

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KORONER ARTER HASTALIĞINDA
PSEUDOXANTHOMA ELASTİCUMUN
RİSK FAKTÖRÜ OLARAK YERİ VE ÖNEMİ

TEZ YÖNETİCİSİ
DOÇ.DR. CAN BOĞA
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Dr. Hüseyin GÜNEYİSİ
(UZMANLIK TEZİ)

GAZİANTEP - 1995

| | <u>sayfa</u> |
|---|--------------|
| 1. İÇİNDEKİLER | 2 |
| 2. TABLO VE RESİM LİSTESİ | 3 |
| 3. TEŞEKKÜR YAZISI | 4 |
| 4. KISALTMALAR | 5 |
| 5. METİN | |
| a) GİRİŞ VE AMAÇ | 6 |
| b) GENEL BİLGİLER | 8 |
| c) GEREÇ VE YÖNTEM | 22 |
| d) BULGULAR | 26 |
| e) TARTIŞMA | 34 |
| f) SONUÇLAR | 39 |
| 5. TÜRKÇE ÖZET | 40 |
| 6. YABANCI DİLDE (İNGİLİZCE) ÖZET | 41 |
| 7. KAYNAKLAR | 42 |

TABLO ve RESİM LİSTESİ

| | <u>Sayfa</u> |
|-----------|---|
| Tablo 1. | Koroner arter hastalıkları için risk faktörleri 9 |
| Tablo 2. | Hereditör bağ ve destek dokusu hastalıklarının major kardiovasküler sistem tutulumu bulguları 10 |
| Tablo 3. | Erken arterioskleroz gelişimi görülen hastalıklar 11 |
| Tablo 4. | PXE ile ilgili genler 13 |
| Tablo 5. | Hereditör bağ ve destek dokusu hastalıklarındaki mendel kalıtım numaraları 13 |
| Tablo 6. | PXE de kardiovasküler sistem bulguları 20 |
| Tablo 7. | Çalışmaya alınan erkek olguların özellikleri 26 |
| Tablo 8. | Kadın olguların özellikleri 28 |
| Tablo 9. | Kardiovasküler sisteme ait yakınmalar ve bulgular 29 |
| Tablo 10. | Olgularda elektrokardiografik özellikler 30 |
| Tablo 11. | Olguların ortalama biyokimyasal, hormonal ve serolojik değerleri 31 |
| Tablo 12. | Olguların ekokardiografik özellikleri 32 |
| Tablo 13. | Olguların klinik özellikleri 33 |
| Resim 1. | PXE li bir olgunun cilt biyopsi materyalinin görünümü 14 |
| Resim 2. | PXE li bir olguda boyunda karakteristik cilt lezyonlarının görünümü 16 |
| Resim 3. | PXE li bir olguda koltuk altındaki cilt bulgularının görünümü 17 |
| Resim 4. | PXE li bir olguda angiooid streak görünümü 18 |

TEŞEKKÜR

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tez çalışmam sırasında katkılarını esirgemeyen, yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm başta, tez yöneticim değerli hocam sayın Doç.Dr. Can BOĞA, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kardiyoloji ve Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç.Dr. Mustafa DEMİRTAŐ, Doç.Dr. Canan ERSÖZ olmak üzere, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kardiyoloji ve Patoloji Anabilim Dallarındaki emeği geçen tüm hocalarım ve değerli çalışma arkadaşlarıma en içten saygı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Hüseyin GÜNEYİŐİ

KISALTMALAR

| | |
|----------------|--------------------------------------|
| PXE | : Pseudoxanthoma elasticum |
| KVS | : Kardiovasküler sistem |
| HDL | : Yüksek dansiteli lipoproteinler |
| LDL | : Düşük dansiteli lipoproteinler |
| VLDL | : Çok düşük dansiteli lipoproteinler |
| KKY | : Konjestif kalp yetmezliği |
| HE | : Hemotoxylin eosin |
| ELN | : Elastin |
| FIB-1 | : Fibrillin 15 |
| FIB-2 | : Fibrillin 5 |
| FIB-3 | : Fibrillin 17 |
| LOX | : Lysyloxidase |
| T ₃ | : Triiodotironin |
| T ₄ | : Tetraiodotironin |
| ANA | : Antinükleerantikor |
| VKİ | : Vücut kitle indeksi |
| CPK | : Kreatin fosfokinaz |
| LDH | : Laktik dehidrogenaz |
| AST(SGOT) | : Aspartat aminotransferaz |
| RIA | : Radioimmunoassey |
| A-V blok | : Atrio-Ventriküler blok |
| SAB | : Sol atrial boyut |
| İVS | : İnterventriküler septum |
| ADK | : Arka duvar kalınlığı |
| SVÇ | : Sol ventrikül çapı |
| AoCa | : Aorta kalsifikasyonu |
| AoB | : Aorta boyutu |
| SCa | : Septum kalsifikasyonu |
| MVP | : Mitral valv prolapsusu |
| EF | : Ejeksiyon fraksiyonu |
| SKB | : Sistolik kan basıncı |
| DKB | : Diastolik kan basıncı |
| OKB | : Ortalama kan basıncı |
| EKG | : Elektrokardiografi |
| EKO | : Ekokardiografi |

GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda yapılan istatistiksel çalışmalarda ölüm sebepleri arasında halen ilk sırada yer alan ve ölümlerin %50 den fazlasına yol açarak karşımıza çıkan hastalık grubu kardiovasküler sistem (KVS) hastalıklarıdır.

Bu grub hastalıklardan olan koroner arter hastalıkları, iletim kusurları ve arteriyel hipertansiyonun ortaya çıkışında en çok suçlanan faktör arteriosklerozdur. Arteriosklerozla ilgili etyolojik çalışmalarda cins (erkek), yaş ve genetik gibi düzeltilemeyen faktörler yanında diabetes mellitus, sigara, fiziksel aktivite azlığı gibi düzeltilebilen faktörler risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Arteriosklerozun kontrol altına alınabilmesi için altta yatan düzeltilebilen ve düzeltilemeyen risk faktörlerinin bilinmesi gereklidir. Ancak non-spesifik elektrokardiografik değişiklikler, iletim kusurları, genç yaşlarda ortaya çıkan koroner arter hastalığı ve sebebi anlaşılamayan kalp rahatsızlıkları ile kliniğimize başvuran bir grub olguda bu risk faktörlerinden hiç birinin bulunamaması, çok nadir rastlanan diğer etyolojik faktörlerinde aranması ve gözden kaçırılmaması gereğini gündeme getirmektedir.

