya aort ve büyük arter çapları artmış hastalarda duvar gerilimi (tensil stres) çok yüksek değerlere varabilir. Tensil stres düzeyi ne olursa olsun arter duvarının bu gerilime dayanmasını sağlayan yapısal

elemanlarda başından beri bulunan veya sonradan ortaya çıkan zayıflıkların da eklenmesi disseksiyon, rüptür, anevrizma gibi patolojilerin oluşma, gelişme ve ilerleme riskini artırır. Büyük arterlerin yapısı, duyarlılığı ve kan basıncı miktarı yanında bu basınç altından geçirilen süre de basınca bağlı hasar miktarını belirleyen faktörler arasına katılır.

Arter basıncının kendisi de kontraktilite, kalp hızı, atım hacmi, periferik vasküler direnç, aort ve büyük arterlerin kompliyansı, kan viskozitesi gibi parametrelerin etkileşimi ile ortaya çıkar.

Kalbin özgün çalışma şekli arter basıncının pulsatil karakterli olmasını sağlar. Basıncın dalgalı karakteri en fazla aort ve büyük arterlerde belirgindir. Kesintisiz ve değişken olsa da bu basıncın analizi ve değerlendirilmesi sayısal bir parametre olarak ifade edilmesini gerektirir. Bu amaçla en sık zirve, dip, ortalama ve zirve ile dip arasındaki fark, sırayla sistolik, diyastolik, ortalama ve nabız basınçları kullanılır. Basıncın artış hızının da bu parametreler arasında olması gerektiği düşünülebilir. Ancak bu son parametrenin kullanımı, hatta bu parametreye ilişkin farkındalık diğerlerine oranla düşüktür.

Hipertansiyon, kan basıncı yüksekliğidir ve yukarıdaki sık kullanıldığı söylenen indekslerden en çok sistolik ve diyastolik bazen ortalama basınç değerleri üzerinden ifade edilir. Hipertansiyonun önemi özellikle son elli yılda anlaşılmış, başta farmakolojik olmak üzere uygulanan yöntemler ile tedavisinde daha etkin olunmaya başlanmıştır.

Kan basıncı dolaşımın sürdürülmesinde temel unsurlardan biridir. Ancak aynı basınç özellikle hipertansif değerlere çıktığında çeşitli kardiyovasküler patolojilerin ortaya çıkmasının da önemli bir faktörü olur. Basınca duyarlı hasarların oluşumunda kan basıncının vardığı mutlak değerler yanında basıncın bu değerlere ulaşma hızı da belirleyici bir faktördür. Ancak değinildiği gibi aort ve büyük arterlerde basınç artış hızının önemine ilişkin farkındalık diğer basınç parametreleri düzeyinde değildir. Bu durum ölçümünün diğerleri kadar kolay

olmamasına bağılı olabilir. Ancak ilgiye ve incelemeye değer olduğunda kuşku yoktur.

Sol ventrikül basınç artış hızı ve bunun zirve yani "peak" dp/dt değeri daha çok sol ventrikül sistolik performansını değerlendirmek amacıyla kullanılır¹. Aort ve büyük arterler söz konusu olduğunda bu alanda gelişen patolojilerde de basınç önemli bir parametre olduğundan "peak" aortik dp/dt değerinin de tanımlanmış olması ve kullanılması beklenir. Ancak tıbbi literatürde nedense aortik "peak" dp/dt ile araştırma sınırlıdır². Bu parametrenin vasküler hastalıkların anlaşılmasında ve tedavisindeki önemine rağmen ihmal edildiği, yeterince değerlendirilmediği söylenebilir.

Kliniğimizde daha önce gerçekleştirilen, aortik "peak" dp/dt değerinin tayinini ve sol ventrikül "peak" dp/dt değeri ile ilişkisini inceleyen, beta bloker ve özellikle kalp pili ile QRS genişletmenin bu parametre üzerine etkisini değerlendiren çalışmalar bu alandaki az sayıda çalışmalar arasında yer alır^{3,4}.

Sunulan çalışma ile aortik "peak" dp/dt değerini azalttığı daha önce gösterilmiş kalp pili yardımı ile QRS'i genişletmenin aort duvar matriks proteinleri yıkımında rol oynayan ve bu aktivitenin bir göstergesi olarak kullanılabilen matriks metalloproteinaz-9 düzeyi üzerine etkisi araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Bir mekanik travma unsuru olarak basınç ve basınç artış hızı

Basınç etkisi ile hasar gelişen yapılarda hasarın miktarını basıncın ulaştığı değer, bu değere ulaşma hızı ve hedefin duyarlılığı belirler. Hedefin duyarlılığı hasarın ortaya çıkması için aşılması gereken eşiği değiştirir. Hasar bu eşiğin aşılması oranında artar. Basınç artış hızı ile hasar arasındaki ilişki bu kadar açık değildir.

Düz bir zemindeki büyük bir kütle, örneğin bir kamyon bir halat ile yavaş yavaş çekildiğinde sürtünme dirençlerini aşan bir eşikten sonra hareket eder. Halat eğer yeteri kadar hız ve kuvvetle çekilirse bu defa kamyonun hareket etmesi yerine halat veya bağlandığı yer kopar. Bir cam sehpa üzerine yüksekten düşürülen cisim, kendisinden çok daha fazla ağırlık taşıyabilen camı kırabilir. Su dolu bir balon, daha bir miktar su kabul edebilecek durumda olsa bile, bu miktardan çok daha küçük hacimde bir mermiye hedef olduğunda esnek davranamaz, kâğıt gibi yırtılır. Sıvılar bile kendilerine çarpanın hızı arttıkça giderek katılar gibi davranırlar. Örneğin; yüksekten suya düşenlerde kırıklar, ölümcül yaralanmalar ortaya çıkabilir.

Hedef yapıya basınç uygulayan, çarpan, geren cisimler de karşıt etkilere hedef olurlar. Her biri kendi eşiklerinin belirlediği miktarlarda hasar görebilir.

Basınca maruz kalan yapıları oluşturan elemanlar, basınç yeterince yavaş arttığında bu basınca uyum sağlayabilir, yapısal elemanlar cismin yapısını en fazla koruyacak şekilde konumlanır, gerilimi paylaşırlar. Eleman başına düşen gerilim azalır. Cismin direnci artmış, hasar eşiği yükselmiş olur. Su örneğinde çarpma yavaş ise moleküller ötelenmeye zaman bulur; amorf yapı korunur; suya

çarpan cisime etki eden karşıt basınç azalır. Gerilim, basınç veya ötelemenin zirve değere çıkması için geçen süre azaldıkça cismin adaptasyonu zorlaşır; maruz kalınan kuvvetlerin diğer elemanlara dağılımı azalır; etki yoğunlaşır; hasar eşiğinin aşılma olasılığı artar. Aynı mekanizma basıncı uygulayan yapıda da benzer şekilde işler.

Maruz kaldığı basınca, gerilime kısaca kuvvete göre şeklini değiştiren, bu etki ortadan kalkınca eski şekline dönen yapılar uyumlu, esnek (“compliant”) yapılar olarak tanımlanır. Bu kavramın tersi sert olma, sertliktir (“stiffness”). Cisimlerin maruz kaldıkları kuvvetlere asıl yapıları hasar görmeden uyum sağlama yetenekleri sayısal olarak kompliyans (“compliance”) kavramı ile ifade edilir. Örneğin; aortun kompliyansı, içindeki basınç artınca, hacminde ortaya çıkan artışın bu basınca oranı ile bulunur [Kompliyans = (Hacim artışı) / (Basınç artışı); $C = \Delta V / \Delta P$].

Gereken eşiklerin aşılması koşulu ile hedef yapılarda ortaya çıkan hasarın miktarı etkiyen kuvvetin (yüzeye etki eden kuvvet söz konusu ise basıncın) miktarı ile doğru, yapının kompliyansı ile ters orantılı olur.

Yukarıda değinildiği gibi kuvvetin (veya basıncın veya gerilimin) etkime hızı (basınç örneğinde $\Delta P / \Delta t$) ve bir indeks olarak bunun zirve değeri ("peak" dp/dt) arttıkça yapıların kompliyansı azalır. Aynı yapı içindeki basınç aynı noktaya daha yavaş ulaşırsa yapının daha hızlı basınç artışına göre kompliyansı artar, hasar eşiği yükselir. Tersinden söylenirse, basınç artış hızı arttıkça, kompliyans azalır, hasar eşiği düşer. Basıncın ulaştığı en üst değer aynı olsa da hızlı basınç artışı daha fazla hasara neden olur.

Bu nedenle cismin kompliyansı kendi yapısal özellikleri yanında ona etkiyen kuvvetin (örneğin basıncın) miktarına ve etkime hızına bağlıdır ve bu değerler değiştiğinde kompliyans ve hasar eşiği de değişir.

İçindeki basınç değişen ve bu değişim sabit hızlarla olmayan içi boş

yapılarda örneğin aortada kompliyans ve hasar eşiği de basınçla beraber dalgalanır. Basıncın kesintisiz bir eğri ile gösterildiği gibi basınç değişim hızı, kompliyans, hatta hasar eşiği de kesintisiz ve değişken eğriler ile gösterilebilir. Bu durumda basıncın hızlı arttığı evrelerde hız eğrisi yükselir, kompliyans ve hasar eşik eğrileri düşer, hatta hasar eşiği eğrisi aktüel basınç eğrisinin altına bile inebilir⁵.

Basınç değişim hızı sabit olduğunda bile her basınç evresinde aortun eklenecek birim basınç miktarına vereceği hacim artış cevabı sabit olmayacak bu cevap daha yüksek basınç değerlerinde daha düşük olacaktır. Bu nedenle çapın en geniş ve en dar olduğu anlara karşılık gelen basınç ve bu çaplar üzerinden hesaplanan hacim farklarına dayanan kompliyans değeri ancak basınç değişim hızı sabit olması halinde aortun o basınç aralığındaki ortalama kompliyans değerine karşılık gelir. Çevrim boyunca yaşanan tüm kompliyans değerlerini özellikle basınç artış hızının en fazla olduğu, "peak" dp/dt değerinin yaşandığı zamandaki değeri temsil edemez.

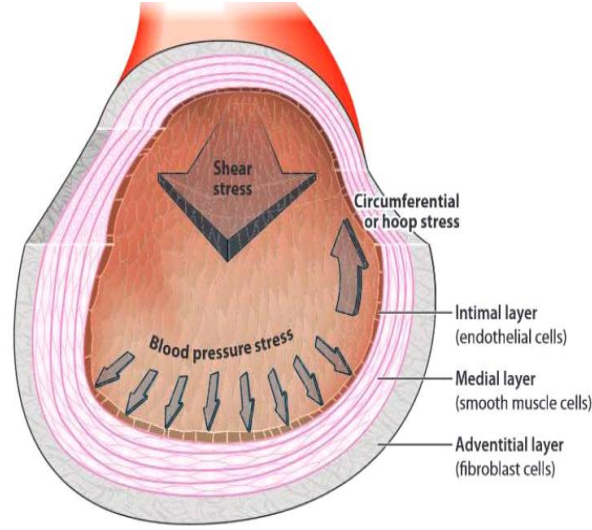
Damar, içindeki basınç ve çapının çarpımı ile orantılı olarak gerilir (Laplace kanunu). Bu nedenle aort ve büyük arterlerde duvar gerilimi (tensil stres) diğer vasküler kompartımanlara göre daha fazladır. Normalde aort ve büyük arter duvarları maruz kaldıkları gerilime dayanabilecek yapıya sahiptirler. Ancak doğumsal veya sonradan gelişen patolojiler, hasar eşiklerini azaltabilir ve/veya onları etkileyen basınçları artırabilir.

Aort ve büyük arterlerde, basınç etkisi ile gelişen hasar küçük olduğunda tamir mekanizmaları hasarı onarır. Hasarlı yapısal elemanlar ortadan kaldırılır, yerlerine yeni elemanlar sentez edilir. Hasar hızlanınca yenileme hızı da artar. Aort ve büyük arterlerin basınç duyarlılığının arttığı, basınca bağlı hasar gelişme hızının arttığı durumlarda bu nedenle matriks proteinlerini yıkan enzimlerin serum düzeyleri de artar^{6,7,8}. Hasar ve tamir dengesinde değişim hasar yönünde ise travmatik basınca maruz kalma süresinin uzaması biriken hasarı artırır.

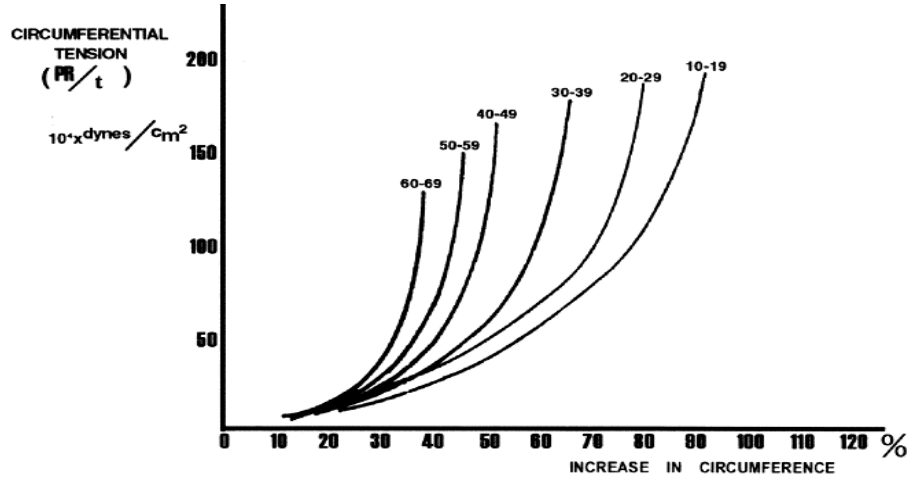
Basınç temelli vasküler stresler

Tensil stres

Tensil stres arter içi basınç tarafından yaratılan, duvarı geren, arteri genişlemeye zorlayan gerilimi ifade eder (Şekil-1). Çapın artması gerektiğinde tensil stresi aktif olarak karşılayan düz kas hücreleri gevşer, arter genişler (vazodilatasyon). Genişleme kronik karakter kazandığında fonksiyonel değişikliklere yapısal değişiklikler katılır. Önce düz kas hücre apoptozu ve MMP aktivite artışı ile matriks protein yıkımı artar. Arter duvarının tensil strese direnci azalır ve arter çapı yapısal olarak artar. Çap artışı, Laplace kanununa göre duvar gerilimini daha da artırır ¹² (Şekil-2). Düz kas hücre başına düşen duvar gerilimi artar. Düz kas hücre kontraksiyonu, proliferasyonu ve matriks protein sentezi ile artmış tensil stresi karşılayan mekanizmalar uyarılır. Duvar daha üst düzeydeki gerilimi karşılayabilen yapısal ve fonksiyonel özelliklere ulaşır.

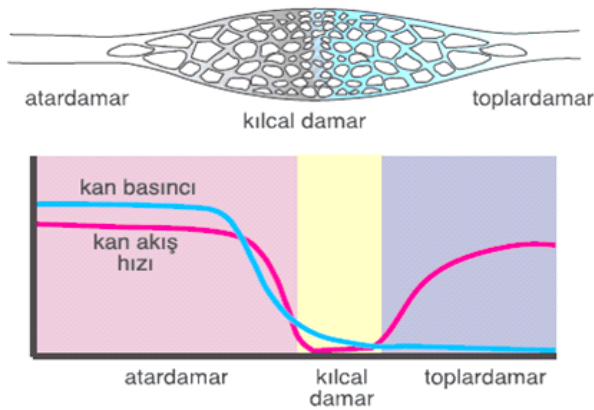


Şekil-1:Arter duvarında
“tensil” ve “shear” stresler



Şekil-2: Farklı yaş gruplarında aort çapındaki % artışa çevresel gerilim cevabı

Arteriyel sistemde çapın en fazla olduğu vasküler segment, kanın ilk atıldığı yer olan aortadır. Kan, dallanmaları izleyerek arteriyel sistemde ilerledikçe toplam kesit alan artar. Kalan kısmın toplam vasküler direnç içindeki payı azalır, basınç düşer. Aort, basıncın henüz düşmediği ve çapın en fazla olduğu vasküler segment olması nedeniyle tensil strese belirgin şekilde maruz kalır. Bu nedenle patolojik çap artışları (anevrizmalar) ve basınca bağlı yapısal hasarlar en fazla aortada ortaya çıkar¹¹⁵ (Şekil-3).

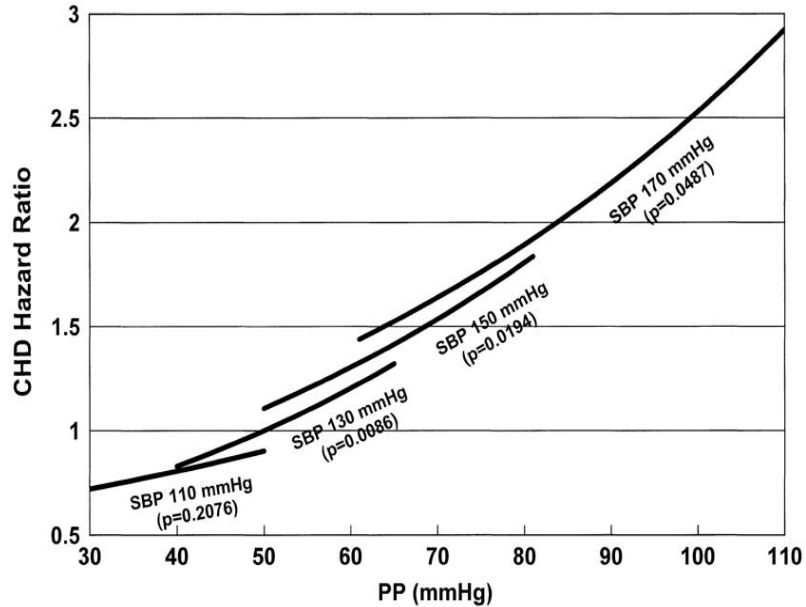


Damarlardaki Kan Basıncı ve Kan Akış Hızı

Tensil stres, pulsatil karakteri, etki süresi ve ulaştığı seviyeler ile orantılı olarak aort ve büyük arterler başta olmak üzere vasküler sistemde çeşitli hasarların ortaya çıkmasına neden olur. Bu damar duvarlarında yer alan elastik ve kollajen liflerde gelişen hasar, duvar kalsifikasyonu ile birleşince aort ve büyük arter elastans ve komplians değerleri giderek azalır. Aort, genişleyebilir, uzayabilir¹¹⁷. Genişleme anevrizma düzeyine varabilir; disseksiyonlar, rüptürler gelişebilir; gelişen aterom plakları rüptüre olabilir; aterotrombotik oklüzif ve/veya embolik perfüzyon bozuklukları ortaya çıkabilir.

Basınç ve duvar gerilimi arasındaki doğrusal ilişki hasar gelişiminde bilinen basınç parametresine hemen dikkati çeker. Bağımsız bir parametre olarak basınç artış hızı rutin ve kansız yöntemler ile hemen saptanamadığından ve görünür olmadığından aynı derecede ilgi konusu olmaz.

Tensil stres kontrolü kardiyovasküler patolojilerin gelişim riski ve hızını azaltır. Zirve basınçlar yanında basınç artış hızının azaltılması da tedavi benzeri etki yapabilir. Nabız basıncı arttıkça kardiyovasküler istenmeyen olay riskinin artmasının ardında nabız basıncına paralel olarak basınç artış hızının artışı olsa gerekir^{9,10}(Şekil-4).



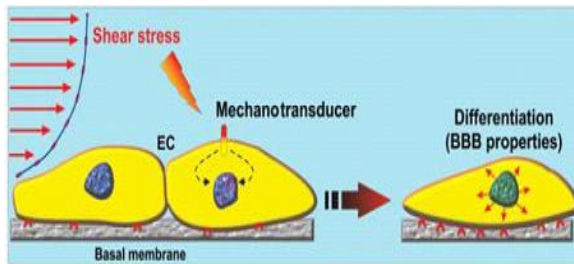
Şekil-4:Nabız basıncı ile kardiyovasküler hasar ilişkisi

Tensil stresin arttığı veya tensil strese toleransın azaldığı durumlarda yani tensil strese bağlı duvar hasarının arttığı durumlarda (Marfan sendr, aort anevrizması, aort disseksiyonu gibi) kan MMP düzeylerinin arttığı son zamanlarda gösterilmiştir ¹¹⁶.

Shear Stres

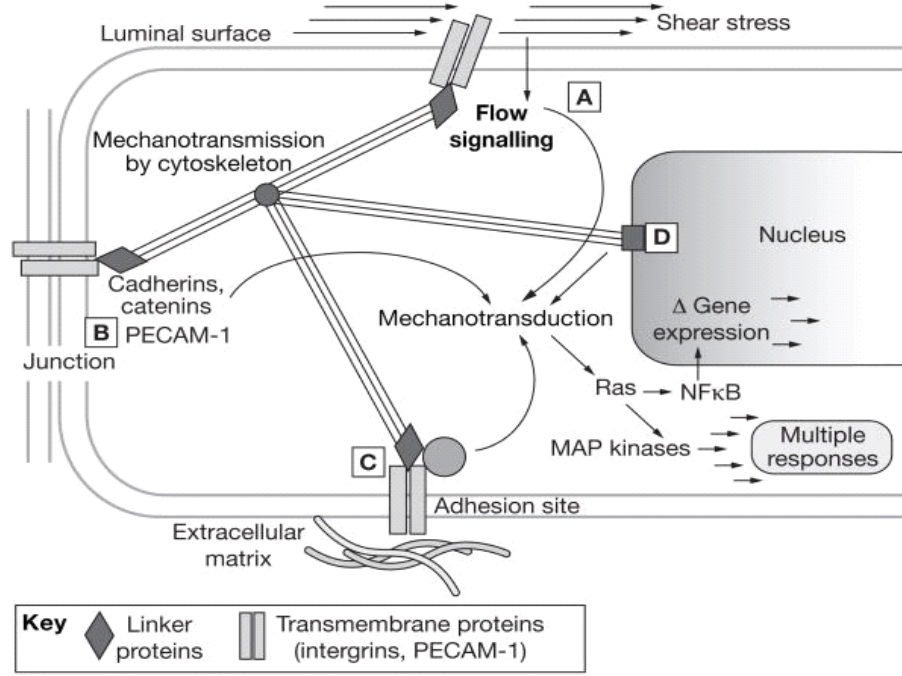
Vasküler sistem rezistansını değiştirerek fizyolojik sınırlarda basınç değişse de perfüzyonu ihtiyacına uygun düzeyde tutarlar. İhtiyaca göre vazodilatasyon veya vazokonstriksiyon ile sağlanan bu akut çap / direnç değişimleri endotelden başlayan bir dizi uyarı mekanizması ile sağlanır. Akım hızı ve kan viskozite değeri çarpımı ile doğru, arterin çapı ile ters orantılı olarak ortaya çıkan kan ve endotelin sürtünmesi ile oluşan mekanik sürtünme etkisi (shear stress) bu süreçleri başlatan ana sinyaldir. Sıvılarda shear stress (τ , birimi Newton/m² ya da Pascal, Pa), hızları farklı iki yüzeyin sürtünmesinden kaynaklanır. Bu yüzeyler, endotel ve akan kana aittir. Akım hızının farkının fazla, yüzeyin pürüzlü, sıvının visküz olması sürtünme işini artırır. Aynı hızda akan kan, dar arterde geniş artere göre daha fazla sürtüme etkisi yaratır. Bu nedenle koroner arterlerin distallerinde shear stres proksimallerinden fazladır. Shear stress, yalnızca endotel hücrelerinin damar yapı ve fonksiyonlarını etkileyen sinyalleri başlatmaz. Bizzat endotel hücrelerinin dizilimini de etkiler. Yüksek shear stres altındaki endotel hücreleri, uzun eksenleri akıma paralel olacak şekilde dizilir. Aralarındaki açıklıklar azalır. Anti-enflamatuar etki ortaya çıkar^{9,10}.

Shear stresi ifade eden vektör, akım yönüne paraleldir. Duvar gerilimini ifade eden ve tensil stres vektörüne diktir. Olağan koşullarda 5 Pa civarında hesaplanan shear stress, endotel hücrelerinin yüzeylerinde yer alan mekanoreseptörler ile algılanır (Şekil-5).



Şekil-5: Shear stres, endotel hücrelerinde gen ekspresyonunu uyararak, damar duvar hücrelerinde çoğalma – apoptoz, farklılaşma, migrasyon ve ECM protein sentezi süreçlerini etkileyen bir dizi olaya yol açar.

Mekanoreseptörler, endotel hücre iskeleti ile bağlantılı olup, iskelete yansıyan mekanik sinyaller aracılığıyla mekanotransdüksiyon olarak adlandırılan bir dizi moleküler sürecin başlamasını sağlarlar^{11,12,13,14,15} (Şekil-6).

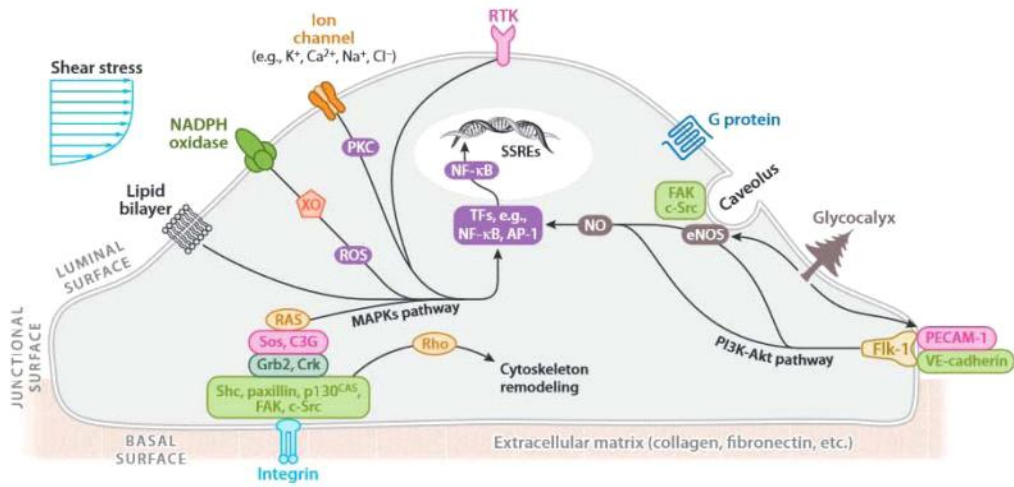


Şekil-6: Shear stres tarafından regüle edilen endotelial mekanotransdüksiyon. Aktin mikrofamentlerinden oluşan hücre iskeleti shear stress uyarılarının aktarımında merkezi bir rol oynar.

Bu yollar birçok transkripsiyon faktörünün fosforilasyonuna yol açarak mekanik uyarılara hassas (mekanosensitif) genlerin ekspresyonuna ya da baskılanmasına yol açar^{16,17} (Şekil-7). Türbülant akımın olmadığı ve endotel kayma geriliminin (shear stresin) fizyolojik sınırlarda olduğu laminar akımlı bölgelerde endotel hücrelerinde ateroprotektif genler aktive olur; proaterojenik, anti-inflamatuar genler baskılanır. Buna karşılık akımın türbülant, shear stresin düşük ya da osilatuar olduğu bölgelerde endotelial ateroprotektif genler baskılanır, proaterojenik genler aktive olur^{18,19} (Şekil-8).

Türbülant veya yavaş akımlı bölgelerde, düşük endotel kayma gerilimi ("shear" stres) endotel nitrik oksit sentetaza ait mRNA ve protein ekspresyonunu

azaltarak nitrik oksit salımını azaltır^{20,21}. Güçlü vazokonstriktör ve mitojenik endotelin-1 sentezini artırır²². Endoteli, lokal ve sistemik risk faktörlerinin aterojenik etkilerine açık hale getirir. Gerek düşük endotel kayma gerilimi²³, gerekse endotel hücrelerinin fuziformdan poligonal şekle doğru konformasyonel değişimi²⁴ endotelial apoptozu ve endotel hücreleri arasındaki aralıkları genişletir. Düşük kayma gerilimi, endotel hücre membranlarındaki major oksidatif enzimlerin, posttranskripsiyonel aktivitesini artırarak intima içerisinde serbest oksijen radikallerinin (ROS) düzeyini dolayısıyla lokal oksidatif stresi artırır^{25,26}.

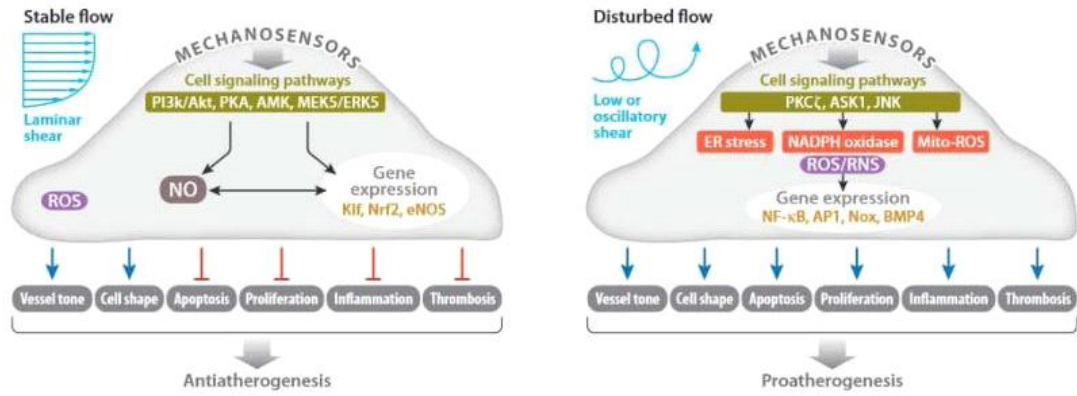


Şekil-7: Ekstraselüler biyomekanik uyarılar, endotel yüzeyindeki mekanoreseptörlerden başlayan yollar ile tüm arter duvarında yapı ve fonksiyonları değiştirir. TKP: Tirozin Kinaz Reseptörleri, NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat, XO: Ksantin Oksidaz, PECAM-1: Trombosit Endotel Hücre Adhezyon Molekülü-1, FAK: Non-reseptör Tirozin Kinaz, RAS: GTPaz Aile Üyesi, MAPK: Aktive Protein Kinaz, ROS: Reaktif Oksijen Türleri, PKC: Protein Kinaz C, eNOS: Endotel Nitrik Oksit Sentazının, PI3K: Fosfoinositid-3 Kinaz, NF-κB: Nükleer Faktör-kappa B, AP-1: Aktivatör Protein-1, TF: Transkripsiyon Faktörü^{18,19}.

Ekstraselüler matriks (ECM) yıkımına yol açan en önemli proteazlar olan matriks metalloproteinazların (MMP'ler), özellikle MMP-2, MMP-9 ve katepsinlerin artan ekspresyonu ve aktiviteleri muhtemelen NF-κB (nükleer faktör kappa B) bağımlı yollar aracılığıyla doğrudan düşük endotel kayma gerilimi (shear stress) tarafından sağlanır^{27,28,29,30}.

Shear stresin düşük olduğu bölgelerde antiproteinaz transkripsiyon faktörlerinin sentezi azalırken matrix proteinaz enzim transkripsiyon faktörlerinin

sentezi uyarılır. Bunun sonucunda shear stressin düşük olduğu bölgelerde adezyon faktörleri ekspresyonu, inflammatuar aktivite ve MMP aktivitesi artar, kemokin ekspresyonu azalır. Shear stresin düşük olduğu bölgeler aterom plak gelişimine, yüksek olduğu bölgeler genişlemeye yatkın hale gelir. MMP sentezindeki artış “shear” stres artışına neden olan plaklarda “pozitif remodeling” gelişimini sağlar. Bu durum pozitif remodeling gelişen plakların neden daha frajil veya hassas (vulnerabl) olduğunu da açıklar^{21,29,31, 32,33}.



Şekil-8: Endotelial laminer ve türbülant akım “shear stress” algısı ve sonuçları

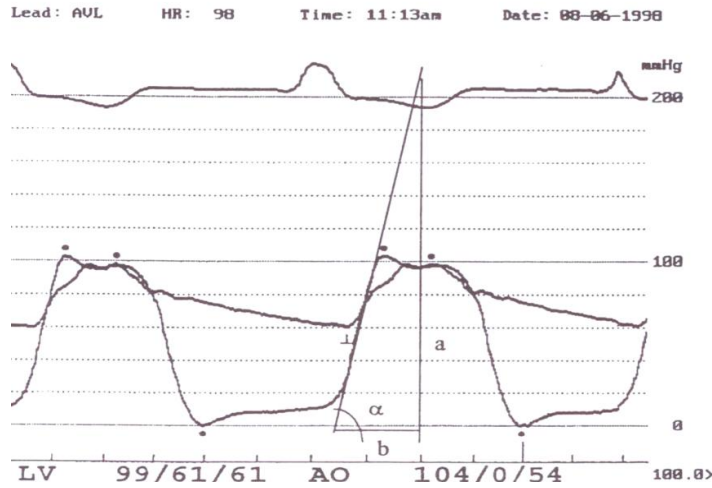
AMK: Adenozin Monofosfat Kinaz, MEK: Mitojenin Aktive Ettiği Protein Kinaz, ERK: Ekstraselüler Sinyal İlişkili Kinaz, Klf: Kruppel Benzeri Faktör, Akt: Protein Kinaz B, ASK: Apoptoz Sinyal Kinaz, JNK: C-Jun N-terminal Kinase, NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat, ROS: Reaktif Oksijen Türleri, RNS: Reaktif Nitrojen Türleri, PKC: Protein Kinaz C, eNOS: Endotel Nitrik Oksit Sentaz, PI3K: Fosfoinositid-3 Kinaz, NF-κB: Nükleer Faktör-kappa B, AP-1: Aktivatör Protein-1, BMP: Kemik Morfojenik Protein, ER: Endoplazmik Retikulum^{18,19} (Noguchi&Jo 2011).

Aort anevrizması ve biküspit veya triküspit aort valvülü olan, aort duvarında asimetrik genişleme saptanan hastalarda aort duvarının genişleyen bölgelerinin kapak yapılarından kaynaklanan asimetrik yüksek hızlı akımlara, dolayısıyla asimetrik ve yüksek shear strese maruz kaldığı gösterilmiştir³⁴. Aortik akım hızı ve paternini değiştiren aterom plakları, biküspit aorta, atım hacmi, aort çapı değişiklikleri “shear” stres değerlerini dolayısıyla aortun yapısal dinamiklerini değiştirir^{36,35}.

Sonuç olarak “shear” stres, fizyolojik olarak arter çap ve debi uyumunun sağlanmasında ve aterosklerotik patolojilerin ve komplikasyonlarının gelişmesinde önemli rol oynar. Tensil stres ise arterlerin basınç adaptasyonunda ve plak rüptüründe rol oynar.

Sol ventrikül “peak” dp/dt değeri

Beli bir zaman diliminde ki basınç değişim hızı, o süre içindeki basınç değişiminin süreye oranı ile bulunur. Zaman aralığı bir ana doğru daraltıldığında anlık basınç değişim hızına ulaşılır. Matematiksel olarak bu değer, her ana ait basınç değerlerinin kesintisiz kaydedilmesi ile oluşan basınç eğrisine, o zaman noktasında çizilen teğetin eğimine, cebirsel olarak da basınç eğrisinin o andaki türevine karşılık gelir^{36,37,38,39,40,41} (Şekil 9).

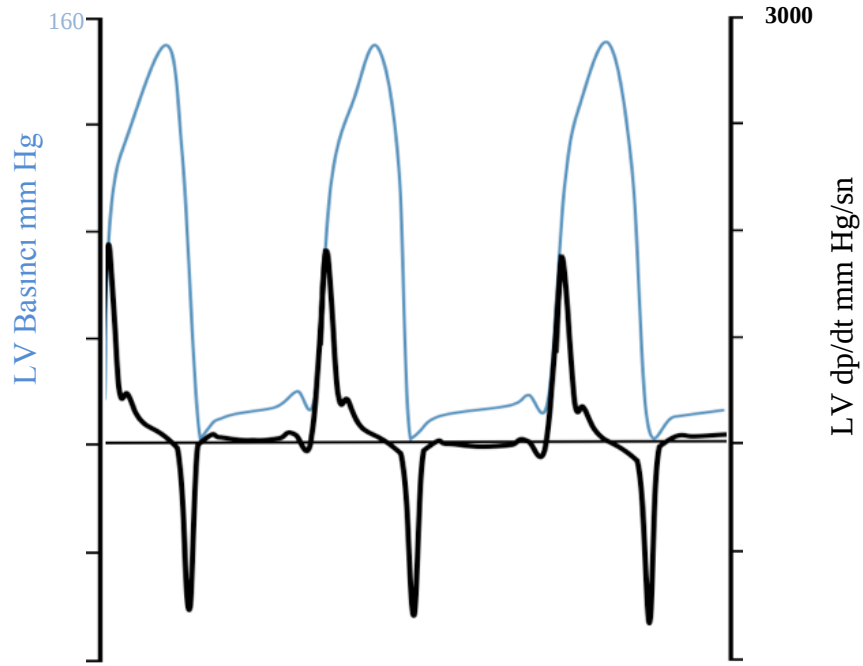


Şekil 9: Sol ventrikül dp/dt değerinin geometrik gösterimi. “Peak dp/dt” = a/b = $\tan \alpha$ (Tanjant α) mmHg/sn.

Ventrikül basıncı, kateter aracılığı ile vücut dışındaki sensörlere iletilerek veya basınç sensörü taşıyan kateter veya tellerin ventriküle ilerletilmesi ile okunur. Belli zaman dilimine ait kaydedilen basınç eğrisinin türev eğrisi daha sonra (“off line” olarak) hesaplanarak basınç değişim eğrisi (dp/dt eğrisi) çizdirilebilir. Bu değer zaman içindeki değişimi kesintisiz olarak hesaplanabilir ve basınç eğrisinin zamana göre birinci dereceden türev eğrisi olur. Bu yeni eğrinin (“dp/dt” eğrisinin) en yüksek noktası “peak” dp/dt veya dp/dt max

değerini verir. En alt noktası da “minimum” veya negatif "peak" dp/dt değerine karşılık gelir.

Arter basıncının sistolik, diyastolik, ortalama değerleri ve bu değerler arasındaki fark (nabız basıncı) arttıkça istenmeyen kardiyovasküler olayların arttığı epidemiyolojik çalışmalar ile gösterilmiştir ^{9,10}. Ancak direkt olarak aortik “peak” dp/dt ile istenmeyen kardiyovasküler olay sıklığı arasındaki ilişkiyi inceleyen epidemiyolojik çalışma yoktur.



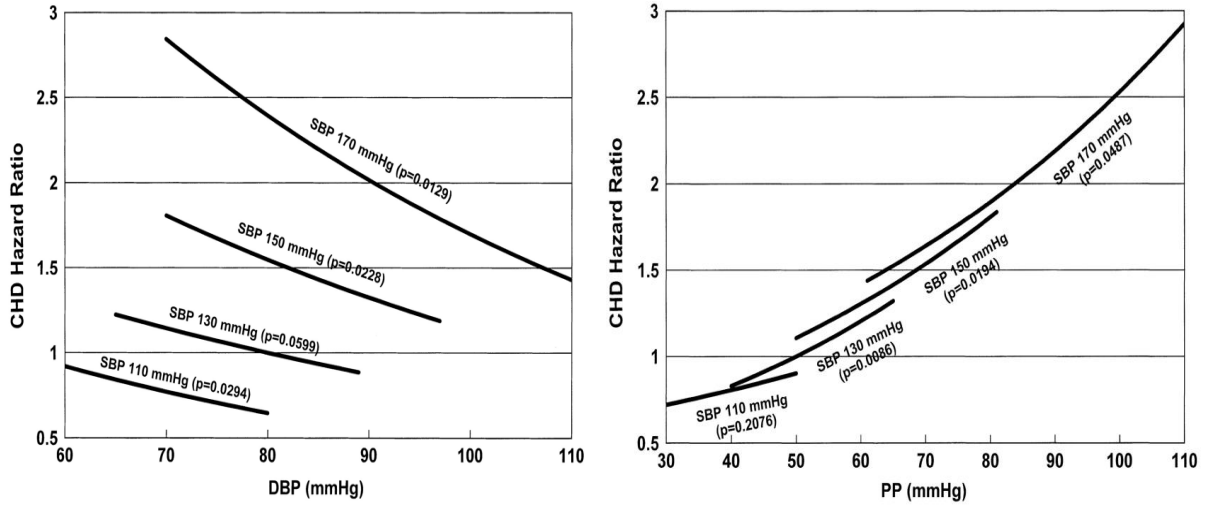
Şekil 10: LV basınç değerleri (–) ile eş zamanlı LV dp/dt eğrisi (–)

Tayini özel cihazlar gerektiren bu invaziv parametreyi toplumsal taramalarda kullanma güçlüğü söz konusu eksikliğin önde gelen nedeni olsa gerekir ^{1,2}. Direkt epidemiyolojik veri olmasa bile “peak” dp/dt ile istenmeyen kardiyovasküler olay sıklığı arasında ilişki olduğu epidemiyolojik veri bulunmamasına rağmen dolaylı olarak iddia edilebilir. Sistolik ve diyastolik arter basınçlarından bağımsız olarak, nabız basıncı artışı istenmeyen kardiyovasküler

olay sıklığını artırır^{9,10}. Bu nedenle, aynı sistolik basınca sahip hastalarda diyastolik basıncın düşük olması, yüksek olmasından daha fazla risk yaratır. Kalp hızı, sistolden çok diyastol süresinin değişimi ile sağlanır. Pratik olarak sistol süresinin sabit kaldığı söylenebilir. Bu durumda daha yüksek nabız basıncı ancak daha yüksek basınç değişim hızı ile sağlanabilir. Daha yüksek olan basınç değişim hızının zirve değeri "peak" dp/dt , değeri de daha fazla olacaktır. Bu nedenle nabız basıncı ile istenmeyen kardiyovasküler olay sıklığı arasındaki pozitif korelasyon gösteren çalışmaların aynı zamanda "peak" dp/dt ile istenmeyen kardiyovasküler olay sıklığı arasındaki ilişkiyi de işaret ettiği söylenebilir. Hatta nabız basıncı ile istenmeyen olay sıklığı arasındaki ilişkinin ardındaki mekanizmanın da bu olduğu öne sürülebilir^{9,10,42,43} (Şekil-11 ve 12).

Sol ventrikül, "peak" dp/dt değerine henüz aort kapak açılmadan, izovolumetrik kontraksiyon evresinde ulaşır(Şekil-10). Bu nedenle sol ventrikül "peak" dp/dt değeri öncelikle sol ventrikül kontraktilitesinden etkilenir. Sol ventrikül kontraktilitesini değiştiren faktörler "peak" dp/dt değerini de aynı yönde değiştirir. Kontraksiyonu direkt olarak etkileyen primer faktörler dışında, dolaylı olarak etkileyen kontraksiyona göre öncül veya ardıl faktörler örneğin; diyastolik lif uzunluğu (preload) ve aortik basınç, elastans, komplians, periferik vasküler direnç gibi kontraksiyondan önceki ve aort kapak açıldıktan sonraki faktörler akut veya kronik mekanizmalar ile sol ventrikül "peak" dp/dt değerini etkileyebilirler.

Preload artışı Frank-Starling yasasına göre kontraktiliteyi artırarak, egzersiz, taşikardi, inotrop ajanlar, sempatik sistem aktivasyonu, QRS'in daralması "peak" dp/dt değerini artırır. Kontraktilitenin azaldığı sistolik kalp yetersizliklerinde, negatif inotrop ajanlar ile QRS genişlediğinde "peak" dp/dt azalır.

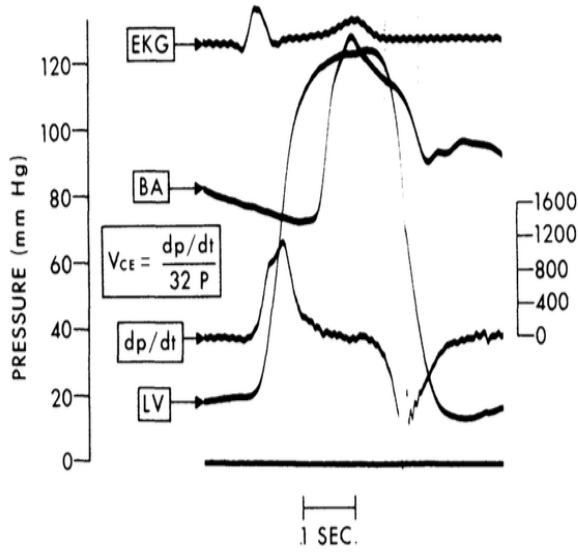


Şekil-11 ve 12: Nabız basıncı ve istenmeyen kardiyovasküler olay riski arasındaki ilişki. Aynı sistolik arter basıncına sahip hastalarda düşük diyastolik basınç yüksek olandan daha fazla risk yaratır^{9,10,45,46}.

Sol ventrikülün dp/dt temelli diğer sistolik performans parametreleri

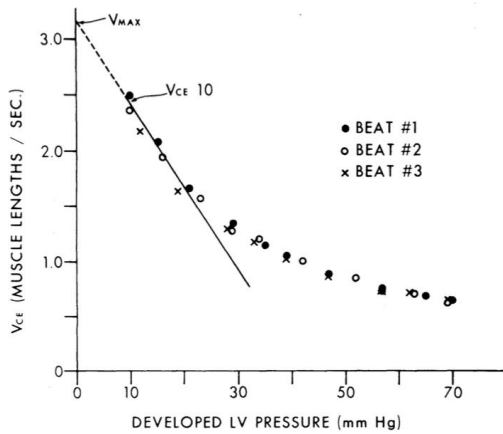
“Peak” dp/dt değerinin sol ventrikül sistolik ve diyastolik basınçları arasındaki farka (“developed pressure”, P) bölünmesi ile bulunan (“peak” dp/dt/P) sol ventrikül preload ve afterload’undan etkilenmez. “Vpm” olarak ifade edilir. Normal değeri erişkinlerde 32 saniyenin üzerindedir.

Sol ventrikül kontraktıl eleman kısalma hızı da (V_{CE}) bir sistolik performans parametresi olarak kullanılır. Bu indeks, $V_{CE} = (\text{peak dp/dt}) / (32 \cdot P)$ formülü ile hesaplanır. Formüldeki P, izovolümetrik basınçtır. İzovolümetrik kontraksiyon fazının farklı anlarında elde edilen V_{CE} değerleri bir hız-basınç koordinat sisteminde gösterilir ve oluşan eğrinin doğrultusu düşey eksen kesinceye kadar uzatılırsa sıfır yük (stres) değerinde ulaşılabilecek maksimum kas kısalma hızına ulaşılır. Bu değere “ V_{max} ” denir⁴⁴. V_{CE} , afterload ve preload’dan etkilenir. V_{max} ise bu parametrelerden etkilenmez ve V_{CE} yerine kullanılabilir. Ancak elde edilmesindeki güçlük nedeniyle dp/dt den bile daha az kullanılır⁴⁵ (Şekil-13 ve 14).