Bahsedilen risk faktörleri arasında yer almamakla birlikte herediter bağ ve destek dokusu hastalıkları bunlardan biridir. Özellikle pseudoxanthoma elasticum (PXE)un koroner arter hastalığı, iletim kusurları, arteriyel hipertansiyon gibi KVS hastalıklarının etyolojisinde nadiren de olsa yer aldığı rapor edilmiştir. Herediter bağ ve destek dokusu hastalıklarında major KVS tutulumu bulguları: Marfan sendromunda aortik dilatasyon, aorta ve mitral kapak yetmezliği, Ehlers-Danlos sendromunda arteriyel dilatasyon ve rüptürü, mitral regurgitasyon osteogenesis imperfectada aorta yetersizliği, cutix laxada pulmoner stenoz, **PXE deki major KVS tutulumu bulguları ise, koroner ve periferik arter hastalığı olarak bildirilmektedir.**

PXE elastik dokunun nadir görülen herediter bir hastalığı olup klinik olarak kendisini deri, göz KVS tutulumu ile göstermektedir. KVS tutulumu bulguları ise; koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalıklar, renovasküler hipertansiyon, restriktif kardiomyopati, konjestif kalp yetersizliği, mitral kapak prolapsusu, mitral darlığı şeklinde olgu raporları halinde sunulmaktadır. **Ancak KVS hastalıkları**

yakınmaları ile başvuran olgularda risk faktörü olarak araştırılmış literatür bilgileri son derece kısıtlı ve yetersizdir.

Bu çalışmada koroner arter hastalığı tanısı ile takip edilen olgularda düzeltilebilen ve düzeltilemeyen risk faktörlerinin hiç birini taşımayanlarda muhtemel bir risk faktörü olarak PXE'nin sıklığının araştırılması ve tartışılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Genel olarak morbidite ve mortalitenin önde gelen sebepleri arasında yer alması nedeniyle KVS hastalıkları ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar her an gündemdeki yerini korumaktadır (1).

KVS hastalıklarının oluşmasına yol açan sebepler ve risk faktörleri ile bunların önlenmesine yönelik koruyucu veya tedavi edici yöntemler konusunda birçok araştırma yapılmaktadır.

Koroner arter hastalığı, iletim kusurları, arteriyel hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği gibi KVS hastalıklarındaki genel risk faktörleri konusunda yapılan çalışmalarda bazı risk faktörlerinin özellikle kan yağları, arteriyel kan basıncı ve sigara kullanımının koroner arterioskleroz ve koroner kalp hastalığı gelişimi ile ilgili olduğu bir çok ileriye dönük çalışmayla kanıtlanmıştır (2,3,4).

Cins (erkek), ırk, genetik faktörler, yaş gibi düzeltilemeyen risk faktörlerinin yanısıra sigara, beslenme alışkanlıkları yüksek arteriyel kan basıncı, serum total kolesterol, trigliserid, kan glikoz düzeyi, fiziksel aktivite azlığı, içme sularının sertlik derecesi, alkol kullanımı gibi doğrudan veya bir dereceye kadar kişinin alışkanlıkları ile bağlantılı risk faktörleri de vardır (5,6,7,8). Düzeltilebilir risk faktörlerinden sigara kullanımı, hiperkolesterolemi ve arteriyel hipertansiyon birinci derecede risk faktörlerinin klasik üçlüsü olarak diğerlerinden ayrılmaktadır (2,3,4,5). Fibrinojen artışı, faktör VII aktivitesinde artış, kan viskozitesinde azalma, lipoprotein (a) plazma düzeyi artışı, insülin direnci, obezite (normal kilosunun % 30'undan daha fazla), A tipi kişilik, emosyonel stres ile koroner kalp hastalıkları arasında bağlantı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (6,7,9,10,11,12,13,14).

Risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Değişik risk faktörlerinin etkileşimi ya da bir arada bulunmasıyla, gelecekte hastalığa yakalanma ihtimali çok artmaktadır (5). bu nedenle risk faktörlerinin saptanması ve kontrol edilebilecek olanların kontrol altına alınması, en azından hastalığın ilerlemesinin geciktirilmesi bakımından önemlidir. Yapılan çalışmalarda KVS hastalıklarının etyolojik sebepleri arasında nadiren de olsa herediter bağ ve destek

Tablo 1. Koroner Arter Hastalıkları için Risk Faktörleri

| |
|--|
| <p><u>DÜZELTİLEMEYEN RİSK FAKTÖRLERİ</u></p> <p>Yaşlanma Cins (erkek) Genetik faktörler (aile hikayesi; anne baba veya kardeşlerde 55 yaşından önce koroner arter hastalığı)</p> <p><u>DÜZELTİLEBİLEN RİSK FAKTÖRLERİ</u></p> <p>Arteriyel hipertansiyon Hiperkolesterolemi, düşük HDL kolesterol seviyesi (35 mg/dl den düşük HDL kolesterol) Sigara içme (günde 10 sigaradan fazla) Glikoz intoleransı</p> <p><u>DİĞER FAKTÖRLER</u></p> <p>Obesite (normal kilosunun %30'undan daha fazla) Sedanter Yaşam Oral kontraseptif kullanımı Alkol Fibrinojen artışı Faktör VII aktivitesinde artış Lipoprotein (a) artışı İçme sularının sertlik derecesi A tipi kişilik Emosyonel stres</p> |
|--|

(2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14)

dokusu hastalıklarının da yer aldığı bildirildiğinden konu ilgi çekici olarak bulunmuştur.

Hereditör bağ ve destek dokusu hastalıkları grubunda Marfan sendromu, Ehlers-Danlos sendromu, cutis laxa, osteogenesis imperfecta ve pseudoxanthoma elasticum (PXE) yer almaktadır (7,15,16). Tablo 2'de bu hastalıkların major KVS tutulumu bulguları gösterilmektedir (7,15,16).

Tablo 2. Herediter Bağ ve Destek Dokusu Hastalıklarının Major Kardiovasküler Sistem Tutulumu Bulguları

| Hastalık | Major KVS Tutulumu Bulgusu |
|--------------------------|--|
| Cutis laxa | periferik pulmoner stenoz |
| Ehlers-Danlos sendromu | Arteriyel dilatasyon ve rüptür, mitral yetersizliği |
| Marfan sendromu | Aortik dilatasyon, aorta ve mitral yetersizliği |
| Osteogenesis imperfekta | Aorta yetersizliği |
| Pseudoksantoma elastikum | Koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık |

Bu hastalıklardan PXE erken arterioskleroz gelişimi ile birlikte seyreden hastalıklar grubunda da yer almakta olup (Tablo 3) KVS tutulumuna ait bulguları oldukça önemli klinik problemler olarak karşımıza çıkabilmektedir (7). Bu konudaki çalışmalar PXE ile ilgili olgu raporlarından ibarettir. Ancak KVS ile ilgili yakınmalarla başvuran olgularda risk faktörü olarak kabul edilip aranmamıştır.

PSEUDOXANTHOMA ELASTICUM (PXE)

Grönblond Stranberg sendromu veya Sistemik Elastorrhesis diye de adlandırılan PXE generalize, progressif, herediter bağ ve destek dokusu hastalığıdır. İlk kez 1881 de Rigal tarafından tanımlanmıştır (8,17). Hastalığın PXE olarak adlandırılması, atipik elastik liflerden dolayı 1896 yılında Darier tarafından yapılmıştır (18). Klinik olarak karakteristik cilt lezyonları, göz değişiklikleri ve yaygın damar lezyonları şeklinde bulgular gösteren PXE bu bulgulardaki nisbi artışlara bağlı olarak değişik klinik tablolar çizerek inkomplet formlar halinde karşımıza çıkabilmektedir (8,19,20).