Şekil 13: Kontraktıl eleman hızının (V_{ce}) basınç kayıtlarından hesaplanması

BA = Brakial Arter basıncı LV = Sol Ventrikül basıncı P = LV sistolik ve diyastolik basınç farkı ("developed pressure")



Şekil 14: Peşpeşe gelen üç kalp vurusunun izometrik kontraksiyon fazlarında farklı anlara ait V_{ce} değerlerinin ekstrapole edilerek düşey eksenini kestiği nokta bulunur. Bu noktanın yüksekliği V_{max} değeridir.

Aortik "peak" dp/dt

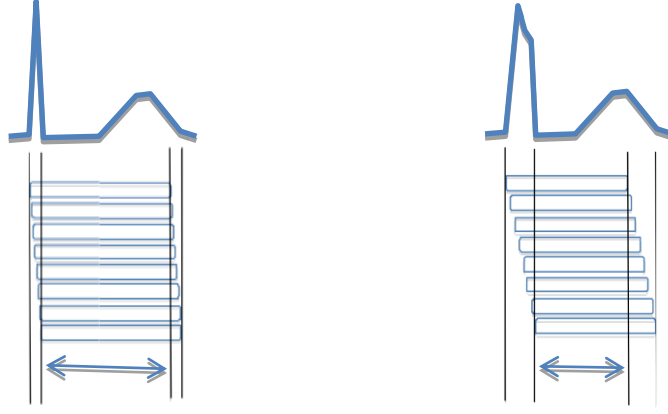
Sol ventrikül basıncında olduğu gibi aort basıncının da zamana göre değişimi analiz edilebilir. "Aortik peak dp/dt " yaygın bilinen ve kullanılan bir parametre değildir. Nitekim hemodinami analiz konsollarında verili analiz opsiyonu olarak genellikle yer almaz. Bu amaçla, aort basıncı sisteme sol ventrikül dp/dt eğrisi olarak tanıtılıp, sol ventrikül dp/dt eğrisi çizdirilirse aortik aortik dp/dt eğrisi ve "peak" dp/dt değeri elde edilmiş olur. Aort ve büyük arterlerde, basınca bağlı hasarların gelişmesinde aortik basınçlar yanında "peak"

aortik dp/dt de önemli rol oynar. Aortun basınç duyarlılığının yüksek olduğu aort anevrizmaları, disseksiyonları, Marfan sendromu gibi durumlarda kan basıncı değerlerinin kontrolü yanında betablokerlerin kullanımı “peak” aortik dp/dt değerinin azaltılması amacına yöneliktir.

Betablokerlerin sol ventrikül ve aort "peak" dp/dt değerlerini azaltarak kardiyovasküler sistemde basınç temelli mekanik hasarları azaltmaları akut miyokard infarktüsü seyrinde de görülür. Akut evrede betabloker kullanımını kardiyovasküler olayları azaltıcı etkisi özellikle infarktüsün mekanik komplikasyonlarını azaltmaları üzerinden gerçekleşir⁴⁶.

Vasküler sistemin maruz kaldığı mekanik travmanın ana kaynağı sol ventriküldür. Kontraktilitenin artması, sol ventrikül ve aort "peak" dp/dt değerlerini artırır. Damar duvarı için en yüksek değil, ihtiyacı karşılayan en düşük kontraktilite en güvenli olandır.

Aortik “peak” dp/dt , asıl kaynağı olan sol ventrikül "peak" dp/dt değeri ile aynı yönde değişim gösterir. Bu nedenle sol ventrikül "peak" dp/dt değerini artıran tüm faktörler aortik "peak" dp/dt değerini de artırır. Ayrıca aortik "peak" dp/dt , aortik elastans ve kompians ile azalır, atım hacmi ve periferik vasküler rezistans ile artar. Sol ventrikül "peak" dp/dt değeri aort kapakları açılmadan, aortik "peak" dp/dt ise kapaklar açıldıktan sonra ortaya çıkar. Bu nedenle sol ventrikül ve aortik "peak" dp/dt değerleri, kendilerini etkileyen parametrelerden farklı miktarlarda etkilenirler. Değişkenler (parametreler), her bireyde ve aynı bireyde her zaman aynı olmadığından sol ventrikül "peak" dp/dt değeri ile aortik "peak" dp/dt değerleri arasında korrelasyon sıkı olmayabilir. Hatta küçük serilerde bu parametreler arasında anlamlı ilişki bulunmayabilir. Ancak aynı hasta grubunda, bu değerleri etkileyen parametrelerden yalnızca biri değiştirilir, diğerleri sabit tutulursa her iki "peak" dp/dt değerinde ortaya çıkan değişimler bu defa dağınık olmaz⁴.



Şekil-15: QRS^{AB} genişleyince sol ventrikül segmentlerinin tümünün kasılmaya katıldığı BC^{CD} segmenti daralır. Bu noktaya varılması için geçen süre (AB) uzar.

Sol ventrikül ve aort “peak” dp/dt değerlerinin değiştirilmesi

Başta betablokerler ve non-dihidropridin kalsiyum antagonistleri (verapamil ve diltiazem) olmak üzere çeşitli farmakolojik ajanlar sol ventrikül ve dolaylı olarak aort "peak" dp/dt değerini azaltırlar^{4,47,48,49}. Sol ventrikül ve özellikle de aort "peak" dp/dt değerlerinin düşmesinin tercih edildiği durumlarda bu ajanlar kullanılabilir.

Kullanılan ajana, dozuna ve vasküler sistemin yapısal ve fonksiyonel durumuna göre bu ajanlar, kalp atım hacmini, debisini ve vasküler direnci değiştirirler. Betablokerler, intrinsek sempatomimetik etkisi olanlar dışında kalp hızını azaltırlar. Duyarlı kimselerde ileti kusurlarına neden olabilirler. Kullanılan ajana bağlı olarak, periferik arteriyel yetersizlik, bronkobstrüksiyon, hipoglisemi yapabilir veya bunları ağırlaştırabilirler. Bu etkiler kullanımlarını kısmen veya tamamen kısıtlayabilir. Elde edilen sonuç yeterli olmayabilir.

Efektif sol ventrikül işi sol ventrikül segmentlerinin hemen hemen eş zamanlı kontraksiyonu ile gerçekleşir. Pre-eksitasyon sendromları, sol dal bloğu, iskemik kalp hastalığı ve pacemaker ritminde sol ventrikül segmentlerinin tümünün kasılmaya katılması için geçen süre uzar. Kontraksiyon bu dönemde eş zamanlılığını yitirir. Bu durumlarda relaksasyonda da eşzamanlılık bozulur. İzometrik kontraksiyon ve relaksasyon zamanları uzar, sistolik ejeksiyon zamanı kısalır ^{3,4,50,51,52} (Şekil 15).

Sistolik performansı normal şahıslarda, ejeksiyon zamanının kısalması önemli bir etki yaratmaz. Kalan sürede de “normal” atım hacmi aortaya atılabilir. Ancak sistolik performans ciddi azalmış ise ventrikül ejeksiyon sırasında tüm yedeklerini kullanır durumda olduğundan atım hacmi ejeksiyon süresine bağımlı hale gelir ve sürenin azalması aynı oranda atım hacmi azalmasına yol açar. Ventrikül enerji ihtiyacı aynı kalır. Enerji kullanım verimliliği ve atım hacmi azalması nedeniyle koroner perfüzyon basıncı azalır, miyokard daha elverişsiz koşullarda çalışır. Geniş QRS’li hastalarda, sol ventrikül ve aort basınçları aynı olsa bile “peak” sistolik basınca daha uzun sürede ulaşılır, sol ventrikül ve aort “peak” dp/dt değerleri azalır (Şekil-15).

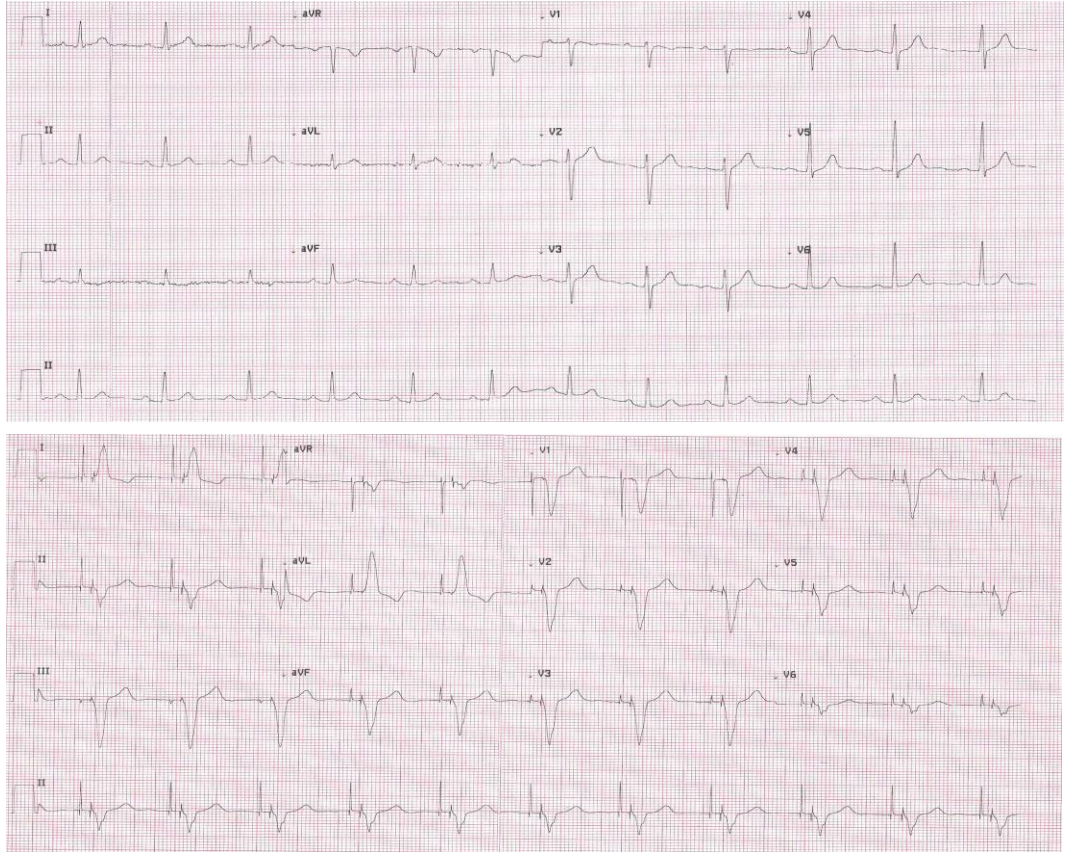
Aortik "peak" dp/dt değeri, aortik sistolik, diyastolik ve ortalama basınçları gibi sol ventrikül kontraktilesi, atım hacmi, aortik kapasite, komplians, periferik direnç gibi değişkenlerden etkilenir. Başka deyişle aortik "peak" dp/dt pre-aortik, aortik ve post aortik hemodinamik parametrelere duyarlıdır; onlardan etkilenir.

Diğer parametreler sabit tutularak ventrikül kontraktilesi artırılıp veya azaltılırsa aortik “peak” dp/dt de aynı yönde değişir. Tüm segmentlerin kontraksiyona katılması için geçen süre arttıkça sol ventrikül ve aort “peak” dp/dt değerleri azalır ^{3,4}.

Kontraktil elemanların ilkinden sonuncusuna kontraksiyona katılmaları için geçen süre pratik olarak elektrokardiyogramda QRS genişliğine karşılık gelir.

QRS'in genişletilmesi kontraktıl elemanların tümünün kontraksiyona katılması için gereken süreyi artırır. Bu durumda "peak" dp/dt değerlerini etkileyen hastaya, özel aortik ve post aortik parametreler sabit kaldığından QRS genişletmesi sonucu ortaya çıkan LV ve aort "peak" dp/dt değerlerindeki değişimler arasındaki ilişki daha az dağınık olur; aortik "peak" dp/dt, LV "peak" dp/dt değerine daha sadık bir değişim gösterir ⁴.

Dar QRS'li şahıslarda QRS, kalp pili ile ventriküler preeksitasyon yaratılarak genişletilebilir. Bunun için ventrikülün, normal yoldan deporalize olmasını beklemeden PR mesafesinden kısa atrioventriküler bekleme süresi(atrionventricular delay, AVD) ile ventrikül uyarılır. Geniş QRS'li, elektrot uyarı yerinden başlayan, morfolojisi sol dal blokuna ben zeyen bir ritm oluşur(Şekil-16).



Şekil 16: Normal ve pre-eksite PM ritmi.

Arter basıncının aşırı arttığı veya aort veya büyük arterlerin basınca toleransının azaldığı durumlarda, arter basıncı antihipertansif ilaçlar ile kontrol edilir. Bu durumda aortik kapaklar daha düşük basınçlarda açıldığından, izometrik kontraksiyon sonunda daha düşük intraventriküler basınca ulaşılır, (developed pressure azalır) sol ventrikül "peak" dp/dt değeri düşer. Sistolik basınç ile birlikte diyastolik aort basıncı da azaldığından nabız basıncındaki azalma, oransal olarak sistolik veya diyastolik basınçtaki azalmanın gerisinde kalır. Bu nedenle aortik "peak" dp/dt , aortik basınçlardan ve sol ventrikül "peak" dp/dt değerinden daha az düşer.

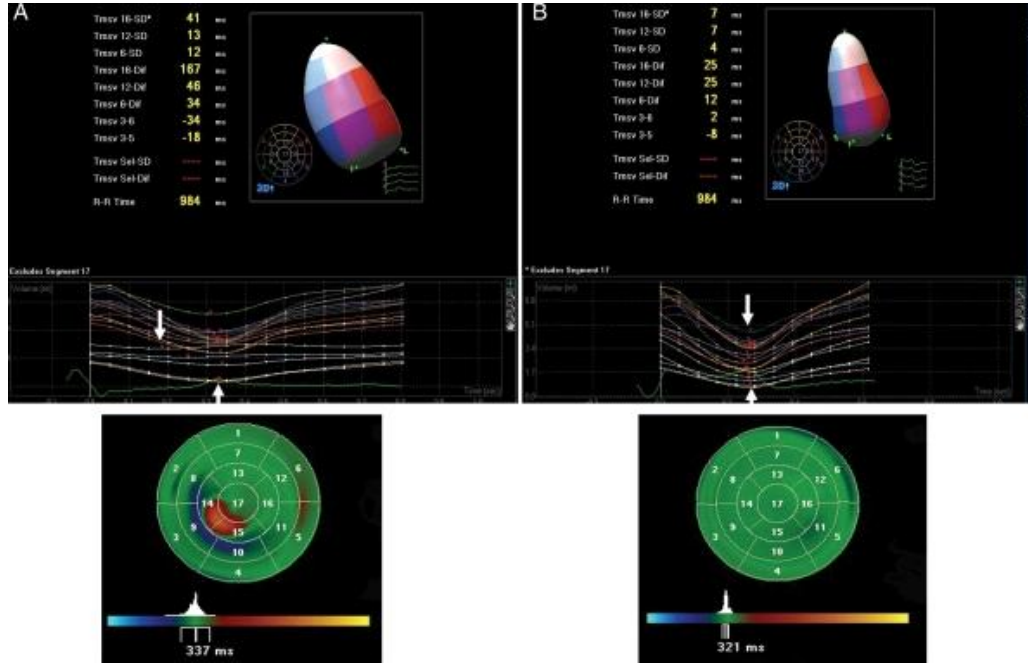
Antihipertansif ilaçlar periferik vasküler direnç, "preload", "afterload" ve/veya LV kontraktilitesini azaltarak kan basıncını azaltırlar. Ancak kendilerine veya hastaya özel yan etkiler nadir olmayarak kullanımlarını sınırlandırır. Ayrıca arter basıncı, dolaşımın devamlılığı için kaçınılmaz bir gereklilik olduğundan sınırlı olarak azaltılabilir. Bu nedenle, basınca toleransın azaldığı durumlarda, arter basıncının istenmeyen etkileri yalnızca antihipertansifler kullanılarak kontrol edilemez.

Aortik basınçlara göre aortik "peak" dp/dt , hemodinami üzerine daha az etkilidir. Kanın akselerasyon direnci önemli miktarda enerji kaybına neden olmadığından, viskozite gibi "peak" dp/dt de olağan akım formüllerinde yer almaz. Başka deyişle "peak" dp/dt , üzerinde oynanmaya basınç parametrelerine göre daha fazla izin verir. Örneğin; dolaşımı bozmadan kan basınçları normal değerlerin yarısına kadar indirilemez ancak "peak" dp/dt indirilebilir.

Ventrikül segmentlerinin kontraksiyona başlamaları ister eş zamanlı (senkron) ister zamana yayılmış (asenkron) olsun, her birinin kontraksiyon süresi değişmez. Kontraksiyon asenkron başlayınca bitişi de aynı şekilde olur. Kontraksiyonun başladığı ancak henüz tüm segmentlerin katılmadığı dönem ile kontraksiyona ilk başlayanların gevşediği ve sonradan katılanların hala kasılmaya devam ettiği dönemlerde ventrikül hacmi değişmez. Ventrikül hacminde azalma veya sistolik ejeksiyon, pratik olarak sadece tüm kontraktıl elemanların birlikte

kasıldığı dönemde gerçekleşir. Başka deyişle; net ejeksiyon süresi kontraktıl elemanların kasılma süresinden, iki QRSgenişliği çıkınca kalan süredir.

Sistolik performans yeterli ise QRS geniş, ejeksiyon süresi kısalmış olsa bile ventriküller, sistemik veya pulmoner dolaşımlardan dönen kanı kalan sürde atabilir; atım hacmini ve ejeksiyon fraksiyonunu koruyabilir. Ancak sistolik fonksiyon bozukluğu varsa ve ejeksiyon fraksiyonu zaten düşükse ventrikül yedek fonksiyonel rezervlerini kullanır durumdadır ve QRS genişlemesiyle gelişen ejeksiyon süresi azalması; atım hacmini aynı oranda azaltır. Sistolik yetersizlik belirginleşir. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile ejeksiyon fraksiyonu düşük ve QRS'i geniş hastalarda QRS'i daraltma bu süreci tersine çevirir (Şekil-17).



Şekil-17: Gerçek zamanlı üç boyutlu ekokardiyografik incelemede, sistolik kalp yetersizliği olan hastada, CRT tedavisi öncesi(A) ve sonrasında (B) sol ventrikül fonksiyonları

Sistolik fonksiyonları bozuk hastalarda, QRS'i genişletmenin sistolik yetersizliği derinleştirilmesi aortik “peak” dp/dt değerini azaltamak için kalp pili ile

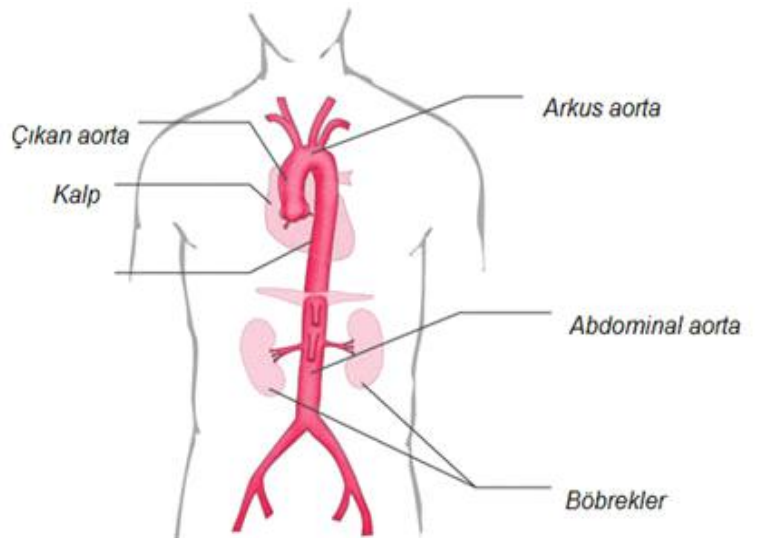
QRS genişletmenin klinik sınırlarını işaret eder: Ejeksiyon fraksiyonu düşük hastalarda QRS'i genişletime, kalp yetersizliğini presipite edebilir veya artırabilir (pacemaker sendromu).

Atrioventriküler bekleme süresi, PR mesafesinden kısa tutularak DDD veya VDD “pacing” ile QRS süresi genişletilebilir. QRS'in genişlemesi sol ventrikül ve aort “peak” dp/dt değerlerini azaltır. Bu nedenle kısa AVD ile DDD veya VDD kalp pili uygulaması sistolik yetersizliği olmayan ancak aort veya büyük arterlerin basınç toleransı azalmış hastalarda basınca bağlı olumsuz değişiklikleri (barotravmayı) azaltabilir. Bu beklenti kanıtlanabilir ve sağlanan yarar uygulamaya değer miktarda bulunursa bu tür hastalarda yeni bir tedavi aracı elde edilmiş olur. Ancak bu yönde bir uygulama için yöntemin yararını kanıtlayan klinik çalışmalara, hatta bu öncü çalışmalara kalkışma için bile daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Basınç etkisi ortaya çıkan aortik patolojilerin ve bu tablolara yönelik uygulamaların daha iyi anlaşılması için, bu organın normal ve klinik durumlardaki yapı ve fonksiyonlarını hatırlamak yararlı olabilir.

Aortik anatomi ve histoloji

Sol ventriküldeki oksijenize kanı tüm vücuda dağıtacak olan büyük “magistral” arterlerinin kaynaklandığı aortanın intratorakal bölgede farklı embriyonal kaynaklardan oluşan üç bölümü vardır .

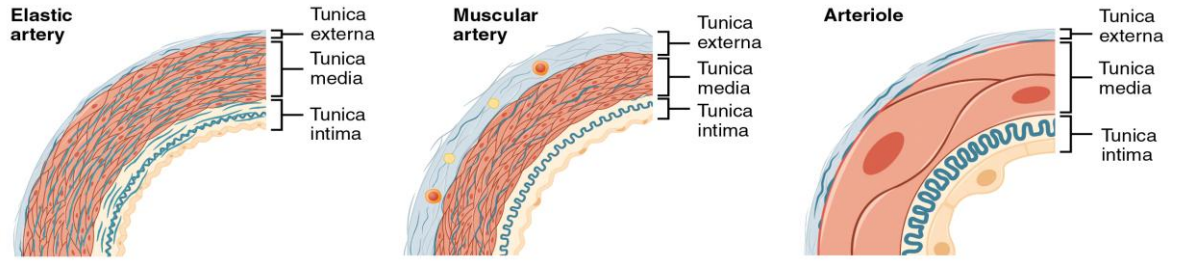


Şekil-18: Aort segmentleri

- A. Çıkan aorta
- B. Aortik arkus
- C. İnen aorta

Aortun toraks içindeki yükselen bölümüne çıkan aorta (aorta ascendens), kavis yaptığı yatay seyreden bölümüne aort kavsı (arcus aorta veya transvers aorta), daha sonra diafragmaya kadar olan inen bölümüne inen aorta (aorta descendens) adı verilir. Diafragma hizasından sonlandığı iliak çatallanmaya kadar olan bölüme de karın aortu (aorta abdominalis) denir.