Tablo 3. Erken Arterioskleroz Gelişimi Görülen Hastalıklar

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Diabetes mellitus- Hipertansiyon- Familiyal hiperkolesterolemi- Familiyal kombine (total) hiperlipidemi- Familiyal disbetalipoproteinemi- Hipotiroidizm- Sistemik lupus erytematozus- Werner sendromu- Homosistinuri- Kronik vitamin D intoksikasyonu- Kronik böbrek yetersizliği- İnsulin direnci- Kortizon kullanımı- Pseudoxanthoma elasticum |
|---|

(7)

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, 30 yaşından önce ve başlangıçta genellikle cilt lezyonları daha sıktır (8,21). PXE'nin insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte, yaklaşık olarak 160.000 de 1 olduğu ve kadın erkek oranının 1/1 olduğu kabul edilmektedir (8,18,21,22,23,24,25).

Altman ve arkadaşları (21) 1974 te 70.000 de bir Engelman ve Fliegelman (21) 1978 de 160.000 de bir olduğunu rapor etmişlerdir. Bununla birlikte kadınlarda daha sık görüldüğünü rapor eden araştırmacılar da vardır (26). Temel belirtileri deri göz ve kardiovasküler sisteme ait olan hastalık herhangi bir yaşta görülse de deri belirtileri hayatın birinci veya ikinci dekadlarında ortaya çıkmaktadır (25).

Oluş mekanizması tartışmalı olan hastalıkta esas olarak elastik liflerin tutulduğu ve elastik dokudaki temel bir bozukluğun yanısıra kollagen degenerasyonunu destekleyen araştırmalar da vardır (17,18,22,24,25,27,28,29,30,31, 32). Elastik yapıda veya elastin metabolizmasında bozulmalar olduğu görüşü yaygındır (8,17,18,22,25,28, 29,30,31,33,34,35). Elastaz inhibitörü yetmezliğinin bulunduğu ve bunun elastik lifleri yıkan metabolik bir kusurla sonlandığı düşünülmektedir (17,26).

PXE elastik lifleri primer olarak tuttuğu için patolojinin elastik liflerle ilgili olduğu

düşüncesinden hareketle yapılan moleküler patolojik incelemelerde gen mutasyonlarının hastalığa yol açtığı görüşü ortaya atılmıştır (27,36).

Bağ dokusunun organik temel komponentleri kollagen elastin ve proteoglikanlardır; inorganik komponenti ise hidroksiapatit kristalleridir (27). Organik esas komponentlerden biri olan elastin fibroblastlarca sentez edilmektedir (27). Glisinden zengin (%33) olup, alanin, valin, lösin, izolösin aminoasitlerini bol miktarda ihtiva ederken prolinden fakir olduğu bilinmektedir (27). Tropoelastin denilen madde 72.000 dalton ağırlığında 800 amino asitten oluşmuş α -helix yapısında bir proteindir ve tekrarlayan glisin bölümleri içerir (27). Dokuya göre 4-5 ile 1000 kadar tropoelastin özel bağlarla bir araya gelerek elastini oluşturur (27). Tropoelastinler arasında 4 tane lisin aminoasidinin biraraya gelmesiyle oluşan desmozin adı verilen özel bağlar bulunmaktadır (27). Elastine flexibilitate kazandıran bağların aldol, lizin ve desmozin çapraz köprüleri olduğu ve Cu^{++} a bağlı bir enzim olan liziloksidazın inhibisyonunun bu çapraz köprülerin oluşumunu engellediği tesbit edilmiştir (27). Elastik fibrillerin sürekli basınca maruz kalan organların duvarlarında bu basınca karşı koyup organın biçimini esneyerek korumak görevinden sorumlu fibriller olup elastin adı verilen amorf bir madde ve bu maddeyle ilişkide yada gömülmüş 10 nm çaplı mikrofilamanlardan oluştuğu elektronmikroskopik çalışmalarda gösterilmiş ve bu mikrofilamanların yapısındaki major komponentinde fibrillin denen sisteinden zengin büyük molekül ağırlıklı (~350 k Da) kalsiyum bağlayan bölgeler içeren ve 3 tipi bulunan polipeptitler olduğu rapor edilmiştir (27). Bu histokimyasal yapılarla ilgili genler üzerinde yapılan çalışmalarda; Elastin'in 7q 11,2, Fibrillin I'in 15q 15-21, Fibrillin II'nin 5q 23,3-31,2, Fibrillin III'ün 17q kromozomlarında bulunduğu ve bu kromozomlarla ilgili mutasyonların PXE a neden olduğu düşünülmektedir ve araştırmalar devam etmektedir (27). Tablo 4 de PXE ile ilgili genler gösterilmektedir.

Tablo 4. PXE ile İlgili Genler

| Gen | Sembol | Lokusu |
|--------------|--------|--------------|
| Elastin | ELN | 7q 11,2 |
| Fibrillin 15 | FIB-1 | 15q 15-21 |
| Fibrillin 5 | FIB-2 | 5q 23,3-31,2 |
| Fibrillin 17 | FIB-3 | 17q |
| Lysyloxidase | LOX | 5q 23-31 |

(27)

Hereditör konnektif doku hastalıklarındaki mendelian katılım numaraları ise Tablo 5'te gösterilmiştir.

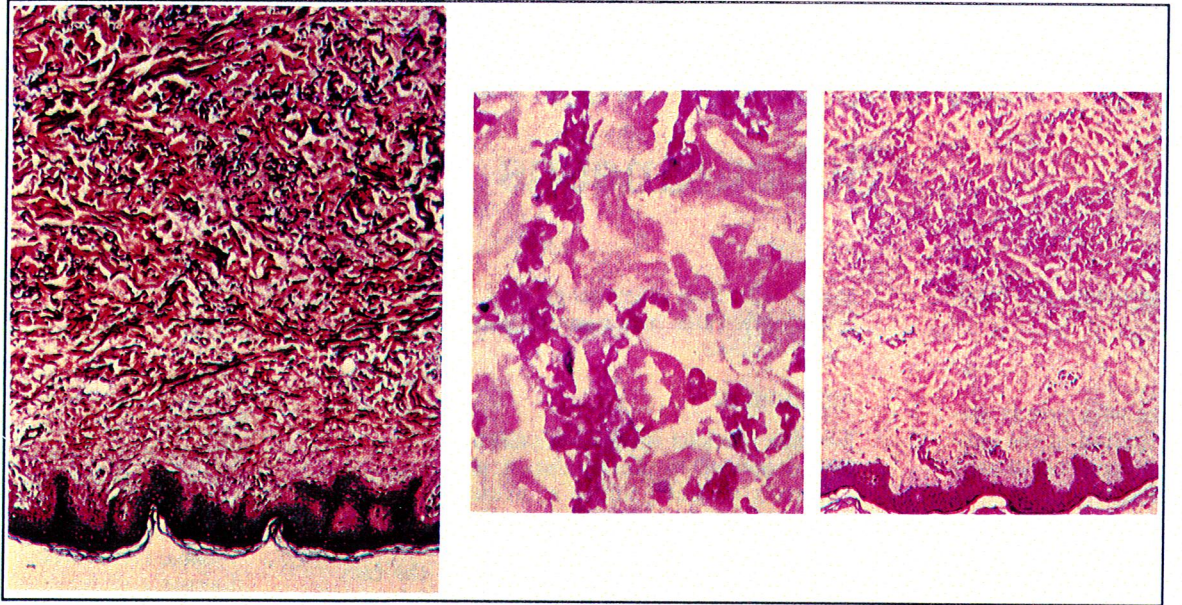
PXE daki en çarpıcı bulgulardan biri olan elastik yapıdaki kalsifikasyon ise fibrillinlerin epidermal büyüme faktörü benzeri protein yapıları içindeki bir çok kalsiyum bağlayan bölgelerin oldukça güçlü kalsiyum bağlama kapasitesine bağlanmaktadır (27).