Aort histolojik olarak üç tabakadan oluşur: intima (tunica interna), media (tunica media) ve adventisya (tunica externa) (Şekil 19)



Şekil 19: Aort ve arter duvarlarının yapısal elemanları

A. İntima

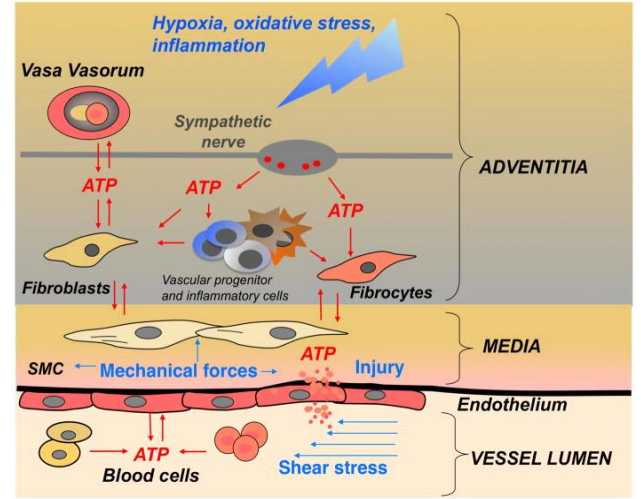
Damarların iç yüzünü döşeyen ve 'endotel' adı verilen yassı tek katlı hücreler, bunun dışında seyrek düz kas hücreleri ve elastikiyeti sağlayan bağ dokusundan oluşur. Mekanik ve patolojik faktörlerden kolayca zarar görebilir. Endotel hücreleri, tüm vasküler sistemin iç yüzünü kaplar.

Toplam kitle ve sayı bakımından organizmadaki en önemli hücre tiplerinden birini oluşturur. Damar çapı azaldıkça, duvar içindeki payları artar. Kapiller düzeyde damar duvarı büyük ölçüde endotel hücrelerinden oluşur. Yeni damar gelişiminde de öncü rol oynarlar.

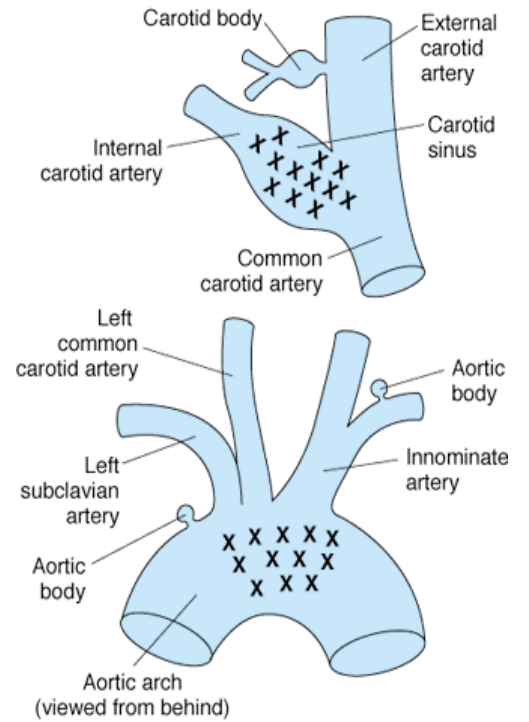
Hemen tüm vasküler segmentlerde, damar duvarının tensil strese karşı koymasındaki direkt katkıları minimaldir. Buna karşın arter duvarının fizyolojik ve patolojik koşullara yapısal ve fonksiyonel cevaplarını ve adaptasyonunu yönlendirmede hemen tüm vasküler segmentler de dolaylı mekanizmalar ile belirleyici rol oynarlar^{53,54} (Şekil 20).

B. Media

Damarın en kalın tabakası olup, başlıca elastin ve kollajen lifler ile düz kas hücrelerinden oluşur. Aortadaki elastin lifler, müsküler arterlerden farklı olarak birden çok katman içerir. Bu katmanlar, yalnızca aortu iç basınca dayanıklı kılmaz aynı zamanda onu esnek hale getirerek aort içi basıncın sistolde artmasını, diyastolde azalmasını sağlar. Kalbin pompa fonksiyonu ve koroner perfüzyon basıncı desteklenmiş olur. Aort duvarındaki elastin ve kollajen oranı farklı segmentlerde farklıdır. İlerledikçe kollajen liflerler başkın hale gelir.



Şekil-20: Damar duvarının hipoksi, inflamasyon ve “shear” stres yanıtı



Şekil 21: Aort duvarında ve karotis sinüsündeki baroreseptörler

C. Adventisya

Aortun beslenmesini sağlayan vasovazorumlar ve damarlara gelen sinir lifleri bu tabakadadır. İnce, aortanın sistolik ekspansiyona izen veren ve çevresel yapışıklıkları önleyen gevşek bağ dokusu niteliğinde doğal olarak duvarın gerilim direncine katkısı düşük en dış tabakadır.

Aortik fizyoloji

Aortun görevi sadece kanı iletmek değildir. Bunun yanında kapasitör fonksiyonu da önemlidir. Sistol sırasında arteriyel sisteme atılan kan, başta aort olmak üzere büyük arteri gererek çaplarını artırır. Bu esneklik, sistolik basıncın aşırı artmasını önler. Depolanan kinetik enerjinin diyastolde geri verilmesi, diyastolik basıncın fazla düşmemesini önler. Aortik kapaklar kapandıktan sonra da kan, bu elastikiyet sayesinde ileriye doğru itilmeye devam eder.

Arcus aorta ve karotis sinüsündeki baroreseptörlerden edinilen basınç bilgileri, vagal afferentler ile meduller merkezlere ulaşır. Basınç düzeyine göre otonom sempatik veya parasempatik efferent lifler yardımı ile venöz dönüş, kalp hızı, kontraktilite, atım hacmi, kalp debisi ve periferik direnç artırılır veya azaltılır, böylece dolaşım normal sınırlarda tutulur (Şekil 21).

Arteriyel remodeling

“Vasküler remodeling” terimi ile daha önce genel olarak damar duvarındaki yapısal değişimler kastedilirken, bu terim giderek damar çapındaki değişimleri ifade eden bir anlam kazanmıştır. Literatürde bu kavramı ifade eden farklı terimlere rastlanabilir (Tablo-1). İç doğru (negatif) yeniden şekillenme de, damarın dış çapında ve lümen açıklığında azalma, dış doğru (pozitif) yeniden şekillenme de ise damar dış çapında artma vardır. Bu durumda lümen artmış, korunmuş hatta azalmış olabilir. Arter çap değişimleri şematik olarak şekil-22’de gösterilmiştir.

Organların kan ihtiyacının uzun süreli artması halinde, yapısal olarak arter çapının arttığı yüzyıldan fazladır bilinmektedir. Debi dışındaki mekanizmalar da arter çapını etkileyebilir.

Arteriyel remodeling her zaman patolojik bir süreç olarak ortaya çıkmaz. Hatta daha çok fizyolojik bir mekanizma olarak gelişerek, arter çapını ve duvar kalınlığını uzun süre de akım ve basınç değerlerine uygun hale getirir. Genel olarak “shear” stres artışı arter çapında artmaya, azalması ise azalmaya neden olur. Arter basıncındaki artışlar ise, arter duvarında kalınlık artışı uyarır. Çapının artması halinde, basınç aynı kalsa bile Laplace kanununa göre; duvar gerilimi arttığından, sadece çaptaki genişleme bile arter duvarındaki yapısal elemanları uyarır. Bu elemanlardaki artış arteri, yeni duvar gerilimini karşılayabilecek kalınlığa / sağlamlığa ulaşıncaya kadar devam eder.

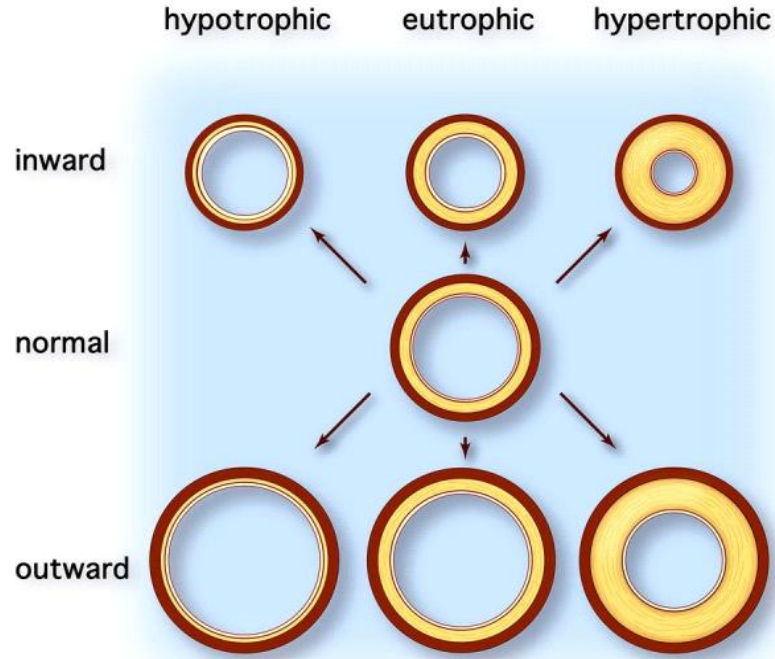
Akut akım ve basınç değişiklikleri arter duvarında fonksiyonel, kronik değişiklikler ise yapısal cevaplara yol açar. Akut debi artışına vazodilatasyon, basınç artışına vazokonstriksiyon cevabı verilir. Uyarıların uzun süre devam etmesi halinde bu defa yapısal değişiklikler uyarılır.

“Shear” stres artışı, endotelial nitrik oksit sentezini artırır. Nitrik oksit, güçlü vazodilatör etkisi dışında MMP 2 ve 9 salımı ve damar düz kas hücre apoptozunu uyarır, proliferasyonunu baskılar. Aktivite sürdükçe damar çapı genişler^{55,56,57,58}.

Pozitif remodeling gelişen arter çapındaki artma, düz kas hücre sayısının azalması ile birleşince intraluminal basınç aynı kalsa bile düz kas hücre başına düşen duvar gerilimini (tensil stres) artar. Artan gerilim, düz kas hücre proliferasyonu ve matriks protein sentezini uyarır. Sonuçta arter, iç basıncının yarattığı gerilime karşı koyabilecek duvar kalınlığına ve debisine uygun çapa sahip olur.

Artan debi ve/veya “shear” stres ile uyarılan MMP sentezi, matriks proteinlerinin yıkımına ve arter çap artışına neden olur. Düşük akım durumunda, MMP salımı azalır, mitojenik ve fibrojenik büyüme faktörleri, düz kas hücreleri ve kollojen birikimi artar, lümen daralır. Arter duvarının yeniden şekillenmesinde etkili olan mekanizmalar, pulsatil akımı sürdürmeye, “shear” stres düzeyini ve yapısal eleman başına düşen duvar gerilim (tensil stres) miktarını “normal” tutmaya yönelir^{58,59}.

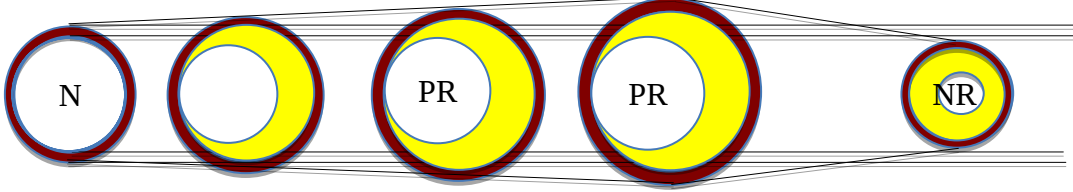
Yeniden şekillenmede damar esnekliğinin etkisi net değildir. Arter duvar elastikiyetinde, duvardaki kollojen ve elastin lifleri başlıca belirleyicidir. Arter ağacının ilk bölümlerinde, pulsatil basınç enerjisi büyük oranda elastin tarafından absorbe edilir. Elastin sentezindeki değişiklikler de yeniden şekillenmede rol oynayabilir^{60, 61}. Damar elastikiyeti diyastolik damar boyutunun başlıca belirleyicisidir.



Şekil-22: Mulvany ve arkadaşlarına göre (1996) vasküler remodeling tipleri: Bu “remodeling” tiplerinden herhangi biri altta yatan patoloji ve vasküler segmentin lokalizasyonuna bağlı olarak ortaya çıkabilir.

Tablo 1: Arteriyel Remodeling ve Terminoloji

Artma	Azalma
Dışa doğru yeniden şekillenme (outward remodeling)	1. İçe doğru yeniden şekillenme (Inward Remodeling)
Kompansatuvar (compensatory remodeling)	2. Paradoksal genişleme (enlargement shrinkage)
Positif yeniden şekillenme (pozitive remodeling)	3. Negatif yeniden şekillenme (negative remodeling)
Genişleyen yeniden şekillenme (expansive remodeling)	4. Sınırlayıcı yeniden şekillenme (constrictive remodeling)
Glogov yeniden şekillenme (Glagovian remodeling)	5. Antiglogov yeniden şekillenme (Antiglagovian remodeling)



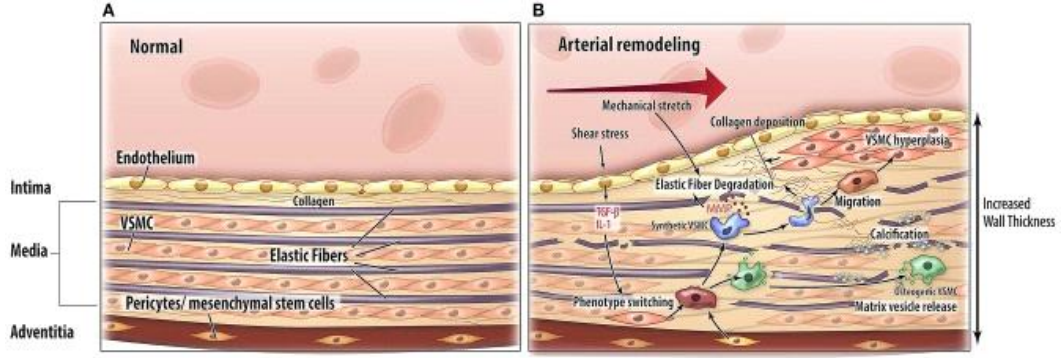
Şekil-23: Arteriyel “remodeling” patofizyolojik mekanizmaları. Arteriyel duvarın kesitsel şematik görünümü. N:Normal görünüm. PR Pozitif remodeling. NR: Negatif remodeling.

“Shear” stres artışı için, arter debi artışı tek yol değildir. Lumenin aterosklerotik plaklar ile daralması, debi artmadığı halde daralan segmentte akım hızının, dolayısıyla “shear” stresin artmasına yol açar. Debi artışında arteri genişleten mekanizmalar, daralan segmentte de uyarılır (Şekil-23).

Düz kas aptoptozu ve matriks protein yıkımı gerçekleşir. Arter duvarının iç basınca direnci azalır. Damarın dış çapı (adventisya dan adventiyaya) genişler; başlangıçta plak nedeniyle oluşan lümen daralması azalır hatta tamamen kaybolabilir (Şekil-24). Lümen açıklığı az veya çok yeniden kazanıldığı halde bu kazancın bedeli plağın daha frajil veya hassas (vulnerable) olmasıdır^{25,26}.

Lümen kaybı azaldıkça, artmış “shear stress” normale geri dönmeye başlar. Lümen açıklığı ve “shear stres” tamamen normal değerlere dönebilir. Bu nedenle angiografide “normal” görünen segmentler veya referans segmentler gerçekte normal olmayabilir. Darlık derecesi ile akut koroner sendrom gelişme riski arasındaki ilişkinin zayıf olmasının başlıca nedeni budur.

Aterom plaklarında dışa doğru olan yeniden şekillenmenin (pozitif remodeling) artmış “shear” strese yanıt olarak meydana geldiği aterosklerozlu maymunlarda ve domuzlarda gösterilmiştir.^{62,63.}



Şekil-24: Aterosklerotik plakta “shear” stres artışı ile başlayan mekanizmalar duvar iç basınca direncini azaltır. Arter dışarıya doğru genişler. Lumen korunur. Bu dönemde plak vulnerabilitesi artar. Daha sonraki dönemde meydana gelen değişiklikler lumen daralmasına rağmen duvarın akıma aynı yönde cevap vermesini olanaksızlaştırır. Fibromusküler artış, kalsifikasyon lumeni ve arteri daha da daraltır (Negatif remodeling)

Aortik patolojiler

Elastik özellikleri korunmuş aortanın kompliyansı yüksektir. Obezite, tütün kullanımı, hiperlipidemi, diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi risk faktörleri ve yaşlanma aortik elastisite ve kompliyansı azaltır.

Marfan ve Ehler-Danlos gibi genetik hastalıklar, aortada yapısal değişikliklerin erken gelişmesine ve hızlı seyretmesine neden olur ⁶⁴.

Aort kompliyansının azalması, aynı miktardaki atım hacmi ile sistolik basıncın daha yüksek, diyastolik basıncın daha düşük olmasına neden olur; nabız basıncı artar. Pulsatil arteriyel akımda basınç ve hız dalgalanmaları belirginleşir. İntraventriküler ve intraaortik sistolodiyastolik basınç farkı artınca basınç eğrileri dikleşir. LV ve aort “peak” dp/dt değerleri yükselir. Sistolik basınç, nabız basıncı ve “peak” dp/dt değerlerinin artması aortada basınca bağlı yapısal hasarların gelişimini hızlandırır. İç basınca karşı koyan yapısal elemanlarda gelişen hasar, aort çapın artmasına yol açar. Çapının artması, duvar gerilimini daha da artırarak süreci hızlandırır.

Aortik basınçlar, aortun doluşu, kompliyansı ve boşalması arasındaki dengeye bağlı olarak ortaya çıkar. Kompliyans pratik olarak değiştirilemediğinden basınçlar daha çok aortun doluşu ve boşalması üzerinden kontrol edilir. Bu amaçla en sık aortun boşalmasını kontrol eden periferik direnç ile oynanır.

Hooke kanuna göre; elastik maddeler -belli sınırlar içinde- uygulanan kuvvet ile orantılı deformasyon gösterirler. Kuvvet belli bir sınırı aşmadıkça değişim geri dönüşümlüdür. “Elastisite sınırı” aşıldığında kuvvet-deformasyon eğrisi doğrusal olmaktan çıkar ve değişim geri dönüşümsüz olur. Cisim özgün biçimini ve yapısını kaybeder, hasar gelişir. Bu aorta da benzer şekilde işler ⁶⁷.

Aort ve büyük arterlerde, basınca bağılı hasarlar büyük ölçüde duvar gerilimi ile oluşur. Duvar gerilimi, basınç dışında arterlerin çapına da bağılıdır. Çaplar, basınç gibi ihtiyaca göre değiştirilemez. Bu nedenle basınca bağılı hasarlar, duvar gerilimi ile değil basınç parametreleri ile takip edilir. Ancak aort çapı arttıkça hedeflenen basınç değerlerinin düşük tutulması gerektiği bilinir. Ateroskleroz ve komplikasyonlarının gelişmesinde, diyastolik ve sistolik basınçların rolü Framingham çalışmalarından beri bilinir. Basınç artış hızının istenmeyen olay sıklığı ve seyri üzerine etkisine ilişkin bilgiler ve farkındalık ise sınırlıdır.

Aort diseksiyonunda betablokerler ile sağlanan yarar aortun basınca duyarlılığı arttığında sol ventrikül ve aort "peak" dp/dt değerlerini azaltmanın yararını vurgular^{65, 66}. Ancak bu yolla sağlanan yarar, her zaman ihtiyacı karşılamaz. Marfan sendromlularda beta bloker kullanımının her hastada miyokard kontraktilitesini diseksiyon gelişimini önleyecek kadar miyokard kontraktilitesini azaltmadığı gösterilmiştir⁵². Yine de Marfan sendromlularda diseksiyon riskini azaltmak için betablokerler kullanımı önceliklidir. Farelerde beta bloker uygulaması ile sol ventrikül kontraktıl performansı yanında direkt olarak aort duvarı hasarı da azalır⁶⁷. Bu sonuçta basınç parametrelerinin yine ağırlıklı rolü olsa gerekir.

Sol ventrikül, "peak" dp/dt değerine aort kapakçıkları kapalıyken, aort ise bu kapaklar açıldıktan sonra ulaşır. Aynı zamanda gerçekleşmezler ve eşit değildirler. Aynı değişkenlerden farklı miktarlarda etkilenirler. LV ve aort "peak" dp/dt değerlerini etkileyen parametrelerdeki farklılıklar, farklı hastalarda ölçülen LV ve aort "peak" dp/dt değerleri arasındaki ilişkinin dağınık olmasına neden olabilir. Hatta küçük serilerde anlamlı ilişki görülmeyebilir. Ancak aynı hasta grubunda, diğerleri sabit tutularak parametrelerden biri değiştirilirse ortaya çıkan LV ve aortik "peak" dp/dt değeri arasındaki dağınıklık azalır. Örneğin; bazal LV ve aort "peak" dp/dt değerleri arasındaki ilişki zayıfken QRS'in genişletmesi ile

değen LV ve aortik "peak" dp/dt değerleri ileri derecede korele bulunur ^{3,4,51}.

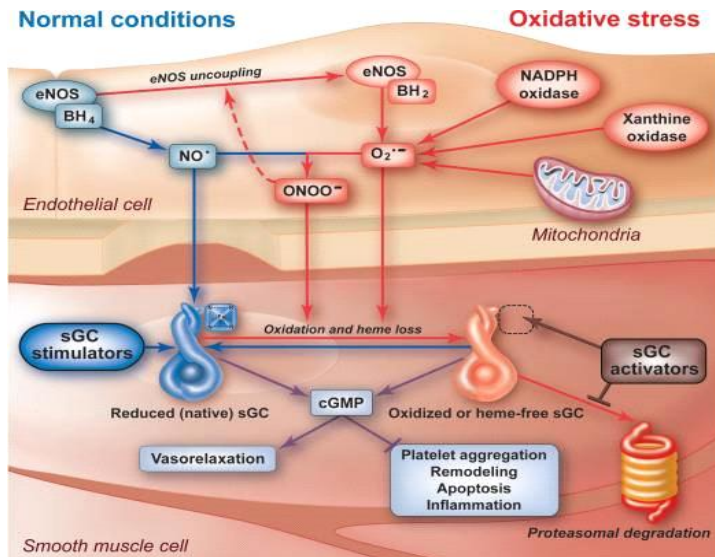
Aort ve büyük arter patolojilerinin gelişiminde aortik “peak“ dp/dt değerinin etkisini inceleyen epidemiyolojik çalışma yokluğu bu parametrenin bir tarama testi olarak kullanılmasındaki güçlüğüne bağlı olsa gerekir. Mitral yetersizliği olan hastalarda ekokardiyografi ile non-invazif “peak” dp/dt tayini mümkün olsa da ⁶⁸, her bireyde mitral yetersizliği olmadığından bu yöntem de kullanılamaz.

Yaşlanma ile gelişen değişiklikler

Yaşlanma, tüm damar sistemini etkiler. En bilinen ve klinik önemi olan değişim, intima tabakasından başlayan aterosklerozdur. Ateroskleroz olmasa bile media ve adventisya tabakalarında sertleşme, esneklik azalması ve biçim değişiklikleri görülebilir. Aort ve büyük arterlerde dilatasyon, elongasyon, intima, media ve adventisya da kalınlaşmalar görülmesi sıktır. Gelişen yapısal ve fonksiyonel değişiklikler aortun, kapasitör fonksiyonu azaltır; sistolik basıncı yükseltir, diyastolik basıncı düşürür. Sonuçta nabız basıncı artar. Sistolik basınç ve nabız basıncının artması ile inme, böbrek yetmezliği ve kalp damar sistemi hastalık risklerinde artışa yol açar. Diyastolik basıncın azalması da miyokart başta olmak üzere çeşitli organ perfüzyonlarını olumsuz yönde etkiler. Yaşa bağlı değişiklikler, her bireyde aynı hızla gelişmez. Bu nedenle kalp damar hastalıkları açısından kronolojik yaş yerine, yaşa bağlı değişimlerin derecesini yansıtan “damar yaşı” kavramı öne çıkar ve önem kazanır.