Tablo 5. Hereditör Bağ ve Destek Dokusu Hastalıklarındaki Mendel Katılım Numaraları

| Hastalık | Mendel Kalıtım Nosu |
|--------------------------|---------------------|
| Pseudoksantoma elastikum | 177850 |
| Cutis Laxa | 219100 |
| | 123700 |
| Ehlers-Danlos I | 130000 |
| Sendromu II | 130010 |
| | 130020 |
| | 130050 |
| | 225400 |
| | 130080 |
| | 225310 |
| Osteogenesis I | 166200 |
| Imperfecta II | 166210 |
| | 259420 |
| | 166220 |
| Marfan Sendromu | 154700 |

(15)

PXE da elastik dokuda yaygın bazofilik degenerasyon mevcut olup dermisteki elastik liflerde baştan başa fragmentasyon, irregüler kümeleşme ve granüllerin oluşumu atılmış yün "raveled wool" manzarası şeklinde görülmektedir (16). Dejenere doku etrafında dev hücreler dikkati çekmekte şiddetli dejenerasyonlarda dev hücreli tüberküloid değişiklikler görülebilmektedir (26). Karakteristik olarak fragmente elastik liflerin kalsiyum içermesi rutin hematoxylin eosin (HE) boyası ve kalsiyum spesifik boyalarla gösterilirken, elektron mikroskopik çalışmalarda; etkilenmiş sahalarda kalsiyum hidroksiapatit kristalleri olduğu tesbit edilmiş, ayrıca aynı bölgelerde başta hyaluronic asit olmak üzere mukopolisakkaritlerin arttığı tesbit edilmiştir (8-37). Belirtilen patolojilerin vasküler yapıların media ve intimasında perikard ve endokarda gözün bruch membranında da olduğu bildirilmiştir (8,18,19,21,22,23,24, 25,26,27,30,38,39). Resim 1 de PXE'li bir olgunun cilt biyopsi materyalinin görünümü gösterilmektedir.



Resim 1. PXE li bir olgunun cilt biyopsi materyalinin görünümü (Arch Dermatol 124, 1559-64, 1988)

Hereditör bir hastalık olan PXE nin 2 tip otozomal dominant 2 tip otozomal resesif şekli olduğu bildirilmiştir (8,16,18,19,21,22,23,24,28,38,40). Tip I dominant form

en şiddetli klinik seyir gösteren, deri vasküler ve göz tutulumu ile karakterize olmaktadır (8,18,21,23,28). Tip II dominant formu ise tip I den 4 kez fazla görülmektedir. Fokal cilt lezyonları, çekince sünebilen deri, hipermotil eklemler, yüksek damak, %40 oranında mavi sklera ile karakterize olup eklem ve deri bulgularıyla Ehlers-Danlos sendromuna benzemektedir. Vasküler tutulumu ise daha azdır (8,16,18,21,28,41). Resesif tip I ise dominant tip I'e benzemekte, orta şiddette vasküler değişiklikler ve lokalize degeneratif retinopati ile kendini göstermektedir (8,18,21,28). Resesif tip II ise generalize cilt değişiklikleri ihtiva ederken vasküler ve göz manifestasyonlarını nadiren içermekle karakterize ve en az görülen tiptir (8,18,21,28). Bu herediter formlara ilaveten şiddetli cilt bulguları ihtiva eden fakat göz tutulumu, vasküler tutulum ve aile hikayesi olmayan olgular ile dış travmalardan sonra ortaya çıkabilen lezyonlarla gelen olgular da bildirilmiştir (8,42). Elastik liflerin transepidermal eliminasyonu ile karakterize bir hastalık olan perforan PXE de bulgular en sık göbek çevresinde (%89) olmak üzere boyun, koltuk altı, üst kol, göğüs, kasık ve sırtta lokalizedir (16,42,43,44). Göbek çevresinde sınırları belirgin, yumuşak, kahverengi ve belirgin olarak birarada toplanmış hiperkeratotik papüller verüköz plakları oluşturarak tipik klinik görünümü meydana getirmektedir (42,45). Perforan PXE de arteriyel hipertansiyon, klidikasyon intermittens, pulsasyon azalması anjina pektoris gibi vasküler hastalıklar ve anjioid streak görülebilmekte ve bu özelliği ile otozomal dominant tip I PXE ye benzemektedir (42).

Cilt bulguları : Hastalığın major komponentlerinden olan cilt bulguları nisbeten küçük 1-3 mm boyutunda sarımsı ksantomaya benzer papüller olup pürtüklü saha görünümünü vermekte ve bu yolunmuş tavuk derisi "plucked chicken skin", görünümüne benzetilmektedir (8,15,18,19,22,24,25,30,38,42). Pürtüklü, buruşuk ve gevşek deri görünümünü portakal kabuğunda benzetilmektedir (26,42). Primer lezyonlar birbirleriyle birleşmeye meyilli olup geniş plaklar oluşturarak derinin sert görünümlü bir hal almasına neden olabilmekte ve bahsedilen bütün bu deri lezyonları daha çok yüz, boyun, koltuk altı kıvrımı, karın alt kısmı ve uyluk kısımlarını tutmakta, sıklıkla fleksural yüzeylerde yerleşmektedir (8,18,19,21,22,25, 29,30,42). Nazolabial kıvrım ve