Yaşın ilerledikçe adventisya da kollajen ve fibroblastlar, mediada düz kas hücreleri, kollajen ve MMP aktivitesi artar, elastin azalır. İntimada da benzer değişiklikler olur. Kollajen, lökositler, interselüler adezyon molekülleri, MMP’ler, “transforming growth faktör”, düz kas hücreleri artar, elastin azalır. Endotel fonksiyon bozukluğu gelişir; vasküler permeabilite artar. Genel olarak arter duvarında kalınlaşma ve esneklik kaybı ile seyreden bu değişiklikler elektrolit dengesizlikleri, lipit ve karbonhidrat metabolizmasındaki bozukluklar ve

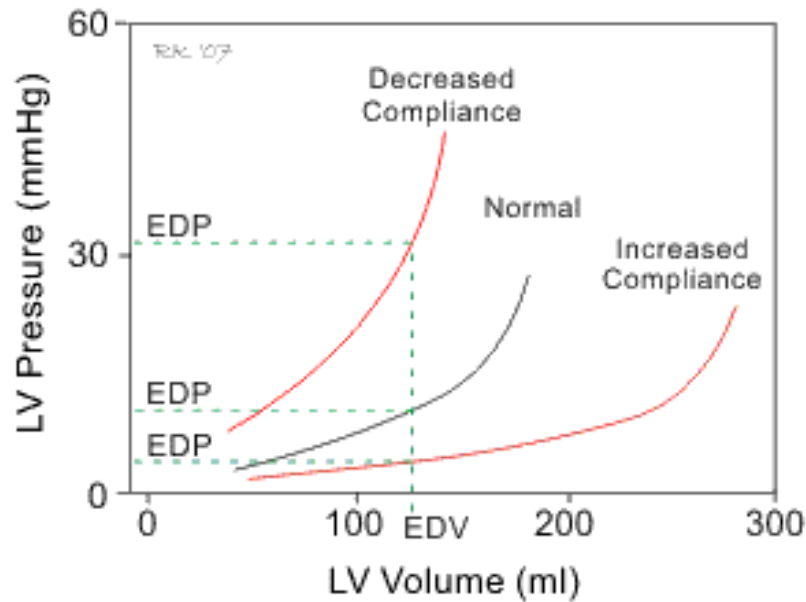
anjiotensin sistemi, sempatik sistem gibi nörohormonal mekanizmalardaki dengesizlikler ile artar. Gelişen plaklar ve yapısal elemanlardaki tahribat, arteriyel sistemin homojen yapısını bozar. Plak rüptürleri, erozyonlar, disseksiyonlar, rüptürler gelişerek akut ve/veya kronik seyirli, organ yapı ve fonksiyonlarını hatta bireyin tüm yaşamını riske sokan dolaşım sorunları ortaya çıkarır. Endotel hücrelerinde sentez edip salılanan NO trombosit agregasyonunu, vasküler inflamasyonu azaltan, damar açıklığını koruyan süreçleri başlatır. Çözünür guanilat siklaz (sGC), nitrik oksit (NO) uyardığı ve vazodilatasyonla seyreden etkileri ortaya çıkaran yolun ilk aşamasında devreye giren intrasellüler bir enzimdir. NO, sGC enziminin demir içeren bölümünü etkiler. Bu demir +2 değerli (ferröz formda) olduğunda enzim, NO etkisine duyarlı, +3 değerli olduğunda (ferrik formda) duyarsız hale gelir. Kalp yetersizliği, pulmoner ve sistemik hipertansiyon, ateroskleroz ve iskemik reperfüzyon hasarı koşullarında sGC demiri okside olarak +2 değerli halden +3 değerli hale geçmeye başlar; böylece NO'ye vazodilatör cevap azalır. Yaşlanma ile artan oksidatif stres, aynı mekanizma ile NO etkinliğini azaltarak gelişen vazomotor bozukluklara katkıda bulunur⁶⁹ (Şekil - 25).



Şekil-25: NO hedef enzimi çözünür (soluble) guanilat siklaz (sGS) ve sonraki moleküler mekanizmalar.

Aortik kompliyans azaldıkça, kalp bu değişikliklere uyum sağlamak zorunda kalır. Nabız basıncı artışı sol ventrikül iş yükünü artırır ve perfüzyonu azaltır. Sonuçta sol ventrikül sistolik basıncı, duvar gerilimi, duvar kalınlığı, giderek sol ventrikül diastol sonu hacimi ve basıncı artar. Aynı atım hacmi için miyokart daha fazla oksijene ihtiyaç duyar. Öte yandan diastolik aort basıncı azalırken doluş basınçlarının artması, koroner perfüzyon basıncını azaltır. Epikardiyal darlıklar ile birlikte bu değişiklikler, miyokardın ihtiyacı olan ile sağladığı perfüzyonun denk olmamasına neden olur. Perfüzyon eksikliği önce egzersizde belirginleşir. Giderek istirahatte bile mevcut hale gelir ve derinleşir.

Yaşlanma ile aortik kompliyansın azalması volüm/basınç eğrilerine de yansır. Aortaya atılan volüm öncekinden daha fazla basınç artışına neden olur. Kalbin, aynı volümü aortaya atılabilmek için daha fazla basınç artışı yaratmak zorunda kaldığı da söylenebilir^{67,73,70} (Şekil-26).



Şekil-26: Kompliansı düşük, normal ve yüksek aortada volüm/basınç eğrileri⁷¹

Aort Anevrizması

Aort anevrizması, aortun bir veya daha fazla segmentinde, çapın referans segmentlere göre 1.5 kat veya daha fazla genişlemesi halidir. Anevrizmalar, biçimlerine, büyüklüklerine, etyolojilerine ve lokalizasyonlarına göre adlandırılır. Fusiform veya sakküler olabilirler. Füziform anevrizmalar, tutulan segmentin tüm duvarlarında genişleme ile birliktedir. Simetrik ve diffüz olarak tüm aort duvarını tutarlar. Sakküler olanlar ise tüm duvarları tutmazlar, asimetrik, aort duvarının çepeçevre değil bir bölümünün genişlemesi ile gelişirler. Lokalizasyonlarına göre aort anevrizmaları sinus valsalva anevrizmaları, asendan, desandan ve abdominal aort anevrizmaları olabilir veya birden fazla segmenti tutabilirler. Abdominal anevrizma dışındakiler torasik anevrizmalar olarak gruplanabilirler.

Anevrizmalar gerçek ve yalancı (pseudo) anevrizmalar olarak da gruplanır. Gerçek anevrizmalar da aort tüm katları ile genişlemiştir. Pseudo anevrizmalar ise gerçekte anevrizma değil, sınırlandırılmış rüptürlerdir. Aort duvar bütünlüğünün bozulduğu, kanın aort duvarı dışına çıktığı, ancak sınırlanıp lokalize olduğu organize hematomlardır.

Toplumların çoğunda hem nüfusun hem de yaşlı oranının artması, ileri yaş hastalıklarını geçmişe göre çok artırmıştır. Yaşlılıkta sıklığı artan kardiyovasküler hastalıkların asemptomatik uzun dönemlerinin olması, hasta grubunun görünenden de büyük olduğu işaret eder. Aort hastalıkları için de durum benzerdir.

İnfrarenal aort anevrizmaları, abdominal ve torako-abdominal olanlardan sıklıktır. Aort anevrizma insidensi 5.9/100 000, ortalama tanı yaşı erkeklerde 65, bayanlarda 77 olarak bildirilmiştir^{71,72}.

Yıllar ilerledikçe aortun maruz kaldığı hipertansif atakların sıklığı ve derecesi artar. Duvar elemanlarının miktar ve kalitesi değişir, bu ataklara daha hassas hale gelir. Elastin lifler azalır, kollajen artar, aterom plakları gelişir. Düz kas hücre sayısı, kollajen miktarı, duvar kalsifikasyonları aort kompliansını azaltır. Bu nedenle de artan sistolik basınç, nabız basıncı ve çap, duvar gerilimini ve negatif süreçleri tırmandırır. Major ateroskleroz risk faktörleri, hipertansiyon, hiperlipidemi, tütün kullanımı ve diyabet aort hastalıkları için de majör risk faktörleri olarak etki ederler. Duvar yapısındaki değişiklikler heterojen veya diffüz olabilir. Daha sonra gelişen anevrizmalar, disseksiyonlar, rüptürler, daralmalar, tromboemboliler çeşitli klinik tablolar ile ortaya çıkarlar.

Asendan aort anevrizmalarında aterosklerotik süreçten çok Marfan sendromu, biküspit aort valvülü gibi aort duvar yapı elemanlarının basınç direncini azaltan, başından beri bulunan veya sonradan gelişen değişiklikler rol oynar. Bu tablolarda görülebilen kistik mediyal dejenerasyonun histolojik karakteristiği damar düz kas hücrelerinin nekrozu ve elastik fibrillerin dejenerasyonu ve media tabakasında mukoid materyal içeren kistik oluşumlardır. Bu değişiklikler özellikle çıkan aortada etkili olarak damar duvarını zayıflatır, anevrizma gelişimini kolaylaştırır. Medial nekroz sıklık ve ağırlığı yaş ve hipertansiyon ile artar. Manifest klinik tablo yaratmadan rastlantısal olarak saptanan hafif formlar da görülebilir. Kollajen ve elastik bağ dokusu liflerinin sentezi ile ilgili bir metabolik eksikliğe bağlı olduğu düşünülür^{73,74}. Marfan sendromu gibi bağdokusunda yapısal kusur olduğu bilinen hastalarda daha sıktır. Gebeliğin son dönemlerinde, koartasyonlu hastalarda, proksimal aort bölümde ortaya çıkabilir. Kazanılmış metabolik değişiklikler örneğin; östrojen kullanımı ile gelişebilir. Bakır eksikliği mediadaki MMP aktivitesini etkileyerek benzer sonuçlar yaratabilir.

Kistik medial nekroz aortun elastikiyetinde ve tensil strese karşı direncinde azalmaya neden olarak anevrizma patogenezinde rol oynaması yanında

herhangi bir nedenle ortaya çıkan, elastin hasarını izleyen bir patoloji de olabilir. Aortanın elastik performansını azaltan mekanizmalar çok farklı olsa da ortak histopatolojik bir bulgu olarak ortaya çıkması bu düşüncüyü telkin etmektedir.

Arkus aorta anevrizmaları tek başına çok nadir olurlar ve genellikle çıkan ve/veya inen aort anevrizmaları ile beraber görülürler. Bunlar, aterosklerotik, sifilitik ya da kistik medial nekroz sonucu gelişebilirler.

İnen torasik aort anevrizmalarının en sık nedeni aterosklerozdur. Bu anevrizmalar, genellikle sol subklavian arter distalinden kaynaklanır ve fuziform ya da sakküler olabilirler.

Abdominal aort anevrizmalarındaki sorumlu mekanizma aterosklerozdur. Bu lokalizasyondaki anevrizmalar daha sıktır. Ortaya çıktıklarında aortanın hemen tüm segmentleri aterosklerotik olduğundan, ateroskleroz, anevrizma gelişiminde rol oynasa bile yer seçiminin tek sorumlusu olamaz. Bu bölge mekanik olarak diğer aort segmentlerinden daha hareketlidir. Muhtemelen, abdominal aortada elastik liflerin proksimalden daha az olması, proksimalden distale ilerleyen nabız dalgasının bu bölgede distalden proksimale yansıyan dalgalar ile karşılaşması abdominal aorta "peak" dp/dt değerinin diğer aort segmentlerinden yüksek olmasına yol açar ³. Bu bölgenin aterosklerotik değişikliklere daha yatkın olması da eklenince abdominal aortada anevrizma gelişim, diğer segmentlere göre artar.

Aort duvarı difüzyon yolu ile lümeninden beslenir. Hipertansiyon veya ateroskleroz gibi duvar kalınlığını artıran nedenlerin medial hipoksiye hatta nekroza neden olarak anevrizma gelişimini kolaylaştırdığı öne sürülmüştür ⁷⁵.

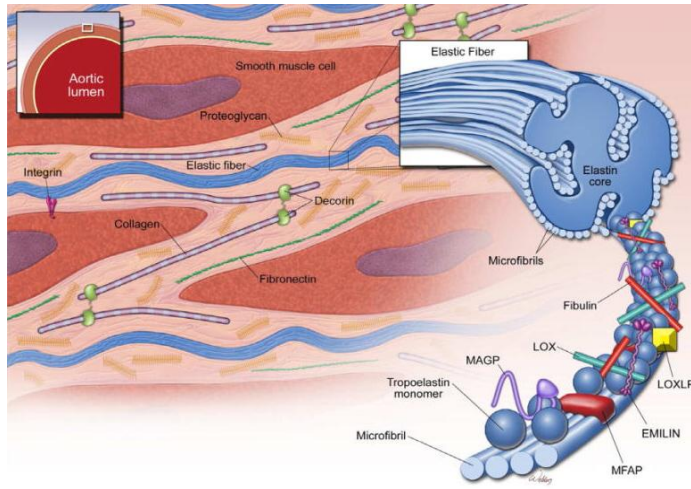
Her ne kadar ateroskleroz abdominal aort anevrizmalarının gelişiminde önde gelen mekanizmalardan biri olsa da hücrel ve genetik faöktörler de rol oynayabilir. Abdominal aort anevrizmalarında, ailesel yatkınlığı işaret eden çalışmalar bu düşüncüyü destekler ⁷⁶.

Aort anevrizması gelişenlerde mediada MMP aktivitesi artmış bulunur^{77, 78}. Normalde bulunmazken aort duvarında elastaz bulunabilir⁷⁹. Alanda makrofajların, T lenfositlerin ve sitokinlerin görülmesi inflamasyonda sürece katıldığını işaret eder^{80,81}.

Aort anevrizmaları ve disseksiyonu tedavisinde betblokerler birinci sırada tercih ilaçlar arasında yer alırlar. Bu tercihin nedeni betablokerler ile ventrikül kontraktilitesinin azalmasıdır. Sonuçta LV ve aort "peak" dp/dt değerleri azalır. QRS genişlemesinin de ventrikül kontraktilitesi azalttığı bilinir. Pacemaker çalışma prensipleri gereği sol ventrikülde iyatrojenik olarak QRS'i genişletir, dissekroni yaratır ve kontraktil performansı azaltırlar. Kalp yetersizliği sınırında olan veya kalp yetersizliği içindeki hastalarda "pacemaker" uygulamasından sonra kalp yetersizliği manifest hale gelir veya ağırlaşır (pacemaker sendromu). Kalp yetersizlikli, geniş QRS'li hastalarda QRS genişliğinin azaltılması yetersizliği azaltır (kardiak resenkronizasyon tedavisi). "Pacemaker" uygulayarak QRS'i genişletmenin aortun basınca duyarlılığının arttığı anevrizma veya özel olarak disseksiyonlarının tedavisinde yeri nedense henüz yoktur. Kanaatimizce bu eksikliğin nedeni, uygulamanın muhtemel yararını işaret eden teşvik edici bilgilerin yeterince gösterilmemiş olması, daha kısa ifade ile konunun yeterince incelenmemiş olmasıdır. Sunulan çalışma bu ihtiyacın karşılanmasına yöneliktir.

Matriks metalloproteinazlar ve inhibitörleri

Damar duvarındaki ekstrasellüler matriks (ESM), hücrelerarası mesafeyi dolduran, arter duvarının yapısal ve fonksiyonel özelliklerinde önemli katkıda bulunan dinamik ve adaptif bir yapıdır. Hücrelerin birbirlerine tutunmasını sağlar, onların çoğalma farklılaşma ve ölümünde rol oynayan pek çok mediatör için rezervuar görevi görür. Duvarın elastisitesine ve gerilim dirincine katkıda bulunur, hemostazda rol oynar. Vasküler ESM molekülleri damar duvarındaki intimal endotel hücreleri, mediyal düz kas hücreleri ve adventisyal fibroblastlar tarafından sentez edilir⁸²(Şekil-27).



Şekil-27: Proksimal aort duvarında ECM ⁸⁴

ESM sentez ve yıkımındaki sapmalar, arter duvarının yapı ve fonksiyonlarında önemli sapmalar yaratır. Yıkım, aterosklerotik süreçler ile zaman zaman hızlanabilir. Aterom plaklarında pozitif “remodeling” gelişirken ve kronik debi artışlarında arter çapını debiye uygun düzeye yükseltirken, ESM yıkımı artar. Duvarın iç basınca direnci azalır, lümen kaybı azalır veya genişler. Arterin genişlemesi bu süreci tetikleyen “shear” stres artışını ortadan kaldırır. Ayrıca çap artışı ile artan duvar gerilimi düz kas hücrelerinde proliferasyona ve yeniden matriks protein sentezine neden olur. Genişlemeyi sınırlandıran mekanizmalar yetersiz kaldığında, arterde patolojik çap artışları ortaya çıkabilir.

Tablo-2: Fizyolojik ve patolojik durumlarda MMP fonksiyonları

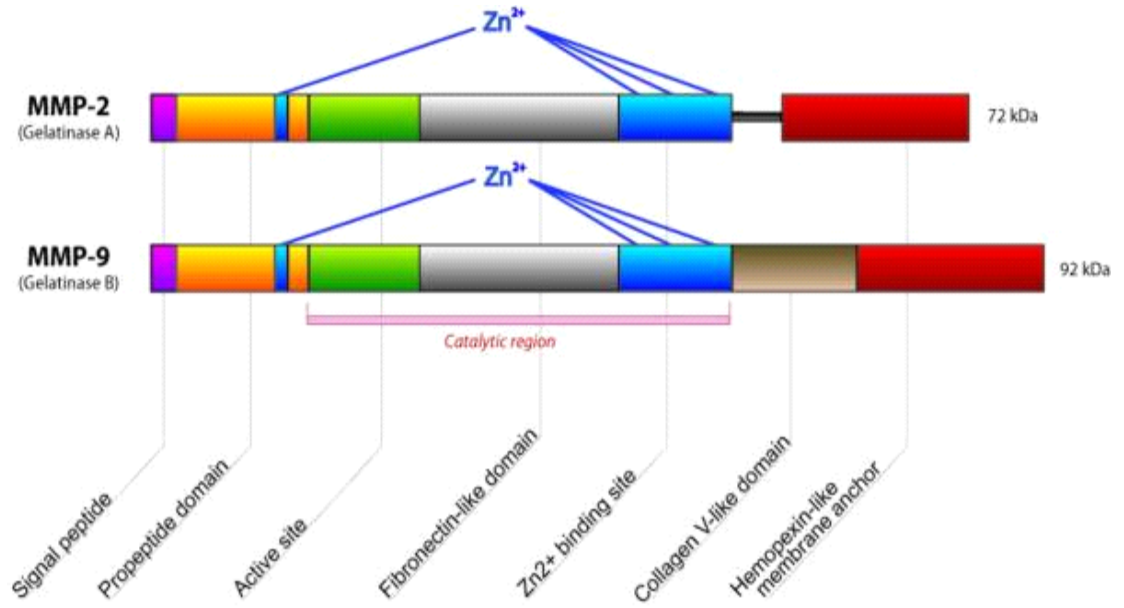
Doku gelişimi	Hasarlı dokular	Hastalıklı dokular
- Yeni damar oluşumu - Nöromusküler bileşke oluşumu - İmmun sistem gelişimi - İskelet sisteminin yeniden şekillenmesi - Anjiogenez	- Fibrotik gelişme ile sonlanan doku yıkımı - Hücre göçü - Hücre çoğalması - Ölü hücrelerin uzaklaştırılması	- Aşırı yeniden şekillenme - ESM bütünlüğünün ortadan kalkması - Tümör metastazı - Tümör büyümesi

ESM yıkımı matriks proteinlerini parçalayan enzimler (ekstrasellüler proteazlar) aracılığı ile gerçekleşir. Matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), bu enzimler arasında yer alır.

MMP'ler ESM bileşenlerini yıkan, Zn^{++} ve Ca^{++} 'a bağımlı nötral endopeptidazlar olarak bilinir. Türlerine göre endotel hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar veya vasküler düz kas hücrelerinden salınırlar. Arterin yapı ve fonksiyonları arasındaki uyum MMP ve spesifik MMP doku inhibitör (tissue inhibitors of metalloproteinase, TIMP) düzeyleri ve etkinlikleri arasındaki denge ile kontrol edilir. Dengenin, MMP aktivitesi yönüne fazlaca kayması matriks yıkılmasına ve sonuçta patofizyolojik olayların oluşumuna zemin hazırlar. MMP'ler ve TIMP'ler normal dokularda düşük düzeyde eksprese edilir, angiogenezde, hücre migrasyonunda (bu arada tümör metastazlarında) rol oynarlar⁸³ (Tablo-2).

Yeni üyelerin katılımı ile sürekli genişleyen MMP ailesinin çeşitli türlerde bugüne dek 66'dan fazla üyesi saptanmıştır (Tablo-3). Bunlardan 30'a yakını insanlarda sentez edilir. Bu üyeler substrat özgüllüğüne göre kollajenazlar, jelatinazlar, stromelisinler, membran tipi MMP'ler (MT-MMP'ler) ve diğerleri olmak üzere 5 alt grupta sınıflanır.

ECM yıkımını gerçekleştiren MMP'ler preproenzim olarak sentezlenirler. Grubun birçok üyesi, daha sonra inaktif latent zimojen formda pro-enzim olarak salgılanır (Şekil-28). Latent zimojenler daha sonra, hücre içinde, MT-MMP'ler aracılığıyla hücre yüzeyinde, diğer proteazların etkisiyle ekstrasellüler aralıkta ya da "aktivasyon kaskadı" olarak adlandırılan ya da önceden aktive olmuş MMP'ler ile aktive edilirler.



Şekil 28: Matriks metalloproteinaz 2 ve 9'un bölümleri

MMP aktivitesi; hem intimal bölgede internal elastik laminaya doğru vasküler düz kas hücrelerinin migrasyonunu dolayısıyla plak oluşumunu ve intimal proliferasyonu kolaylaştırır, hem de intimada ekstrasellüler matriks yıkımıyla damarın elastisitesini ve dayanıklılığını azaltır.

Aort sonrası büyük ve orta çaptaki arterlerde, daha çok okluzif değişikliklere yol açan ateroskleroz, bazen bu arterlerde ve daha çok aortada anevrizmatik değişikliklere de zemin hazırlar. Aortanın, özellikle distal aortanın aterosklerotik daralması hatta tıkanması mümkündür ancak yine de anevrizmatik gelişmelerden daha az görülür. MMP'ler ESM yıkımındaki rolleri ile anevrizmatik gelişmelerde belirleyici rol oynarlar. İster okluzif, ister anevrizmatik seyretsin aterosklerotik arter duvarında özellikle MMP-1, MMP-2, MMP-9, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, MMP-13 ve MMP-14'ün ekspresyon ve aktivitesinin yükseldiği gösterilmiştir^{84,85}. Özellikle MMP-9 ekspresyonunda rol oynayan genin, promotor bölgesinde 5A allel sıklığı aort anevrizması ile ilişkili bulunmuştur^{80,86}.

Tablo-3: Matriks metalloproteinazlar ve fonksiyonları ^{87,88,89}

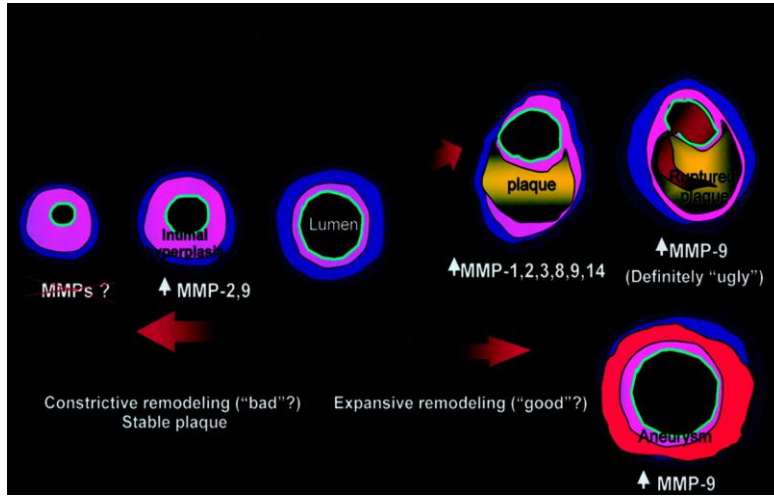
Grup	Üye	Kod	Hedef substrat(lar)
Kollajenazlar	İnterstitial kollajenaz	MMP-1	Fibriler kollajenler
	Nötrofil kollajenaz	MMP-8	Fibriler kollajenler
	Kollajenaz 3	MMP-13	Fibriler kollajenler
	Kollajenaz 4	MMP-?	Bilinmiyor
Jelatinazlar	Jelatinaz A	MMP-2	Jelatin, Kollajen Tip IV-V, Fibronektin
	Jelatinaz B	MMP-9	Jelatin, Kollajen Tip IV-V, Fibronektin
Stromelizinler	Stromelizin-1	MMP-3	Laminin, Non-fibriler Kollajen, Fibronektin
	Stromelizin-2	MMP-10	Laminin, Non-fibriler Kollajen, Fibronektin
	Matrilisin	MMP-7	Laminin, Non-fibriler Kollajen, Fibronektin
	Stromelizin-3	MMP-11	α . 1 proteinaz inhibitör (serpin)
MT-MMP'ler	MT-1 MMP	MMP-14	Pro-MMP-2, kollajenler, jelatin
	MT-2 MMP	MMP-15	Pro-MMP-2, kollajenler, jelatin
	MT-3 MMP	MMP-16	Pro-MMP-2, kollajenler, jelatin
	MT-4 MMP	MMP-17	Pro-MMP-2, kollajenler, jelatin
Diğerleri	Metalloelastaz	MMP-12	Elastin
	Enamelsin	MMP-?	Bilinmiyor

Sağlıklı arter duvarında, MMP sentezi aktif değildir. Doku yıkımı ve inflamasyonun aktif olduğu durumlarda sentez aktive olur. Anevrizma duvarında MMP sentezinin artmış olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir. Özellikle elastin, gelatin, tip 4, 5 ve 7 kollajen ve diğer ECM komponentlerini substrat olarak kullanan jelatinaz alt grubundan olan MMP-2 ve MMP-9 aktivitesi artar. MMP-2 ayrıca interstisyel kollajenaz yeteneğine sahiptir ve tip 1 kollajeni de parçalar. Hayvanlarda anevrizma gelişimi ve arter duvarının yıkımı ile MMP-9 ve 2 düzeylerinin ilişkili olduğu gösterilmiştir ^{49,90}.

Arter duvarında, MMP artışı ECM yıkımını artırdığı gibi ECM hasarı da MMP artışına neden olur. Marfan sendromunda genetik nedenler ile ortaya çıkan ve damar gerilimine karşı direnci azaltan kusurlu kollajen yapısı, normal sınırlardaki tensil stresin bile ECM hasarına neden olmasına yol açar. Bu hastalarda MMP düzeyleri yüksektir ⁹¹. Anevrizmalı hastalarda da aynı bulguya rastlanır. Anevrizmanın endovasküler uygulamalar ve diğer yöntemler ile tedavisi MMP düzeylerini düşürür. Anevrizma nüks ettiğinde, yeniden MMP düzeyleri artar ⁹². Bu bulgular MMP düzeylerinin yalnızca ECM yıkımının primer

sorumlusu olmadığını, aynı zamanda hasara sekonder olarak artıp, hatalı veya hasarlı ECM proteinlerini ortadan kaldıran, böylece sağlıklı olanlara yer açan fizyolojik bir fonksiyonu olduğunu da işaret eder.

Vasküler yeniden şekillenmede MMP-9 ve MMP-2 önemli rol oynar⁹³ (Şekil-29). Primer veya sekonder MMP artışları, ECM yıkımında ve anevrizma gelişiminde rol oynasa bile bu patolojilerin gelişimi yalnızca MMP düzeylerine bağlanamaz. Arteriyel basıncı, regeneratif aktivite performansı gibi faktörleri de dikkate almak gerekir.



Şekil-29: Matriks metalloproteinazlar ve arterial remodeling⁹⁵

Sonuç olarak MMP'ler ekstrasellüler matriks yıkımında, aterosklerotik plak gelişiminde hatta plak rüptüründe ve inflamatuvar patogeneze rol oynarlar. Sentezleri, abdominal aort anevrizması ve aterosklerotik vasküler hastalık patogenezi ile ilişkilidir. Serum MMP-9 seviyesi aort anevrizmalarında artar; seviyesi aort duvar kalınlığı ve genişliği ile korreledir. Anevrizma gelişimini önlemek amacıyla MMP-9 düzeyini azaltan yollar araştırılmaktadır^{50,80,92,93}.

Matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri

Metalloproteinazlar spesifik doku inhibitörleri (tissue inhibitors of matrixmetolloproteinase, TIMP) ile hücreden salınımları engellenerek inhibe

edilirler. Dört farklı doku inhibitörü vardır: TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 ve TIMP-4. MMP ler için spesifiktirler. Metalloproteinazlar, TIMP sistemi dışında alfa-1 proteinaz inhibitörü ve alfa-2 makroglobulin gibi nonspesifik inhibitörler tarafından da inhibe edilebilirler ⁹⁴(Tablo-4).

Tablo-4: Spesifik matriksmetaloproteinaz doku inhibitörleri ve fonksiyonları

Grup	Fonksiyonlar
TIMP-1	Pro MMP 9 ve çeşitli aktive MMP'leri inhibe eder. Miyokart enfarktüsü sonrası sol ventrikül yeniden şekillenmesinde rol oynar.
TIMP-2	Pro MMP 2 ve aktive MMP 2 yi inhibe eder, VEGF üzerinden anjiogenezi uyarır.
TIMP-3	Pro MMP 9 ve çeşitli aktive MMP türlerini inhibe eder. Kardiyak dilatasyonda rol oynar.
TIMP-4	Ekstrasellüler matriksin hemostazisini ve apoptozisin stimülasyonunu sağlar.

TIMP sistemi, damar duvarındaki extrasellüler matriks homeostasisinde kritik bir rol oynar. TIMP aktivitesi, ilk defa kollajenaz inhibisyonu ile fark edilmiştir. MMP'ler ve TIMP'ler arasındaki denge hem büyüme, gelişme gibi fiziksel hem de MMP fonksiyonları arasında sayılan patolojik süreçlerde önemli rol oynar. MMP türleri sayısal çokluklarına rağmen toplam dört TIMP tarafından inhibe edilir. TIMP-1, aort düz kası hücrelerinde mutajenik etkiye sahiptir. TIMP-1 ve -2'nin pro-MMP-2 ve pro-MMP-9'a bağlandığı gösterilmiştir. TIMP-1, MMP-9'un hem aktif hem de inaktif ilk formunun inhibisyonunda etkilidir ⁹⁵.

MMP ve TIMP sisteminin aort hastalıklarında özellikle de anevrizmasında rolleri bu hastalıkların kontrolünde hedef seçilebilecekleri düşünülebilir. MMP aktivitesi arter duvarındaki matrix proteinlerinin bölgesel veya yaygın olarak hatalı veya hasarlı olduğu durumlarda artar. Bu durum enzim düzeylerinin aort duvar hasar göstergesi olarak da kullanılmalarına imkan verir.

Bu düşünceler ile sunulan çalışmada kalıcı kalp pili bulunan ancak QRS'i

baskın olarak dar olan 20 hastada, AVD süresi kısaltılarak yapılan DDD veya VDD “pacing” ile QRS genişliği üç hafta süre ile artırılmıştır. Daha önce “pacing” ile QRS genişletildiğinde sol ventrikül ve tüm aort segmentlerinde “peak” dp/dt değerlerinin azaldığı gösterilmiş olduğundan ^{3,4} tedavi dönemi boyunca LV ve aort “peak” dp/dt değerleri tekrar gösterilmemiş, azaldıkları varsayılmıştır. Bazal ve geniş QRS’li üç hafta sonunda kan MMP-9 düzeyleri tayin edilerek bu matriks hasar göstergesinin azalıp azalmadığı araştırılmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Spesifik Polikliniğinden izlenen 385 hasta taranarak seçilen, intermittan bradikardili hasta sinüs sendromlu (HSS) iki odacıklı veya VDD kalp pili implante edilmiş, baskın ritmi dar QRS'li olan, ventrikül sistolik fonksiyonları normal 21 erişkin Tablo 5'teki kriterler dikkate alınarak dahil edildi. Hastaların tümünde kalp pilleri Medtronic marka idi.

Tablo 5: Çalışma grubuna alınma / alınmama kriterleri

Çalışmaya alınma kriterleri	Çalışmaya alınmama kriterleri
• 18-75 yaşlar arasında olmak, • HSS nedeniyle iki odacıklı pacemaker implante edilmiş olmak, • Ventriküler pace oranı %10'un altında olmak, • Bazal QRS genişliği < 100 ms olmak, • Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu $\geq$ %50 olmak, • Bilgilendirilmiş gönüllü yazılı onam formu olmak.	• Ciddi mitral ve aort kapak hastalığı bulunması, • Kontrolsüz ciddi hipertansiyon, bilinen aort anevrizması, disseksiyonu, Marfan sendromu bulunması, • Kronik atrial fibrilasyon veya ciddi ventriküler aritmilerin olması, • Bazal QRS genişliği $\geq$ 100 msn olması, • Çalışmaya alınmadan önceki hafta kullandığı kullandığı ilaçları değiştirmek, • Bilinen enfeksiyonu veya malignitesi olmak.

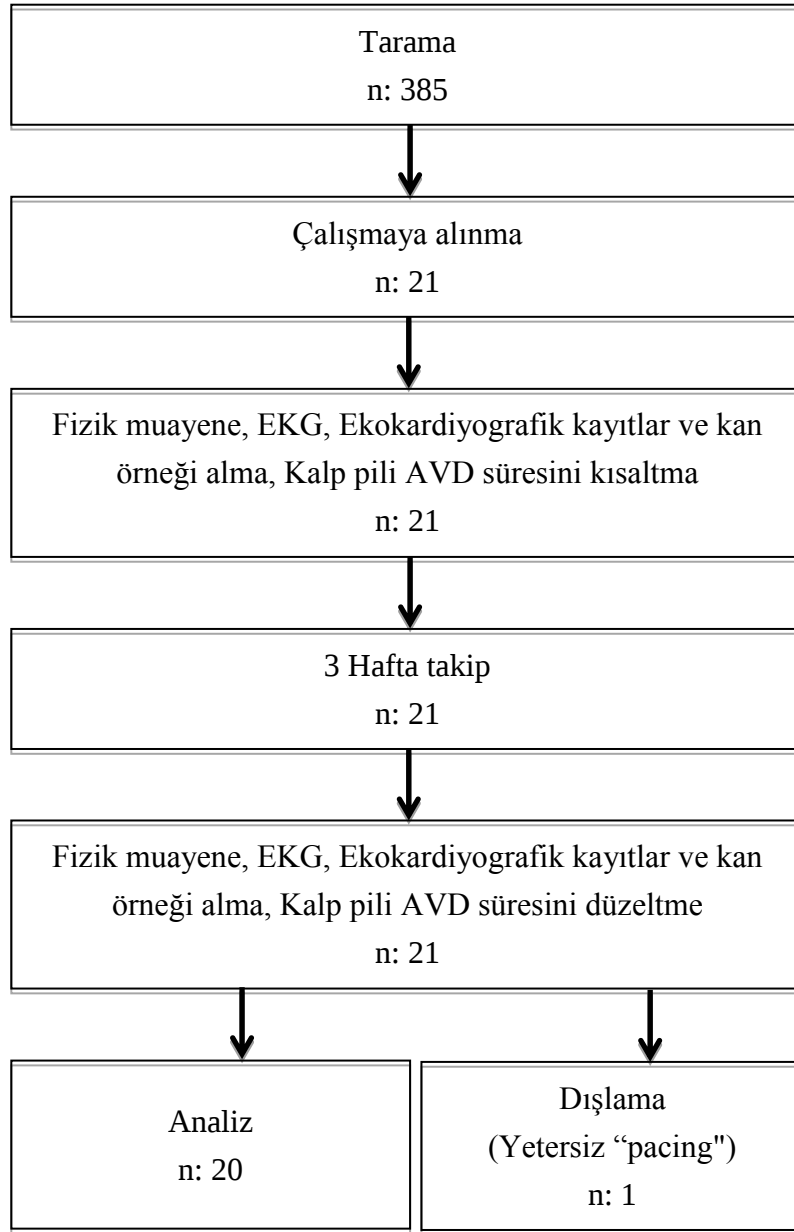
Takip sırasında tedavi değişikliği gereken, enfeksiyon geçirenlerin, uyum sağlamayan, onamını geri çeken veya pacemaker ayarlanmasına rağmen sürenin en az % 85'inde geniş QRS sağlanamayanların çalışmadan çıkarılması planlandı.

Başlangıçta ve üç haftalık takip süresinin sonunda hastalardan en az 40 mikrolitre serum sağlayacak miktarda kan örnekleri alındı. Ayrılan serumlar, rastgele numaralar ile kodlandı ve tüm örnekler toplanıncaya kadar -20 °C sıcaklıkta saklandı. Daha sonra serum MMP-9 düzeyleri, örneklerin hangi hasta ve evreye ait olduğunu bilmeyen tek bir araştırmacı tarafından enzim bağımlı immunosorbent ölçüm (ELISA) yöntemi ile tayin edildi. Bu yöntemde duyarlılık ve özgünlük (sensitivite ve spesivite) %98 üzerinde idi. Aynı firmanın, kalp pili programlama cihazı kullanılarak, hastaların bazal PR ve QRS süreleri ölçüldü, 3-6 ay önceki son kontrollerinden beri ventrikül uyarı oranları kontrol edildi. Çalışmaya koşullarını sağlayanlarda fizik muayene, ekokardiyofik, elektrokardiyografik kayıtlar ve kan örnekleri alındı. Daha sonra atrioventriküler bekleme süreleri (atrioventricular delay time, AVD) PR mesafelerinden 60 msn daha kısa olacak şekilde ayarlandı. QRS süresinin genişlediği kontrol edildi. Üç haftalık takip sonrasında aynı kontroller yapıldı ve serum örnekleri alındı. Kalıcı pil AVD ayarları tekrar başlangıçtaki değerlerine alındı (Şekil 30).

Sistolik kan basıncı 140 mmHg'nın, diyastolik kan basıncı 90 mmHg'nın üzerinde olan ya da antihipertansif ilaç kullananlar hipertansif, açlık kan şekeri 126 mg/dl üzerinde olan veya anti-diabetik kullananlar, diyabetik olarak kabul edildi. Sigara kullanan ve kullanmayanlar kaydedildi. Çalışma için İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Akademik Kurulu ve İstanbul Tıp Fakültesi Etik kurulundan onay alındı.

Kan Basıncı Ölçümleri

Tüm hastalarda kan basıncı ölçümü, ekokardiyografik inceleme ile eşzamanlı olarak Riva Rocci yöntemi ile civalı sfigmanometre kullanılarak yatar pozisyonda yapıldı. Sistolik ve diyastolik basınçlar Korotkoff I and V faz sesleri kriter alınarak belirlendi.



Şekil 30: Çalışma akış şeması (n: Hasta sayısı).

Takip başında ve sonunda 15'er dakikalık dinlenme sonrasında, Philips İE33 cihazı ile X5-1 cihazı ile sol lateral pozisyonda rutin protokol ile transtorasik 2-boyutlu, M-mod ve Doppler ekokardiyografik incelemeler yapıldı. Görüntüler kaydedildi ve analizler sonradan yapıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, Teicholz yöntemiyle hesaplandı. Doku Doppler ölçümleri apikal 4 boşluk görüntüde mitral anulus hizasından septal ve lateral bölgelerden 120-180 Hz frame hızında, 5 mm örnek volüm kullanılarak ardışık 3-5 kalp vurusu üzerinden

yapıldı. Asendan aorta, aort kapağın 3 cm kadar üzerinden ölçüldü. Benzer şekilde arcus aorta ve abdominal aorta çapları “içten içe” ölçüldü. Aortun sistolik capı (AoS), aort kapak tam açık konumda iken alındı. Aortun diyastolik capı ise (AoD) EKG kayıtlarında QRS’in tepe noktası ile eş zamanlı alındı.

İstatistiksel Analiz

Bazal ve takip sonrası evrlere ait sayısal (parametrik) veriler “paired” t-testi ile karşılaştırıldı. Kantitatif değişkenler arasındaki ilişki, Pearson korelasyon katsayısı üzerinden araştırıldı. Sonuçlar aritmetik ortalama ve standart sapma ile gösterildi. Tesadüfe bağlı olma ihtimali %5’in altında olan ($p<0,05$) ilişki veya farklar anlamlı kabul edildi.

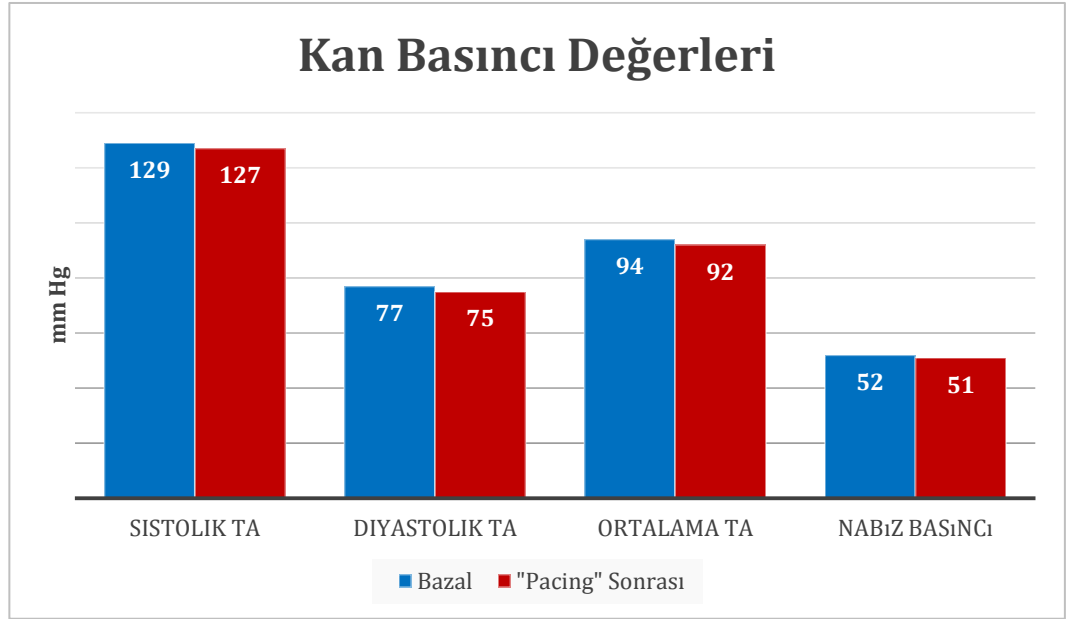
BULGULAR

Çalışmayı tamamlayan 11'i erkek (%55) 20 hastanın yaş ortalaması 57.35 ± 11.69 yıl idi. Hastaların 12'sinde (% 60) hipertansiyon, 4'ünde (%20) hiperlipidemi, 3'ünde (%15) sigara alışkanlığı, 1'inde (%5) diabetes mellitus vardı. Ekokardiyografide başlangıçta sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu 66.35 ± 5.7 aort kökü genişliği 32.9 ± 4.5 mm, çıkan aort çapı 32.2 ± 4.5 mm ölçüldü. İki hastada (%10) sol ventrikül hipertrofisi mevcuttu. Çalışmaya katılan hastaların %30' u ASA, %25'si statin, %25'i kalsiyum kanal blokeri, %40'u ise ACEi ve/veya ARB, %30'i betabloker, %25' i diüretik kullanmaktaydı (Tablo-6).

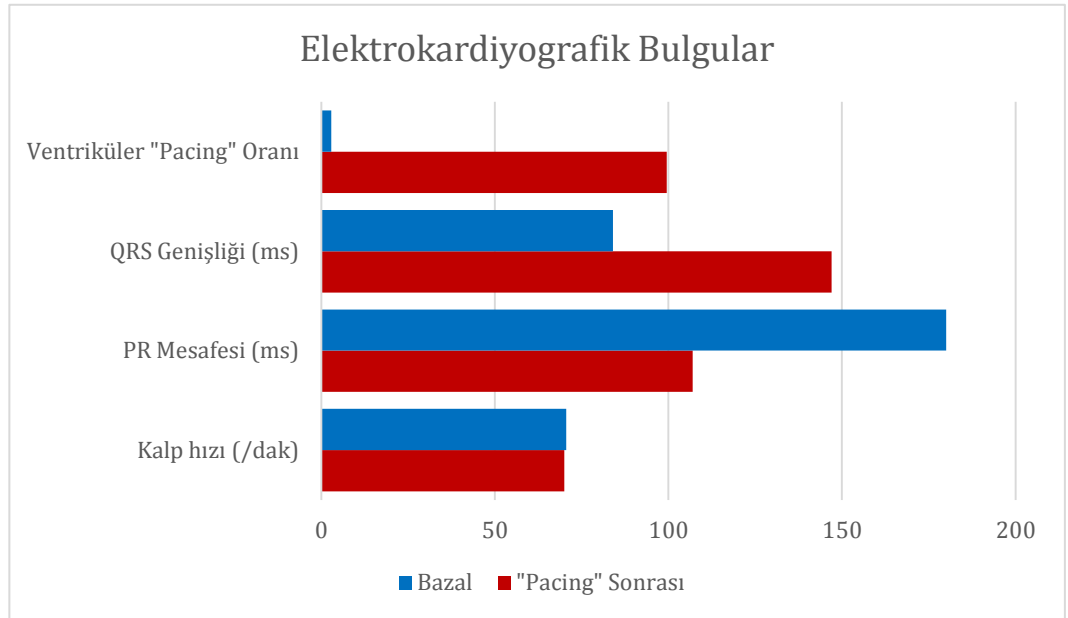
Bu tedaviler son üç ayda değişmemişti ve çalışma süresince de değiştirilmedi.

Çalışma grubunda bazal ve geniş QRS'li üç hafta sonu değerleri karşılaştırılan parametrelerin ortalama, standart sapmaları ve farkların anlamlılığına ilişkin p değeri sırayla sistolik arter basıncı için (mm Hg) 129.25 ± 14.62 , 127.00 ± 15.25 ve 0.586; diyastolik basıncı için (mm Hg) 77.00 ± 10.18 , 75.75 ± 10.03 ve 0.666; ortalama arter basıncı için (mm Hg) 94.33 ± 11.46 , 92.83 ± 10.72 ve 0.607; nabız basıncı için (mm Hg) 52.25 ± 9.24 , 51.25 ± 11.57 ve 0.727 bulundu (Şekil-31).