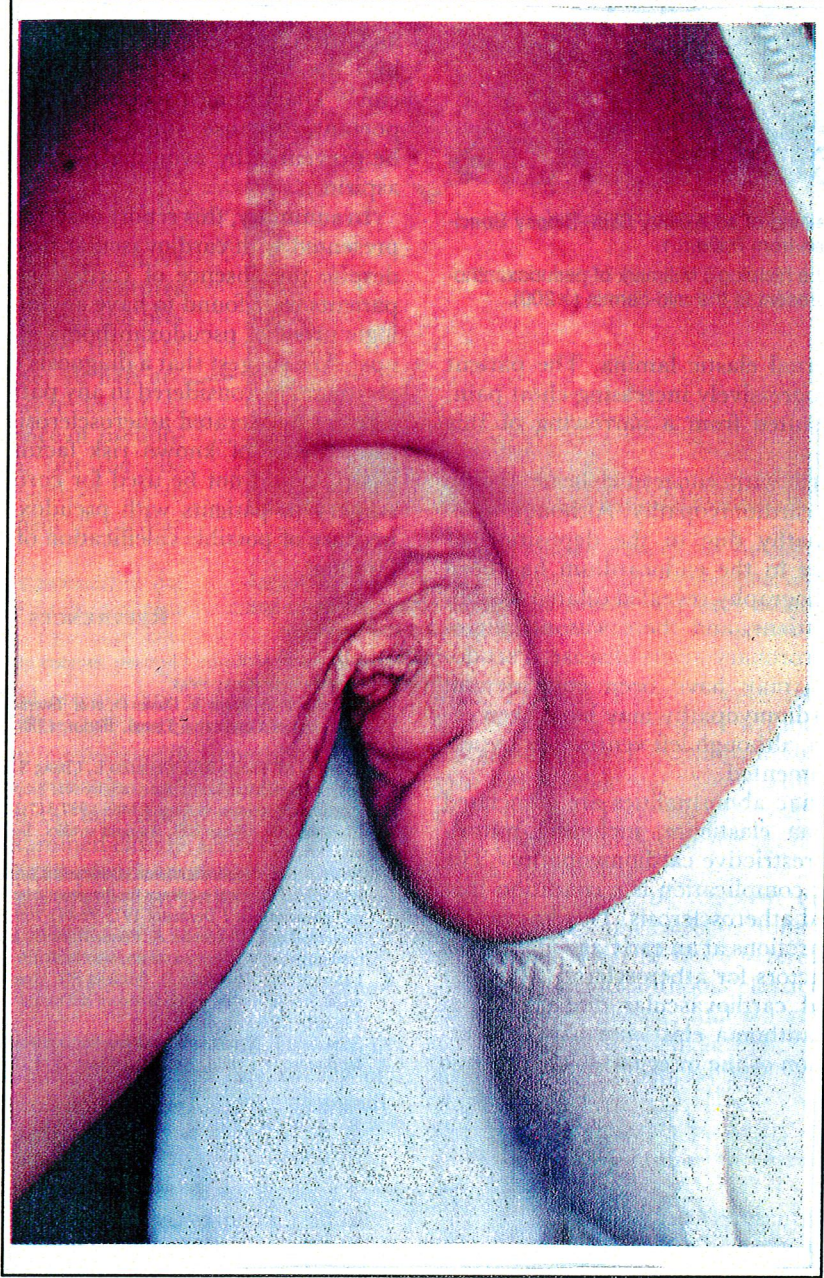
çene kıvrımı göze çarpacak şekilde ve önemli derecede belirginleşmiş olabilir (8). Karakteristik, abartılı nazolabial katlanmalar av köpeğinin yüzünü hatırlatmaktadır (16). Yumuşak damak, dudak iç kısmı, rektum, vagina gibi mukoz membranlar tutulmuş olabilir (16,18,22,26,30). Karın cildi gebelikten sonra gözlenen linea albicante benzer görünüm alabilir (16). Büklüm yerlerinde ortaya çıkan sarkmalar olabilir (8,26,46). Ender olarak deride kronik granümatöz değişiklikler, bazan kalsifikasyon görülebilir (26,47,48). Bahsedilen bu lezyonların başlangıç yaşları ise değişik olabilmektedir (26). Cilt bulguları ile ilgili bazı görünümler Resim 2 ve 3 te gösterilmektedir.



Resim 2. Boyunda karakteristik sarımsı ksantomaya benzer papüllerle oluşmuş yolunmuş tavuk derisi görünümü (Burton JL. Student notes essentials of dermatology 3rd ed Churchill Livingstone company, Edinburgh,1990,pp.90)

PXE de cilt bulguları olmaksızın göz, KVS tutulumu yada bunların değişik varyasyonları şeklinde inkomplet olarak seyreden olgular literatürde rapor edilmektedir (8,16,23,26,49).

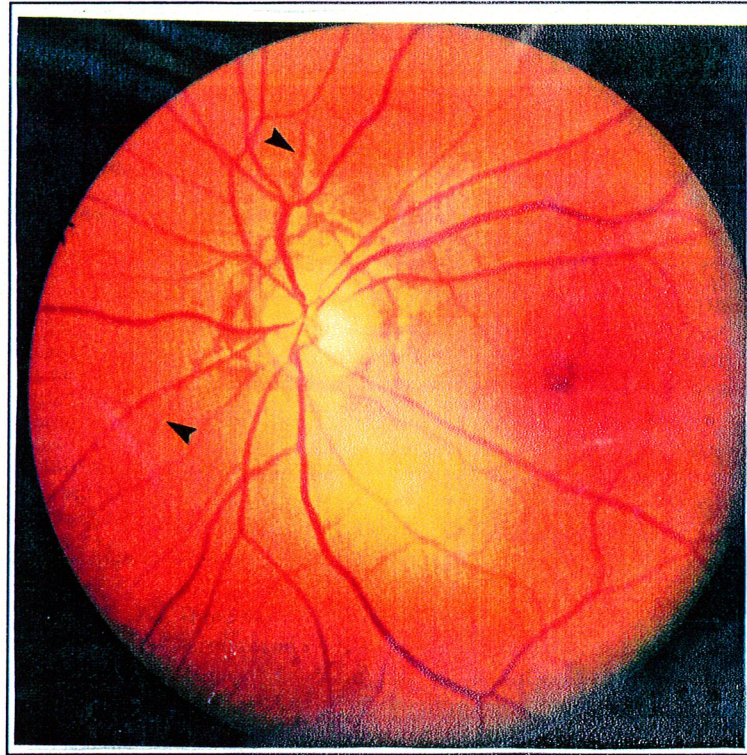
Göz bulguları : PXE nin tipik göz belirtisi anjioid streaktır (8,15,16,19,21,24,



Resim 3. Koltuk altında göze çarpacak şekilde ve önemli derecede belirginleşmiş katlanmalar görülmektedir. (Lebwohl M. M.D. Mount Sinai Medical Center New York NY 10029, 1993)

26,38,39,50,51,52). Anjioid streak fundusta damarlardan biraz geniş kahverengimsi gri çizgiler şeklinde, optik diskten ışınal şekilde uzanan bilateral simetrik oluşumlar olup bruch membranının elastik tabakasındaki zayıflamalar ve parçalanmalar sonucu oluşmaktadır (19,38,39,53,54,55,56,57,58,59). Anjioid streak genellikle deri

lezyonlarından daha geç oluşmakta sıklıkla 3.-4. dekadlarda meydana gelmektedir (8). Ancak hiç bir cilt bulgusu olmamasına rağmen anjioid streak görülen vakalar da vardır (8,16,23,40). Anjioid streak PXE için oldukça önemli bir bulgu olmasına rağmen özgül bir bulgu olmayıp başlıca Paget hastalığı ve orak hücreli anemi olmak üzere akromegali, diabetes mellitus, abetalipoproteinemi, nörofibromatozis, hiperkalsinozis, hiperfosfatemi, senil elastozis Ehlers-Danlos sendromu, Sturge-Weber sendromu, tuberosklerozis, kurşun zehirlenmesi, idiopatik trombositopenik purpura ve hipofiz bezi bozukluklarında da görülebilmektedir (8,19,21,22,38,53,55,60,61,62,63). Resim 4 te anjioid streak görünümünü gösterilmektedir.



Resim 4. PXE'li bir olguda anjioid streak görünümü (Lebwohl M. Halperin J. Phelps RG: den N.Eng J.Med. 329(17) pp.1238, 1993).

PXE de anjioid streakten ayrı olarak retinal hemorajiler, korioretinal skarlar, korioretinit, retinal pigment proliferasyonu, görme kaybı gibi göz bulguları da bildirilmiştir (8,16,21,22,25,38,39). Bu bulguların bazan anjioid streakten önce

görüldüğü belirtilmiştir (18). Literatürde aniden ortaya çıkan tek taraflı görme kaybı ile başvuran PXE'li olgular bildirilmiştir (39,59,64).

PXE'DE KARDİOVASKÜLER SİSTEM BULGULARI

Elastik dokudaki değişiklikler kan damarlarının intima ve mediasında, endokard ve perikartta da görülebilir (18,19,21,22,23,25,26,27,30,38,39,65). Media tabakasında kalsifikasyon olabilir (16,19,22,23,26). Arterlerin tutulmasına ait belirtiler genellikle erişkin yaşlarda ortaya çıkar (26). Hastalığın KVS bulguları; periferik damar hastalığı, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, renovasküler hipertansiyon, restriktif kardiyomyopati, mitral kapak prolapsusu ve mitral darlığı olarak sayılabilir (7,8,15,16,21,22,23,24,26,41,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76, 77,78, 79,80,81,82). Bu konuda çeşitli araştırmalar ve klinik çalışmalar mevcut olup; Mendelson ve arkadaşları (23) tarafından yapılan nekropsi çalışmalarında müküler arterler ve endokarddaki elastik liflerde düzensizlik, parçalanma kümeleşme ve kalsifikasyon tesbit edilmiştir. PXE'de vasküler tutulum sonucunda intermittens claudicatio, kol ve bacaklar da kollarda daha fazla olmak üzere nabazanın zayıf alınması veya kaybı, çabuk yorulma, serebrovasküler anormallikler, beslenme bozukluğuna bağlı böbrek yetersizliği, değişik organlarda gözlenen kanamalar (mide, barsak kanamaları, suboraknoid kanama, retina böbrek, uterus, mesane, burun ve eklem içi kanamalar) gözlenebilmektedir (19,25,30, 38,39,83,84,85). Cunningham ve arkadaşları (21) rekurrent gastrointestinal kanamanın %14 olguda olduğunu bildirmişlerdir. Prick ve arkadaşları (22) tarafından yapılan otopsi çalışmalarında bildirilen viseral damarsal değişiklikler; aortada elastikiyet kaybı ve intima tabakasında kalınlaşma, jejunum ileum ve kolon damarlarında bükülme, kıvrılma, kalınlaşma, lümende daralma şeklindedir. Müküler ve koroner arterlerdeki histolojik değişiklikler internal ve bazen de elastik tabakadaki parçalanmalar ve kalsifikasyonla başlamakta bunu yaygın ve yoğun intimal noktalanma şeklinde medial kalsifikasyon takip etmektedir (22). Bu durum Monckeberg arteriosklerozundaki morfolojik değişikliklerden ayırt edilememektedir çünkü bu histopatolojik değişiklikler hızlı ilerleyen arterioskleroz ve klinik komplikasyonları ile PXE'de de görülmektedir

(22). X-Ray çalışmalarında ise nadiren de olsa kalsifiye periferik arterlerin görüldüğü bildirilmiştir (22). PXE'deki KVS bulguları Tablo 6 da özetlenmiştir.

Tablo 6. PXE'de Kardiovasküler Sistem Bulguları

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Koroner arter hastalığı<ul style="list-style-type: none">- Anjina pektoris- Miyokard infarktüsü- Kardiak iletim bozuklukları- Ani ölüm- Mitral kapak prolapsusu- Periferik damar hastalıkları<ul style="list-style-type: none">- Pulsasyon zayıflaması veya alınamaması- intermittan kladikasyo- Konjestif kalp yetersizliği- Arteriyel hipertansiyon- Mitral kapak prolapsusu- Mitral darlık- Böbrek yetersizliği (iskemi sonucu)- Serebrovasküler anormallikler- Değişik organlarda görülen kanamalar<ul style="list-style-type: none">- Mide, barsak kanamaları- Subaraknoid kanama- Eklem içi kanama- Burun kanaması- Retina, böbrek, uterus, mesane vb. organlarda kanama |
|---|

(7,8,15,16,17,21,22,23,24,41,65,66,67,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82)

Diğer Bulgular : PXE'de cilt, göz, KVS bulgularına ilave olarak diğer bulgular da mevcut olup: yumuşak doku kalsifikasyonu, opasiteler, pulmoner nodüller Wolff ve arkadaşları (22) tarafından ayrıca Mamtara ve Cope tarafından (22) rapor edilmiştir. Pulmoner bulguların, alveoler küçük kanamalar, küçük kan damarlarındaki dejeneratif değişmeler ve interalveoler septumda hemosiderin birikimi ve kalsifikasyonlar sonucu oluştuğu bildirilmiştir (22). Munyer ve Margilus (22) tarafından internal karotis

arterinde, Kito ve arkadaşları (22) tarafından spinal arterde anevrizma tanımlanmıştır. Mesis ve Budzilovich (39) subaraknoid ve intraserebral kanama, kortikal atrofi, demans ve Korsokoff benzeri bir psikoza PXE'nin nörolojik komplikasyonları olarak rapor etmişler ve bunların hepsini vasküler tutulumla bağlamışlardır. Iqbal ve arkadaşları (86) PXE'de nörolojik komplikasyonlar olarak serebrovasküler yetersizlik, laküner infarkt ve anevrizma, subaraknoid ve intraserebral kanama, psikişik-mental bozukluk ve kortikal atrofi görülebileceğini bildirmektedirler. Literatürde PXE ile birlikte romatoid atrit, otoimmün tiroid hastalığına bağlı hipotiroidi, akut myelositik lösemi ve trombositoz görüldüğü olgu raporları halinde bildirilmiştir (49,52,87,88,89, 90). Ayrıca Crespi ve arkadaşları (91) ile İrani ve arkadaşları (72) böbrekteki damarlarda kalsifikasyon saptadıkları PXE'li olgular bildirmektedirler. Prick ve arkadaşları (92) tendonlarda kalsifikasyon, vertebralarda displazi, uzun kemiklerde fibroosseous metaplazi, karotis arterlerinde kalsifikasyon bulgularının PXE'nin radyolojik işaretleri olduğunu rapor etmişlerdir.