Elektrokardiyografik bulgular karşılaştırıldığında ortalama, standart sapmaları ve farkların anlamlılığına ilişkin p değeri aynı sıra ile kalp hızı için (/dak) 70.65 ± 9.52 , 70.0 ± 10.77 ve 0.882; PR mesafesi için (ms) 180.25 ± 29.9 , 107 ± 13.8 ve <0.001 ; QRS genişliği için (ms), 84.5 ± 5.35 , 147.5 ± 14.82 ve <0.001 ; ventriküler “pacing” oranı için 2.95 ± 5.13 , 99.55 ± 1.57 ve <0.001 idi (Şekil-32).



Şekil-31: Bazal ve Pacing sonrası kan basıncı ölçümlerinin karşılaştırılması (Tüm parametreler için farklar anlamsız)



Şekil-32: Bazal ve Pacing sonrası elektrokardiyografik bulguların karşılaştırılması (Kalp hızı farkı anlamsız. Diğer tüm parametreler için $p < 0,001$)

Karşılaştırılan ekokardiyografik bulgulardan aort yaprak açıklığı için ortalama, standart sapmaları ve farkların anlamlılığına ilişkin p değeri aynı sıra ile 2.01 ± 0.22 , 2.04 ± 0.181 ve 0.532; aort kökü için (cm) 3.29 ± 0.45 , 3.21 ± 0.40 ve 0.092; asendan aorta çapı için (cm) 3.22 ± 0.45 , 3.16 ± 0.42 ve 0.356; arcus aorta çapı için (cm) 2.65 ± 0.4 , 2.71 ± 0.44 ve 0.362; abdominal aort sistolik çapı için (cm) 1.92 ± 0.5 , 1.71 ± 0.30 ve 0.253; abdominal aorta diyastolik çapı için (cm) 1.69 ± 0.43 , 1.59 ± 0.29 ve 0.035; abdominal aorta için hesap edilen kompliyans (ml/mmHg) 0.0557 ± 0.0464 , 0.0254 ± 0.0115 ve 0.007; sol diyastolik ventrikül çapı (cm) 4.89 ± 0.5 , 4.90 ± 0.34 ve 0.883, sol ventrikül sistolik çapı için (cm) 3.08 ± 0.43 , 3.09 ± 0.30 ve 0.843; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu için (%) 66.35 ± 5.7 , 66.25 ± 5.07 ve 0.931; sol atrium çapı için (cm) 3.55 ± 0.43 , 3.61 ± 0.67 ve 0.384, sağ ventrikül çapı için (cm) 2.72 ± 0.26 , 2.69 ± 0.21 ve 0.444 bulundu.

Tablo-6 : Çalışma grubunun demografik özellikleri ve almakta oldukları tedaviler. (LV: Sol ventrikül, ADE: Angiotensin dönüştürücü enzim, ARB: Angiotensin reseptör blokeri)

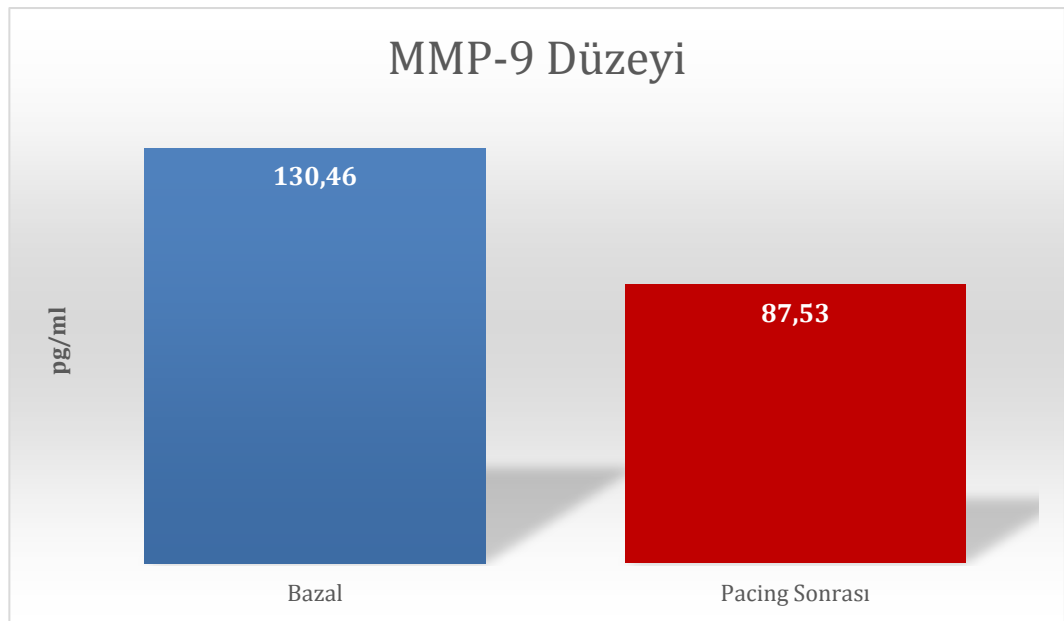
Parametre	n (%)
Yaş (yıl)	57.35 ± 11.69
Boy (cm)	167.95 ± 8.47
Ağırlık (kg)	77.75 ± 10.69
Erkek cinsiyet	11 (% 55)
Hasta Sinüs Sendromu	20 (% 100)
Hipertansiyon	12 (% 60)
Hiperlipidemi	4 (% 20)
Sigara	3 (% 15)
LV hipertrofisi	2 (%10)
Diyabetes Mellitus	1 (% 5)
Tedavi	
Aspirin	6 (% 30)
ADE inhibitörü/ARB	8 (% 40)
Kalsiyum antagonisti	5 (% 25)
Statin	5 (% 25)
Betabloker	6 (% 30)
Diüretik	5 (% 25)

Tablo-7: Bazal ve “pacing” sonrası arter basınçları, elektrokardiyografik, ekokardiyografik parametreler ve kan değerleri.

	Bazal	“Pacing” sonrası	p
Arter basıncı (mm Hg)			
Sistolik	129.25±14.62	127.00±15.25	0.586
Diyastolik	77.00±10.18	75.75±10.03	0.666
Ortalama	94.33±11.46	92.83±10.72	0.607
Nabız (basıncı)	52.25±9.24	51.25±11.57	0.727
Elektrokardiyografik bulgular			
Kalp hızı (/dak)	70.65±9.52	70.0±10.77	0.882
PR mesafesi (ms)	180.25±29.97	107.00±13.80	<0.001
QRS genişliği (ms)	84.50±5.35	147.50±14.82	<0.001
Ventriküler “pacing” oranı	2.95±5.13	99.55±1.57	<0.001
Ekokardiyografik bulgular			
Aort yaprak açıklığı	2.01±0.22	2.04±0.18	0.532
Aortik çaplar (cm)			
Aort kökü	3.29±0.45	3.21±0.40	0.092
Asendan aorta	3.22±0.45	3.16±0.42	0.356
Arcus aorta	2.65±0.40	2.71±0.44	0.362
Abdominal aort			
Sistolik	1.92±0.51	1.71±0.31	0.253
Diyastolik	1.69±0.43	1.59±0.29	0.035
Kompliyans	0.0557±0.0464	0.0254±0.0115	0.007
Sol ventrikül (LV) çapları (cm)			
Diyastolik	4.89±0.50	4.90±0.34	0.883
Sistolik	3.08±0.43	3.09±0.30	0.843
LV Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	66.35±5.70	66.25±5.07	0.931
Sol atriyum çapı (cm)	3.55±0.43	3.61±0.67	0.384
Sağ ventrikül çapı (cm)	2.72±0.26	2.69±0.21	0.444
Kan değerleri			
Açlık kan şekeri (mg/dl)	93.05±16.12	95.84±23.31	0.479
Hemoglobin (g/dl)	13.83±1.81	13.78±1.61	0.762
Hematokrit (%)	41.34±5.05	41.84±4.69	0.317
Keratinin (mg/dl)	0.85±0.20	0.87±0.17	0.466
MMP-9 (pg/ml)	130.46±30.10	87.53±32.37	<0.001

Bazal ve takip sonrası kan değerleri karşılaştırıldığında ortalama, standart sapmaları ve farkların anlamlılığına ilişkin p değerleri açlık kan şekeri için (mg/dl) 93.05 ± 16.12 , 95.84 ± 23.31 ve 0.479; hemoglobin değeri için (g/dl) 13.83 ± 1.81 , 13.78 ± 1.61 ve 0.762; hematokrit için (%) 41.34 ± 5.05 , 41.84 ± 4.69 , 0.317; keratinin için (mg/dl) 0.85 ± 0.2 , 0.87 ± 0.17 ve 0.466 bulundu.

Bazal ve takip sonrası serum örneğinde çalışılan MMP-9 değerleri karşılaştırıldığında ortalama, standart sapmaları ve farkların anlamlılığına ilişkin p değerleri 130.465 ± 30.10 , 87.533 ± 32.37 ve <0.001 bulundu (Şekil-33).



Şekil-33: AV bekleme süresi kısaltılarak yapılan ventriküler pacing sonrası QRS genişlemesinin MMP-9 düzeyi üzerine etkisi ($p < 0,001$)

TARTIŞMA

Aort anevrizmaları, hayatı tehdit edebilen klinik patolojilerdir. Patofizyolojilerinde aort duvar gerilimi belirleyici rol oynar. Hasara neden olan faktörler, duvarı oluşturan yapıların duyarlılıkları ve hasar tamir mekanizmaları arasındaki denge zaman içinde sürecin ilerleyeceği yönü ve varacağı noktayı belirler⁹⁶.

Aort duvarı, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, adventisyal fibroblastlar gibi hücreler ve bu hücreler arasında anatomiye uygun olarak yerleşmiş hücreler arası madde ve lifsel proteinlerden oluşur. Bu yapılar sayesinde aort ve büyük arterler hem kanın daha sonraki vasküler kompartmanlara iletilmesini sağlayan birer kondüit, hem de her sistolde vastüler sisteme atılan kanın yarattığı basınç artışını elastisitesi ile suspanse eden kapasitör işlevi görür. Dolaşım sisteminde aort ve büyük arterler basınç ve hacim dalgalanmalarının en belirgin olduğu segmenti oluşturur. Bu değişimler hem bir kardiyak siklus düzeyinde hem de genel dolaşım dengelerine bağlı olarak ortaya çıkarlar. Bu nedenle değişen hacim ve basınç değerlerine uyum sağlamak diğer kompartmanlara göre aort ve büyük arterlerde daha fazla önem kazanır.

Mekanik travmanın en fazla olduğu vasküler segmentler olmaları aort ve büyük arter duvarlarının hem özel yapıda olmalarını hem de ister istemez gelişecek hasarları dengeleyen, gideren mekanizmaları gerekli kılar. Bu yeniden onarım mekanizmasındaki yetersizlikler, aort duvarında anevrizma, diseksiyon ve rüptür oluşmasında rol oynar^{97,98}.

Endotel tabakası, duvar gerilimi karşılamada kendi başına kayda değer katkı sağlamazken bu gerilimi karşılayan diğer yapısal elemanları kontrol ederek belirleyici rol oynar. Gerilimi karşılayan asıl yapısal elemanlar olan media tabakasındaki düz kas hücreleri (SMC) ve ECM proteinleri, duvarı yalnız gerilime

dayanabilir kılmaz, adaptif, esnek olmasını da sağlar^{99,63}. Aort ve büyük arter duvarındaki fibriler proteinlerdeki azalma düz kas hücrelerinde gerilim artışına yol açar. Bu gerilim düz kas hücrelerini uyarır ve bu hücreler proliferer olur, ve ECM sentezi artar¹⁰⁰.

Üçüncü tabaka olan adventisya da aort kan basıncının oluşturduğu tensil stress, fizyolojik olarak çok az etki oluşturur çünkü sistolik nabız enerjisi, bu tabakaya ulaşamaz. Aort duvar yapısında önemsiz gibi görünen adventisya, hem hareketli arter ile çevresel dokular arasında gevşek, genişleyebilen ve yapışıklığı önleyen bir yapı olarak fonksiyon görür, hem de düz kas hücrelerine transforme olan fibroblastlara kaynaklık eder ve anjiyogenezis de önemli rol oynar.

Arter duvarının değişen yükler ve fonksiyonlarına uyum sağlaması ve yapısal değişiklikler ile cevap vermesi matriks proteinlerinin yapımı yanında bazen yıkımını gerektirir. Özellikle hasar gören proteinlerin yenilenmesi, yeni protein sentezi kadar hasarlı proteinlerin ortamdaki uzaklaştırılmasını gerekli kılar. MMP'ler bu aşamada devreye girerler. Erkeklerde serum seviyeleri kadınlardan yüksektir. Matriks protein çevriminin arttığı durumlarda kan ve damar duvarı MMP düzeyleri artar. Marfan sendromu ve abdominal aort anevrizmalarının ciddiyeti ile serum MMP düzeylerinin korrele olduğu gösterilmiştir^{101,102}. Aort anevrizmasının endovasküler tamirinden sonra serum MMP-9 seviyeleri azalır¹⁰³. Aort anevrizmalı hastalarda kanda ve anevrizma duvarında MMP-2,3,9,12 seviyeleri yükselir, TIMP seviyeleri düşer^{7,92,97}. MMP-9 artışı aort anevrizması olan hastalarda daha dikkat çekicidir¹⁰⁴. MMP-9 geni inaktif edilmiş farelerde anevrizma formasyonunun azalır¹⁰⁵.

Bu veriler ilgili mekanizmalar tüm ayrıntıları ile bilinmese de, AA gelişiminin önlenmesinde ve komplike seyretmesinde MMP-9 düzeyini düşürmenin yararlı olabileceğini düşündürücüdür.

Aort anevrizma ve disseksiyonları gibi yapısal bozuklukların ortaya çıkmasında, tensil stresin ulaştığı zirve değerler yanında bu değerlere ulaşma süresinin başka deyişle basınç artış hızının ve bu hızın ulaştığı nokta ("peak" dp/dt değerinin) da etkili bir faktördür¹⁰⁶.

Klinik gözlemler de tensil stresin artış hızının önemini işaret eder. Nabız basıncı yüksekliği başlı başına bir risk faktörüdür. Aynı sistolik arter basıncına sahip bireylerde diyastolik basıncın daha düşük, kısaca nabız basıncının daha yüksek olması kardiyovaskler olayların görülme sıklığını artırır^{9,10,45,46}. Aort anevrizmaları ve disseksiyonlarında, birinci sırada tercih edilen medikal ajan olan betablokerlerin en önemli etkileri kardiyak kontraktiliteyi, dolayısıyla kalp ve büyük arterlerdeki basınç artış hızını azaltır^{67,68,69}. Bu nedenle basınca bağlı vasküler zararların tedavi edilmesi ve önlenmesinde, mutlak basınç değerlerindeki gereksiz yükselmeleri yanında basınç artış hızını yani "peak" dp/dt değerlerini de azaltmak gerekir.

Sol ventrikül ve dolayısıyla aort "peak" dp/dt değerleri farmakolojik yaklaşımlar ile değiştirilebilir. Bu konuda betablokerler öne çıkarlar. Non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri de betablokerler kadar olmayan ancak benzer yönde etkileri olan ilaçlardır. Ne var ki bu ilaçlar aynı zamanda kardiyak ritm ve ileti sistemini de inhibe ederler. Bu nedenle istenmeyecek derecede bradikardilere neden olabilirler. Ayrıca sistemik etkileri kullanımlarını sınırlandırabilir. Betablokerler ciddi bronkospazmı, periferik arter hastalığı, hipoglisemi atakları olanlarda kullanılamazlar veya kullanılabilen dozların sağladığı "peak" dp/dt azalması yeterli olmayabilir. Ayrıca kontraktilitede neden oldukları azalma "peak" dp/dt değerini azaltırken bradikardi nedeniyle uzayan diyastol ventriküler preload artışına ve atım hacminin artmasına neden olarak aortik "peak" dp/dt değerindeki azalmayı kısıtlar^{107,108}.

Betablokerlerin kontrendike olduğu, istenen dozlarda kullanılamadığı veya kullanılsalar bile duvar gerilim riskinin daha fazla azalmasının istendiği durumlarda aynı yönde etkili başka uygulamalara ihtiyaç duyulur.

QRS süresi genişledikçe hem ventrikül segmentlerinin eşzamanlı kontraksiyon süresi azalır, hem de kasılmaya tümünün katılması için geçen süre uzar. Bu nedenle ventrikül ve aort basınç yükselme hızı ve bunun ulaştığı zirve değer "peak" dp/dt azalır¹⁰⁹. Doğal yollar ile QRS süresi intraventriküler ileti

kusurlarında, özellikle sol ventrikül segmentleri açısından bu etki değerlendiriliyorsa sol dal bloku varlığında, ventriküler kaynaklı ritimlerde ve geniş delta dalgalı WPW sendromlarında gerçekleşir. İstenen zaman istenen miktarda QRS'i genişletmenin yolu ventrikülün kalp pili yardımı ile uyarılmasıdır. QRS'in genişliği ventriküler "capture" miktarı değiştirilerek (ventrikülün kalp pili ile uyarılma oranı) ayarlanabilir. Tam "capture" sağlanan ve ventrikülün tek noktadan uyarıldığı durumda QRS genişliği en fazla olur. Bu durumda sol ventrikül ve aort "peak" dp/dt değerleri capture miktarı ile orantılı olarak azalır^{3,4}. Geniş QRS'li hastalarda sol ventrikülün birden fazla noktadan depolarize edilmesi ile sağlanan "cardiac resynchronisation" tedavisi (CRT) ile "peak" dp/dt değerinin artması bu ilişkiyi tersinden doğrular¹¹⁰.

Geniş QRS'li hastalarda birden çok noktadan uyarılarak ventrikül sistolik fonksiyonlarının olumlu yönde etkilenmesi CRT uygulamasının esasını teşkil eder. Aynı doğrultuda QRS'i dar olan hastalarda "pacemaker" uygulamasından sonra sistolik fonksiyonlar bozulabilir ve kalp yetersizliği ortaya çıkabilir ve "pacemaker" sendromu olarak adlandırılır¹¹¹. Bu gözlemler sol ventrikül ve aort "peak" dp/dt değerlerinin azalması istenen durumlarda tedavi amacıyla "pacemaker" kullanılarak QRS'i genişletmenin yapılamayacağı hasta grubunu işaret eder. Uygulama sol ventrikül sistolik fonksiyonları klinik kalp yetersizliği yaratacak derecede bozuk ya da bu sınıra yakın hastalarda yapılamaz. Sunulan çalışma bu nedenle ejeksiyon fraksiyonu normal sınırlarda olan hastalarda yapılmıştır.

Literatürde bu yöntem ile pacemaker yardımı ile QRS'i genişletmenin MMP düzeyleri üzerine etkisini değerlendiren benzer başka bir çalışmaya rastlanamamıştır.

Geniş QRS'li üç haftalık takip sonunda MMP-9 düzeylerinin bazal değerlerine göre üçte bir oranında azalarak 130.46 ± 30.10 pg/ml düzeyinden 87.53 ± 32.37 pg/ml düzeyine inmesi ($p < 0.001$) muhtemelen "pacing" sırasında sol ventrikül ve aort "peak" dp/dt değerlerinin azalmasına bağlıdır ve aort ve büyük arterler için daha az travmatik koşulları işaret etmektedir.

Yöntem sistolik fonksiyon bozukluğu olmayan veya sistolik rezervi yeterli ancak aort duvar hasar eşiği düşük "vulnerable" hastalarda yeni bir tedavi aracı olabilir gibi görünmektedir. Ancak uygulamanın tavsiye edilebilir olması uygun

ve hasta gruplarında aortik patolojiler üzerine etkisinin gösterilmesini de gerektirir.

İzleme süresi aort ve kalpte yapısal değişikliklerin ortaya çıkması için yeterli olmadığından ekokardiyografik parametrelerin bazal ve takip sonrası değerleri arasında anlamlı fark bulunmaması doğaldır.

Bir kuvvete örneğin basınca hedef olan dokularda basınç zirve değerine ne kadar hızlı çıkarsa cisim o kadar daha az elastik ve kompliyansı o oranda düşük davranır. Tersine basınç uygulama hızı azaldıkça kompliyansın artması beklenir. Geniş QRS'li daha düşük "peak" dp/dt değerlerinin söz koşunu olduğu dönemde aortik kompliyansın daha fazla bulunması şaşırtıcı olmazdı. Ancak abdominal aort çapları ve inceleme sırasında brakial arterden ölçülen kan basıncı değerleri kullanılarak hesap edilen aortik komplians beklenenin tersine takip sonunda bazal değerlerden daha düşük bulunmuştur.

Bu durum “pacing” sırasında atım hacminin dar QRS'li döneme göre daha azalmış olmasına, brakial arterden ölçülen basıncın abdominal aorta basıncına eşit olmamasına, "peak" dp/dt değerinin gerçekleştiği andaki basınç – hacim ilişkisinin kısaca kompliyans değerinin sistolodiyastolik basınç ve çap farkı ile hesaplanan “kompliyans” değerine gerçekte eşit olmaması ve ölçüm yöntemi ile hassasiyetine bağlı hatalardan kaynaklanabilir. Yine de bu bulgunun benzer durumlarda yeniden test edilmesine, aynı yönde tespitlere ulaşılması halinde muhtemelen yeni açıklamalara, en azından atım hacmi ölçümlerine ve aortik basınç akım profillerinin invaziv ve kesintisiz olarak kaydına ihtiyaç vardır.

Çalışma, progressif aort dilatasyonu görülen ya da basınca duyarlı aort patolojileri nedeniyle risk altında olan hastalarda mevcut ve çoğu defa yetersiz tedaviler ile yetinmek yerine bunlar yanında kullanılabilecek etkin ve kontrollü bir tedavi seçeneğini işaret etmektedir. Üstelik bu yöntem bu amaçla kullanılan betabloker ilaçların neden olabileceği ritm ve ileti kusurlarından kaynaklanacak sorunları ortadan kaldıracaktır.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışma tek merkezlidir ve hasta sayısı kısıtlıdır. İnvaziv kan basıncı ölçümü ve aortik "peak" dp/dt tayini yapılmamıştır. Non-invaziv olarak ölçülen brakial arter basıncı ile santral aort basıncı arasında fark olabilir. Atım hacmi ve sistolik fonksiyonları normal sınırlarda olsa bile konjesyonu yansıtan natriüretik peptit düzeylerinin tayin edilmemiş olması tali bir eksiklik olarak değerlendirilebilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Arter duvarı açısından mekanik travmanın kaynağı olan aortik “peak” dp/dt değerinin kısa AVD süreli pacing ile QRS genişletilerek azaltılması serum MMP-9 seviyesini azaltır. Uygulama aort matriks proteinlerinde yıkım ile sonlanan basınca bağlı yıpranmanın azaltılabileceğini göstermektedir.

Aortada “fizyolojik” barotravma betabloker ilaçların yaptığı gibi kısa atrioventriküler bekleme süreli iki odacıklı kalp pili kullanılarak azaltılabilir. Yöntemin farmakolojik ajanlar ile birlikte kullanılması ulaşılan toplam etkiyi artırabilir. Kalp pili kullanılması ayrıca betablokerlerden kaynaklanan ve kullanımlarını sınırlandıran ya da riskli hale getiren ritm ve ileti sorunlarını çözebilir.