PXE için spesifik diagnostik bir test yoktur (19,22). Fakat deri biyopsilerindeki histopatolojik bulgular karakteristiktir ve tanı koydurucudur (24,38,93). Tipik deri lezyonları olan olgularda lezyondan eksizyon biyopsisi, deri lezyonu bulunmayan ancak anjioid streak tesbit edilmiş yada diğer risk faktörleri olmadığı halde KVS tutulumu bulguları ile kliniğe başvuran olgularda normal görünümlü koltuk altı kıvrımından alınan cilt biyopsilerindeki karakteristik histopatolojik değişmelerle tanı konulabilmektedir (24,38,93).

Bu çalışmada inkomplet formda olabileceği düşünülerek belirgin bir risk faktörü bulunmayan ve KVS yakınmaları ile gelen olgularda cilt, göz muayenesi ve histopatolojik incelemeler ile risk faktörü olarak PXE nin araştırılması planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

HASTALARIN SEÇİMİ

1994 yılı içerisinde Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nin kardioloji ve acil ünitelerine başvuran yaşları 32-53 (ortalama $42,6\pm 5,5$) arasında 27 si erkek toplam 45 olgu üzerinde çalışma yürütülmüştür. Çalışmaya alınan olgular çarpıntı, nefes darlığı, göğüs ağrısı, ayaklarda şişlik, hipertansiyon hikayesi, bayılma çabuk yorulma, öksürük gibi KVS hastalıkları yakınmalarıyla başvuran ve klinikte koroner arter hastalığı tanısı almış ancak herhangi bir risk faktörü saptanamamış olanlar arasından seçilmiştir. Olguların benzer yerleşim bölgelerinden olmasına ve benzer diyet alışkanlıklarına sahip olmalarına özen gösterilmiştir. Olguların özellikleri Tablo 7 ve 8 de gösterilmiştir.

YÖNTEM

Çalışmaya alınan olguların öyküleri alınıp KVS hastalıklarının oluşmasına yolaçan risk faktörleri sorgulandıktan sonra ayrıntılı sistemik muayeneleri yapıldı.

Kişilik Tipleri :

Olgular kişilik tiplerine göre A ve B olarak iki gruba ayrıldı. Saldırgan, aşırı yarışmacı kişilik özellikleri ön planda olan, telaşlı, gergin yapıda, sürekli çalışma gereksinimi duyan, otoriter eğilimli, sorumluluklarını paylaşmaktan hoşlanmayan, depresyona eğilimli ve kendisine ilgisi az olanların A tipi kişilik yapısına, bunun tersi özelliğe sahip olan ihtirassız, rahat, telaşsız kişilerin ise B tipi kişilik yapısına sahip oldukları kabul edildi (94-95).

Vücut Kitle İndeksi :

Olguların vücut kitle indeksi (VKİ) Dünya Sağlık Örgütü'nce tavsiye edildiği şekilde ölçüldü. Ağırlık (kg)/boy (m^2) cinsinden hesaplanarak normal kilosunun %30 undan daha fazla kiloya sahip olanlar çalışmaya alınmadı (96).

Fiziksel Aktivite :

Olguların fiziksel aktivite dereceleri 1-inaktif olanlar, 2-arasıra aktif olanlar 3-hafif derecede aktif olanlar 4- orta derecede aktif olanlar 5- ağır fiziksel aktivite gösterenler ve 6- çok ağır fiziksel aktivite gösterenler olmak üzere toplam 6 kategori üzerinden değerlendirildi (97). Yatak veya sandalye istirahati yapmak zorunda olup temel gereksinimleri için yardıma ihtiyaç duyanlar inaktif kabul edildi. Evde istirahat eden ve temel gereksinimlerini karşılayabilenler arasına aktif kabul edildi. Tam gün olmayan (8 saatten daha az) ve efor gerektirmeyen işlerde çalışabilen ve diğer saatler evde istirahat edenler hafif derecede aktif kabul edildi. Tam gün efor gerektirmeyen yada hafif derecede efor gerektiren işlerde çalışanlar orta derecede aktif, tam gün orta derecede efor gerektiren işlerde çalışanlar ağır, tam gün ağır derecede efor gerektiren işlerde çalışanlar ise çok ağır fiziksel aktivite gösterenler olarak kabul edildi.

Arteriyel Kan Basıncı Ölçümleri :

Erka marka Sfigmomanometre ile 15 dakikalık dinlenme periyodunu takiben yatar pozisyonda ve sağ koldan ölçülerek değerlendirildi (98).

Biyokimyasal, Hormonal ve Serolojik Tetkikler :

Tam kan sayımı ve eritrosit sedimentasyon hızı klasik yöntemler ile, kan üre azotu, açlık kan şekeri, serumda kreatinin total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL kolesterol, aspartat aminotransferaz (AST), kreatinin fosfokinaz (CPK), laktikdehidrogenaz (LDH), sodyum, potasyum, kalsiyum fosfor, hemoglobin A_{1c} değerleri Bechman marka oto analizörün syncron CX5 clinical system tipi ile ticari kit (Bechman instruments inc USA) kullanılarak tesbit edildi (99-100).

Antinükleer antikor (ANA) indirek floresan antikor yöntemiyle Behring marka flugnost ticari isimli ANA kiti kullanılarak kit prosedüründeki tavsiye edilen şekilde tesbit edildi (101).

Serbest triiodotironin ve serbest tetraiodotironin hormonları LKB marka 1275 mini gamma modeli Gamma-Counter cihazında coated tüp yöntemiyle DPC marka T₃ TKT35", T₄ TKT45 isimli kitler ile radioimmunoassey (RIA) yöntemiyle çalışıldı.

Hastaların telekardiografi ve 12 derivasyonlu elektrokardiografileri çekilip en az iki uzman hekim tarafından değerlendirildi.

Ekokardiografik İnceleme:

Bir kardioloji uzmanınca Toshiba SSH 160 A model ekokardiografi cihazı ve 2,5 mHz frekanslı transduser kullanılarak yapıldı. İki boyutlu M-Mode ölçümleri Teicholtz yöntemi ve formülü komputarize edilmiş olan ekokardiografik incelemeyle yapıldı (102,103,104).