Basınç temelli aort ve büyük arter hastalıklarının önlenmesi ve kontrolünde, uygun hasta gruplarında betablokerler ve antihipertansifler yanında iki odacıklı pacemaker uygulaması yeni bir tedavi seçeneği olabilir gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

- 1 Gleason & Braunwald, 1962: Mason, Braunwald, Covel, Sonnenblick, & Ross, 1971; Mason, Spann, & Zellis, 1970;Wallace, Skinner, & Mitchell, 1963
- 2 Philippe Morimont, Bernard Lambermont Thomas Desaive, Nathalie Janssen, Geoffrey Chase and Vincent D’Orio: Arterial dp/dt_{max} accurately reflects left ventricular contractility during shock when adequate vascular filling is achieved. BMC Cardiovasc Disord. 2012; 12: 13.
- 3 Çizgici Y, Umman S: The effect of QRS enlargement during DDD pacing provided a shorter atrioventricular period on ‘peak’ dp/dt levels of ascending , descending and abdominal segments of the aorta and left ventricle. 2012
- 4 Coşkun I, Umman S: Yeni bir hemodinamik parametre olarak ‘peak’ aortik dp/dt ve normal sol ventrikül sistolik fonksiyonları olanlarda ‘peak’ sol ventrikül dp/dt değeri ile ilişkisi. Uzmanlık Tezi. 1998
- 5 A A Laogunt and R G Gosling: In vivo arterial compliance in man. Clin. Phys. Physiol. Meas : 1982, Vol. 3, No. 3,201-212.
- 6 Zhang X, Wu D, Choi JC, Minard CG, Hou X, Coselli JS, Shen YH, LeMaire SA: Matrix metalloproteinase levels in chronic thoracic aortic dissection.J Surg Res. 2014 Jun 15;189(2):348-58
- 7 Affirul CA1, Azim IM, Hanafiah H, Nor Azmi K, Rozman Z: MMP-9: biomarker for abdominal aneurysm. Clin Ter. 2013;164(6):e479-83.
- 8 Sokolis DP, Iliopoulos DC : Impaired mechanics and

-
- matrixmetalloproteinases /inhibitors expression in female ascending thoracic aorticaneurysms.J Mech Behav Biomed Mater. 2014 Jun;34:154-64.
- 9 Yamawaki H1, Pan S, Lee RT, Berk BC: Fluid shear stress inhibits vascular inflammation by decreasing thioredoxin-interacting protein in endothelial cells. J Clin Invest. 2005 Mar;115(3):733-8.
 - 10 William R. Milnor, MD: Hemodynamics, London, Waverly Press,1982. p.57-58
 - 11 Davies PF, Helmke BP: Endothelial mechanotransduction. In: Mofrad RK, Kamm RD, editors. Cellular Mechanotransduction: Diverse Perspectives from Molecules to Tissue. New York: Cambridge University Press; 2008.
 - 12 Olesen S-P, et al. : Hemodynamic shear stress activates a K⁺ current in vascular endothelial cells. Nature.1988;331:168–170.
 - 13 Shyy JY, Chien S : Role of integrins in endothelial mechanosensing of shear stress. Circ Res.2002;91:769–775.
 - 14 Fujiwara K, et al : Is PECAM-1 a mechanoresponsive molecule? Cell Struct Funct. 2001;26:11–17.
 - 15 Tzima E, et al: A mechanosensory complex that mediates the endothelial cell response to fluid shear stress. Nature. 2005;437:426–431.
 - 16 John M. Tarbell, Zhong-Dong Shi, Jessilyn Dunnand Hanjoong Jo: Fluid Mechanics, Arterial Disease, and Gene Expression :Annu Rev Fluid Mech. Author manuscript; available in PMC 2014 Oct 28.4
 - 17 Davies PF. : Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. 2009;6:16–26.
 - 18 Noguchi N, Jo H. : Redox going with vascular shear stress. Antioxid. Redox

Signal. 2011;15:1367–08.

- 19 Gimbrone MA, Jr, Topper JN, Nagel T, Anderson KR, García-Cardena G. : Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000;902:230–39. Discussion. 902:239–40.
- 20 Cheng C, vanHaperen R, de Waard M, et al.: Shear stress affects the intracellular distribution of eNOS: direct demonstration by a novel *in vivo* technique. *Blood* 2005; 106:3691-3698.
- 21 Gambillara V, Chambaz C, Montorzi G, et al. : Plaque-prone hemodynamics impair endothelial function in pig carotid arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290:H2320-H2328.
- 22 Ziegler T, Bouzourene K, Harrison VJ, et al.: Influence of oscillatory and unidirectional flow environments on the expression of endothelin and nitric oxide synthase in cultured endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:686-692.
- 23 Tricot O, Mallat Z, Heymes C, et al. : Relation between endothelial cell apoptosis and blood flow direction in human atherosclerotic plaques. *Circulation* 2000; 101:2450-2453.
- 24 Malek AM, Alper SL, Izumo S. : Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999; 282:2035- 2042.
- 25 Brooks AR, Lelkes PI, Rubanyi GM. : Gene expression profiling of human aortic endothelial cells exposed to disturbed flow and steady laminar flow. *Physiol Genomics*. 2002; 9:27-41.
- 26 McNally JS, Davis ME, Giddens DP, et al.: Role of xanthine oxidoreductase and NAD(P)H oxidase in endothelial superoxide production in response to oscillatory shear stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285

-
- 27 Cheng C, Tempel D, van Haperen R, et al. : Atherosclerotic lesions on size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress. *Circulation* 2006; 113:2744-2753.
 - 28 Gambillara V, Montorzi G, Haziza-Pigeon C, et al.: Arterial wall response to ex vivo exposure to oscillatory shear stress. *J Vasc Res* 2005; 42:535-544.
 - 29 Platt MO, Ankeny RF, Jo H. : Laminar shear stress in hibiscus hepsin L activity in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:1784-1790.
 - 30 Platt MO, Ankeny RF, Shi GP, et al.: Expression of cathepsin K is regulated by shear stress in cultured endothelial cells and is increased in endothelium in human atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292:H1479-H1486.
 - 31 Helderman F, Segers D, de Crom R, Hierck BP, Poelmann RE, Evans PC, Krams R.: Effect of shear stress on vascular inflammation and plaque development. *Curr Opin Lipidol.* 2007 Oct;18(5):527-33.
 - 32 Partridge J, Carlsen H, Enesa K, et al.: Laminar shear stress acts as a switch to regulate divergent functions of NF- κ B in endothelial cells. *FASEB J* 2007 Jun 8
 - 33 Passerini AG, Polacek DC, Shi C, et al. : Coexisting proinflammatory and antioxidative endothelial transcription profiles in a disturbed flow region of the adult porcine aorta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:2482-2487.
 - 34 Rinaudo A, Pasta S. : Regional variation of wall shear stress in ascending thoracic aortic aneurysms. *Proc Inst Mech Eng H.* 2014 Jun 18;228(6):627-638.
 - 35 Jennifer M. Dolan, John Kolega and Hui Meng. : High Wall Shear Stress and Spatial Gradients in Vascular Pathology. *Ann Biomed Eng.* 2013 Jul; 41(7): 1411–1427.

-
- 36 Gleason WL, Braunwald E. : Studies on the first derivative of the ventricular pressure pulse in man. *J. Clin. Invest*, 41: 80, 1962
- 37 Herman H. J, Singh R. , Danmann JF. : Evaluation of myocardial contractility in man. *Am. Heart. J.* 77: 755, 1969
- 38 Falsetti H. L. , Mates R. E. , Greene DG. , et al. : Vmax as an index of contractile state in man. *Circulation* 43: 467, 1971
- 39 Grossman W. , Haynes F. , Parakos JA. , et al. : Alterations in preload and myocardial mechanics in the dog and in man. *Circulation Research* 31: 83, 1972
- 40 Parmley W. W, Tomoda Diamond G. : Dissociation between indices of pump performance and contractility in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction. *Chest*. 67: 141, 1975
- 41 Quinones MA. , Gaasch WH. , Alexander J. K. : Influence of acute changes in preload, afterload, contractile state and heart rate on ejection and isovolumic indices of myocardial contractility in man. 67-141, 1976
- 42 Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, Wang JG, Fagard RH, Safar ME. : Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med*. 2000 Apr 24;160(8):1085-9.
- 43 Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Pede S, Porcellati C. : Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension*. 1998 Dec;32(6):983-8.
- 44 Robert L. Hamlin a, Carlos del . : Dp/dt_{max} — A measure of 'baroinometry' *Rio JPM-06026*; No of Pages 3
- 45 Kreulen TH, Bove AA et al. : "The evaluation of left ventricular function in man. A comparison of methods. *Circulation*, Volume 51, April 1975

-
- 46 ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group : Mechanisms for the early mortality reduction produced by beta-blockade started early in acute myocardial infarction: ISIS-1 Lancet, 1988 Apr 23;1 (8591):921-3.
- 47 Ciavarella C, Alviano F, Gallitto E, Ricci F, Buzzi M, Velati C, Stella A, Freyrie A, Pasquinelli G. : Human Vascular Wall Mesenchymal Stromal Cells Contribute to Abdominal Aortic Aneurysm Pathogenesis Through an Impaired Immunomodulatory Activity and Increased Levels of Matrix Metalloproteinase-9.Circ J. 2015;79(7):1460-9.
- 48 Büyüköztürk K: Hemodinamik parametrelerin ölçülmesi ve hesaplanması. Özcan R (ed). Kalp hastalıkları. İstanbul, Sanal Matbaacılık, 1983. p. 246
- 49 Halpern BL, Char F, Murdoch JL, Horton WB. : A prospectus on the prevention of aortic rupture in the Marfan syndrome with data on survivorship without treatment. Johns Hopkins Medical J. 129: 123, 1971
- 50 Xiao HB, Brecker SJ, Gibson DG. : Effects of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy.Br Heart J. 1992 Oct;68(4):403-7.
- 51 de Roest G, Knaapen P, Götte M, Hendriks T, Allaart C, de Cock C, van Rossum A. : Stroke work or systolic dP/dtmax to evaluate acute response to cardiac resynchronization therapy: are they interchangeable? Eur J Heart Fail. 2009 Jul;11(7):706-8.
- 52 Grines CL, Bashore TM, Boudlas H, Olson S, Shafer P: Functional abnormalities in isolated left bundle branch block: The effect of interventricular asynchrony. Circulation;79: 845-53, 1989.
- 53 Kurt R. Stenmark, Michael E. Yeager, Karim C. El Kasmi, Eva Nozik Grayck, Evgenia V. Gerasimovskaya, Min Li, Suzette R. Riddle, and Maria G. FridThe Adventitia: Essential Regulator of Vascular Wall Structure and

Function. *Annu Rev Physiol.* 2013; 75: 23–47.

- 54 Woodward HN, Anwar A, Riddle S, Taraseviciene-Stewart L, Fragoso M, Stenmark KR, Gerasimovskaya EV. : Pi3k, rho, and rock play a key role in hypoxia-induced atp release and atp-stimulated angiogenic responses in pulmonary artery vasa vasorum endothelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009;297:L954–964.
- 55 Sanjay Misra, Alex A. Fu, Khamal D. Misra, James F. Glockner and Debabrata Mukhopadhyay . : Evolution of shear stress, protein expression, and vessel area in an animal model of arterial dilatation in hemodialysis grafts. *J Vasc Interv Radiol.* 2010 Jan; 21(1): 108–115.
- 56 Bassiouny HS, Song RH, Hong XF, et al.: Flow regulation of 72-kDcollagenase IV (MMP-2) after experimental arterial injury. *Circulation.*1998;98:157–163.
- 57 Chung AW, Au Yeung K, Sandor GG, Judge DP, Dietz HC, van Breemen C.:Loss of elastic fiber integrity and reduction of vascular smooth muscle contraction resulting fromtheupregulated activities of matrix metalloproteinase -2 and -9 in the thoracic aortic aneurysm in Marfan syndrome.*Circ Res.* 2007 Aug 31;101(5):512-22. Epub 2007 Jul 19.
- 58 Joseph D. Raffetto and Raouf A. Khalil .: Matrix Metalloproteinases and their Inhibitors in VascularRemodeling and Vascular Disease.*Biochem Pharmacol.* 2008 January 15; 75(2): 346–359.
- 59 Mondy JS, Lindner V, Miyashiro JK, et al. : Platelet-derived growth factorligand and receptor expression in response to altered blood flow in vivo.*Circ Res.* 1997;81:320 –327.
- 60 Braunwald’s Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine Eighth Edition, Chapter 56, Diseases of the Aorta, Eric M. Isselbacher p. 1457-1458

-
- 61 Cristoph A.Nienaber, Ibrahim Akin, Holger Eggbrecht, Raiumund Erbel, and Axel Haverich: The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine Second Edition, Chapter 31 Disease of the Aorta and Trauma to the Aorta and the heart, p.1175-1178
- 62 Phinikaridou A , Hua N, Pham T, Hamilton JA : Regions of low endothelial shear stress colocalize with positive vascular remodeling and atherosclerotic plaque disruption: an in vivo magnetic resonance imaging study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Mar 1;6(2):302-10.
- 63 B.L. Langille.: Arterial remodeling: relation to hemodynamics. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 74: 834.841 (1996).
- 64 Harisios B, Pavlos KT, Charles FW: Functional Abnormalities of the Aorta, Newyork, Future Publishing Company, 1996. p. 1-10
- 65 Wheat MW jr, Palmer RF, Bartley TD, Seelman RC.: Treatment of dissectinganeurysms of the aorta without surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1965 Sep;50: 364-73.
- 66 Descantis RW, Doroghazi RM. : Aortic dissection. *N. Eng. J. Med.* 317: 1060, 1987
- 67 Brophy C, Tilson JE and Tilson MD.: Propanolol delays the formation of aneurysm in the male blotchy mause. *J. Surg. Res.* 44: 687, 1988
- 68 Chen C, Rodriguez L, Lethor JR. Levine RA. : Continous wave Doppler echocardiography for noninvasive assesment of left ventricular dp/dt and relaxation time constant from mitral regurgitant spectra in patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994 Mar 15: 23 (4): 970
- 69 Burkhoff D, Mirsky I, Suga H.: Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers.*Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 Aug;289(2):H501-12.

-
- 70 Jeng-Jiann Chiu and Shu Chien. : Effects of Disturbed Flow on Vascular Endothelium: Pathophysiological Basis and Clinical Perspectives. *Physiol Rev.* 2011 Jan; 91(1): 10.1152/physrev.00047.2009.
- 71 Nienaber CA, Fattori R, Lund G et al.: Nonsurgical reconstruction of torasic aortic dissection by stent-graft placement. *N Engl J med.* 1999;340: 1539-45, Nienaber CA, Zanetti S, Barbeire B, et al Investigation of stent graft
- 72 Patel HJ, Deeb M. : Ascending and arch aorta: pathology, natural history, and treatment. *Circulation* 2008;149: 592-9
- 73 Bornstein B: The crosslinking of collagen and elastin and its inhibition in osteoarthritis. *Aö. J. Med* 49: 429, 1970
- 74 Boucek R. et al. : The Marfan syndrome: A deficiency in chemically stable collagen crosslinks *N. Eng. J. Med.* 288: 804, 1982
- 75 Webster MW, Ferrell RF, St. Jean PL et al. : Ultrasound Screening of first degree relatives of patient with abdominal aortic aneurysm. *J. Vasc. Surg.* 13: 9, 1991
- 76 Reilly JM, Brophy CM, Tilson MD.: Characterization of an elastase from aneurysmal aorta which degrades intact aortic elastin. *Ann Vasc Surg.* 1992 Nov;6 (6): 499-502.
- 77 Duellman T, Warren CL, Peissig P, Wynn M, Yang J.: Matrix metalloproteinase-9 genotype as a potential genetic marker for abdominal aortic aneurysm. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012 Oct 1;5(5):529-37.
- 78 Wilson WR, Anderton M, Schwalbe EC, Jones JL, Furness PN, Bell PR, Thompson MM.: Matrix metalloproteinase-8 and -9 are increased at the site of abdominal aortic aneurysm rupture. *Circulation.* 2006 Jan 24;113(3):438-45.
- 79 Ellis RP, Cooley DA. and deBakey ME. : Clinical considerations and

-
- surgical treatment of annuloaortic ectasia. *J. Thorac. Cardiovasc. Sur.* 42: 363, 1961
- 80 Anidjar S, Dobrin PB, Eichorst M, Graham GP, Chejfec G.: Correlation of inflammatory infiltrate with the enlargement of experimental aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 1992 Aug;16(2):139-47.
- 81 Newman KM , Jean-Claude J, Li H, Ramey WG, Tilson MD.: Cytokines that activate proteolysis are increased in abdominal aortic aneurysms. *Circulation.* 1994 Nov;90(5 Pt 2):II224-7.
- 82 Darrell Wu,Ying H. Shen, Ludivine Russell, Joseph S. Coselli and Scott A. LeMaire. Molecular Mechanisms of Thoracic Aortic Dissection. *J Surg Res.* 2013 Oct; 184(2): 907–924.
- 83 IH Bellayr, X Mu, and Y Li: Biochemical insights into the role of matrix metalloproteinases in regeneration: challenges and recent developments. *Future Med Chem.* 2009 Sep 1; 1(6): 1095–1111.
- 84 Amin M, Pushpakumar S, Muradashvili N, Kundu S,Tyagi SC, Sen U.: Regulation and involvement of matrix metalloproteinases in vascular diseases.*Front Biosci (Landmark Ed).* 2016 Jan 1;21:89-118.
- 85 Newby AC.: Metalloproteinases promote plaque rupture and myocardial infarction: A persuasive concept waiting for clinical translation.*Matrix Biol.* 2015 May-Jul;44-46:157-66
- 86 Matrix Metalloproteinase-8 and -9 are increased at the site of abdominal aortic aneurysm ruptureç *Circulation* 113: 438-445, 2006
- 87 Sethi CS, Bailey TA, Luthert PJ, Chong NHV. : Matrix metalloproteinase biology applied to vitreoretinal disorders. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:654-64.
- 88 Nagase H, Fields GB.: Human matrix metalloproteinase specificity studies

-
- using collagen sequence-based synthetic peptides. *Biopolymers (Peptid science)* 1996; vol. 40,399-416.
- 89 Evans JD, Ghaneh P, Kawesha A, Neoptolemos JP.: Role of Matrix Metalloproteinases and their inhibitors in pancreatic cancer. *Digestion*. 1997; 58:520-8.
- 90 Rabkin SW. : Differential expression of MMP-2, MMP-9 and TIMP proteins in thoracic aortic aneurysm - comparison with and without bicuspid aortic valve: a meta-analysis. *Vasa*. 2014 Nov;43(6):433-42.
- 91 Ikonomidis JS, Jones JA, Barbour JR, Stroud RE, Clark LL, Kaplan BS, Zeeshan A, Bavaria JE, Gorman JH 3rd, Spinale FG, Gorman RC.: Expression of matrix metalloproteinases and endogenous inhibitors within ascending aortic aneurysms of patients with Marfan syndrome. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1 Suppl):I365-70.
- 92 Nakamura E, Akashi H, Hiromatsu S, Tanaka A, Onitsuka S, Aoyagi S. : Azelnidipine decreases plasma matrix metalloproteinase-9 levels after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Kurume Med J*. 2009;56(1-2):25-32.
- 93 Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res*. 2002;90:251–62.
- 94 Visse R, Nagase H.: Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003;92:827-39.
- 95 Murphy G.: The regulation of connective tissue Metalloproteinases by natural inhibitors. *Progress in inflammation Research and Therapy* 1991.
- 96 Sassani SG, Tsangaris S, Sokolis DP.: Layer- and region-specific material

-
- characterization of ascending thoracic aortic aneurysms by microstructure-based models. *J Biomech.* 2015 Nov 5;48(14):3757-65.
- 97 Morris DR, et al. The association of genetic variants of matrix metalloproteinases with abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2013;0:1–8.
- 98 Dai X, Shen J, Annam NP, Jiang H, Levi E, Schworer CM, Tromp G, Arora A, Higgins M, Wang XF, Yang M, Li HJ, Zhang K, Kuivaniemi H, Li L: SMAD3 deficiency promotes vessel wall remodeling, collagen fiber reorganization and leukocyte infiltration in an inflammatory abdominal aortic aneurysm mouse model. *Sci Rep.* 2015 May 18;5:10180.
- 99 Tonar Z, Tomášek P, Loskot P, Janáček J, Králíčková M, Witter K.: Vasa vasorum in the tunica media and tunica adventitia of the porcine aorta. *Ann Anat.* 2016 Feb 1. pii: S0940-9602
- 100 Crowther M, Goodall S, Jones JL, Bell PR, Thompson MM.: Increased matrix metalloproteinase expression in vascular smooth muscle cells cultured from abdominal aorticaneurysms. *J Vasc Surg.* 2000 Sep;32(3):575-83.
- 101 Gorav Ailawadi, MDa, Jonathan L Eliason, MDa, Current concepts in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. *Journal of Vascular Surgery* Volume 38, Issue 3, September 2003, Pages 584–588
- 102 Yaxin Lu; Richmond Jeremy; Murat Kekic, et al.: Circulating Matrix Metalloproteinase Levels Correlate with Severity in Marfan Syndrome. *Circulation.* 2012; 126: A13733
- 103 Watanabe T, Sato A, Sawai T, Uzuki M, Goto H, Yamashita H, Akamatsu D, Sato H, Shimizu T, Miyama N, Nakano Y, Satomi S.: The elevated level of circulating matrix metalloproteinase-9 in patients with abdominal aortic aneurysms decreased to levels equal to those of healthy

-
- controls after an aortic repair. *Ann Vasc Surg.* 2006 May;20(3):317-21.
- 104 William D. McMillan, Natalia A. Tamarina, Maria Cipollone, et al.: The Relationship Between MMP-9 Expression and Aortic Diameter. *Circulation.*1997; 96: 2228-2232
- 105 G. Matthew Longo, Wanfen Xiong, Timothy C. Greiner.: Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms. *J Clin Invest.* 2002;110(5):625–632.
- 106 Peter Danyi, John A. Elefteriades, Ion S. Jovin: Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine, Medical Therapy of Thoracic Aortic Aneurysms. Are We There Yet? *Circulation.* 2011; 124: 1469-1476
- 107 Rossi-Foulkes R, Roman MJ, Rosen SE, Kramer-Fox R, Ehlers KH, O'Loughlin JE, et al. Phenotypic features and impact of beta-blocker or calcium antagonist therapy on aortic lumen size in the Marfan's syndrome. *Am J Cardiol.*1999;83:1364–8.
- 108 Ladouceur M, Fermanian C, Lupoglazoff JM, Edouard T, Dulac Y, Acar P, et al. Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with Marfan's syndrome. *Am J Cardiol.* 2007;99:406–9.
- 109 Xiao HB¹, Brecker SJ, Gibson DG.: Effects of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J.* 1992 Oct;68(4):403-7.
- 110 Bogaard MD¹, Houthuizen P, Bracke FA, Doevendans PA, Prinzen FW, Meine M, van Gelder BM. Baseline left ventricular dP/dtmax rather than the acute improvement in dP/dtmax predicts clinical outcome in patients with cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail.* 2011 Oct;13(10):1126-32.
- 111 D. Michael Farmer, NA. Mark Estes, III, Mark S Link.: New Concepts in Pacemaker Syndrome *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2004 Oct-Dec; 4(4):

195–200.

- 115 Pichamuthu JE, Phillippi JA, Cleary DA, Chew DW, Hempel J, Vorp DA, Gleason TG.: Differential tensile strength and collagen composition in ascending aortic aneurysms by aortic valve phenotype. *Ann Thorac Surg.* 2013 Dec;96(6):2147-54.
- 116 Vallabhaneni SR, Gilling-Smith GL, How TV, Carter SD, Brennan JA, Harris PL.: Heterogeneity of tensile strength and matrix metalloproteinase activity in the wall of abdominal aortic aneurysms. *J Endovasc Ther.* 2004 Aug;11(4):494-502.
- 117 Azadani AN, Chitsaz S, Mannion A, Mookhoek A, Wisneski A, Guccione JM, Hope MD, Ge L, Tseng EE.: Biomechanical properties of human ascending thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg.* 2013 Jul;96(1):50-8.