Anjiografik inceleme:

6F pigtail kateteri kullanılarak judkins tekniğine göre sağ ve sol koroner anjiografi ve sol ventrikülografik inceleme yapıldı (105),

OLGULARA KORONER ARTER HASTALIĞI TANI VE ÇALIŞMAYA ALMA KRİTERLERİ

i) Göğüs ağrısı nedeniyle acil polikliniğe başvuran ve kliniğe yatırılan, 12 derivasyonlu elektrokardiografisinde akut miyokard infarktüsü paterni bulunan, serum CPK, AST ve LDH değerleri akut miyokard infarktüsü ile uyumlu olan olgular;

ii) Anjinal göğüs ağrısı tanımlayan ve 12 derivasyonlu elektro kardiografisinde eski miyokard infarktüsü paterni taşıyan yada koroner by-pass operasyonu geçirmiş olan olgular;

iii) Anjinal göğüs ağrısı tanımlayan fakat elektrokardiografisinde iskemi ve geçirilmiş miyokard infarktüsü paterni bulunmayan ancak koroner anjiografisinde koroner arter hastalığı patolojisi tesbit edilmiş olan olgular koroner arter hastalığı tanısı aldılar.

iv) Klinik olarak paroksizmal nokturnal dispne, boyun venöz dolgunluk, akciğerde raller, kardiomegali, S₃ galop ritmi venöz basıncın 16 cm H₂O üzerinde olması, hepatojuguler reflü, pretibial ödem, gece öksürüğü, efor dispnesi, hepatomegali, plevral effuzyon, solunum vital kapasitesinde azalma, taşikardi olarak bildirilen Framingham major ve minor kalp yetersizliği kriterleri esas alınarak iki

major veya iki minor, bir major kriter taşıyanlar ilaveten ekokardiografik değerlendirmede ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında olanlarda konjestif kalp yetersizliği olduğu kabul edildi (7,8,15). Bu olgulardan birlikte koroner arter hastalığı olanlar (ilk 3 kritere göre) çalışmaya alındı,

v) 12 derivasyonlu elektrokardiografisinde atrioventriküler tam blok, ikinci derece atrioventriküler blok, semptomatik ventriküler prematüre vuru, supraventriküler taşikardi ve hızlı ventriküler cevablı atrial fibrilasyon tanımlanan olgular iletim kusuru tanısı ile takip edildi, Bu olgulardan ilk 3 kritere göre koroner arter hastalığı olanlar çalışmaya alındılar.

HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Çalışma kapsamındaki olgularımızın PXE yönünden histopatolojik tanısının konulabilmesi için sağ axiller bölge kıvrımı derisinden 4 mm boyutlarında biyopsi örnekleri alınarak 5 cc lik ağzı kapalı şişelerde %10 luk formol solüsyonu içinde -4°C de takibe alındı. Parafin bloklardan elde edilen 4-5 μ kalınlığındaki kesitler hemotoxylin eosin, von-Kossa, von-Gieson elastik von-Gieson boyaları ile boyanarak ışık mikroskobunda iki uzman patolog tarafından değerlendirildi (19,24).

ÇALIŞMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ

Olguların seçimi sırasında sigara içme hikayesi olanlar alkol alma alışkanlığı olanlar, kendisinde kan glikoz düzeyi veya hemoglobin A_{1c} düzeyi yüksekliği yada soygeçmişinde diabetes mellitus hikayesi olanlar, hiperkolesterolemisi yada hipertrigliseridemisi olanlar, serbest triiodotironin (serbest T₃) ve serbest tetraiodotironin (serbest T₄) hormon seviyeleri yüksek olanlar, antinükleerantikör (ANA) pozitifliği olanlar, normal kilosunun %30 undan daha fazla kiloya sahip olanlar çalışma kapsamına alınmamıştır. Cins (erkek) düzeltilemeyen risk faktörleri arasında yer almasına rağmen PXE'nin görülme sıklığının cins farkı gözetmemesi ve hiçbir risk faktörü saptanamayan olgu sayısının azlığı dolayısıyla erkek hastalar çalışma kapsamı dışında tutulmamıştır.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan olguları 27'si erkek toplam 45 hasta oluşturdu. Bunlardan göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran 16'sı erkek toplam 28 hastanın yaşları 33 ile 51 (ort: 43.5 ± 4.6) arasında konjestif kalp yetmezliği semptomları ve göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran 4'ü erkek toplam 7 hastanın yaşlarının 34 ile 53 (ort: 43.1 ± 7.4) arasında olduğu tesbit edildi. Arteriyel hipertansiyon ve göğüs ağrısı şikayetleri ile başvuran 4'ü erkek 5 hastanın yaşları 33 ile 50 (ort: 40.4 ± 6.9), iletim kusurları semptomları ile başvuran 3'ü erkek toplam 5 hastanın yaşları ise 32 ile 47 (ort: 39.6 ± 5.7) arasında bulundu. Çalışmaya alınan erkek ve kadın olgularımızın özellikleri Tablo 7 ve Tablo 8 de gösterilmiştir.

Tablo 7. Çalışmaya Alınan Erkek Olguların Özellikleri

| Olgu No | Yaş | Başvuru Şikayeti | Kişilik Tipi | Fizik Aktivitesi | Aile Öyküsü | İlaç Öyküsü | Tanı |
|---------|-----|---|--------------|------------------|-------------|--|--|
| 1 | 47 | Göğüs ağrısı, koroner by-pass operasyonu öyküsü | A | 2 | + | İsosorbit dinitrate Dipyridamole | Stabil Anjina Pektoris |
| 2 | 41 | Göğüs ağrısı | B | 3 | + | İsosorbit dinitrate Acetylsalicylic acid | Stabil Anjina Pektoris |
| 3 | 32 | Baş ağrısı, Başdönmesi | A | 5 | - | Amitriptyline | Arteriyel Hipertansiyon Supraventriküler Taşikardi |
| 4 | 40 | Nefes darlığı, çarpıntı, çabuk yorulma, göğüs ağrısı | B | 2 | - | Captopril Digoxin Furosemide | KKY, Stabil Anjina pektoris |
| 5 | 45 | Göğüs ağrısı | B | 4 | - | İsosorbitdinitrate Dipyridamole | Miyokard infarktüsü |
| 6 | 44 | Göğüs ağrısı, çarpıntı nefes darlığı | B | 3 | - | Digoxin, Enalapril Furosemide | Miyokard infarktüsü KKY |
| 7 | 53 | Göğüs ağrısı, çarpıntı nefes darlığı, öksürük, balgam çıkarma | B | 2 | + | İsosorbitdinitrate Digoxin Furosemide Aminophylline | Miyokard infarktüsü KKY |
| 8 | 34 | Göğüs ağrısı, çarpıntı, çabuk yorulma | A | 3 | - | Digoxin Furosemide | KKY Stabil Anjina Pektoris |
| 9 | 33 | Göğüs ağrısı | A | 4 | - | İsosorbit dinitrate Acetylsalicylic acid | Miyokard infarktüsü |

| Olgu No | Yaş | Başvuru Şikayeti | Kişilik Tipi | Fizik Aktivitesi | Aile Öyküsü | İlaç Öyküsü | Tanı |
|---------|-----|---|--------------|------------------|-------------|---|---|
| 10 | 38 | Göğüs ağrısı, hipertansiyon öyküsü, başağrısı | B | 4 | - | Nicardipin Trimetazidine | Stabil Anjina Pektoris Arteriyel Hipertansiyon |
| 11 | 38 | Göğüs ağrısı | A | 4 | - | Trimetazidine Acetylsalicylic acid | Stabil Anjina Pektoris |
| 12 | 51 | Göğüs ağrısı | B | 4 | + | - | Miyokard infarktüsü |
| 13 | 42 | Çarpıntı | A | 4 | - | Digoxin | Atrial Fibrilasyon |
| 14 | 46 | Göğüs ağrısı | B | 5 | + | İsosorbit dinitrate Dipyridamole | Miyokard infarktüsü |
| 15 | 48 | Göğüs ağrısı, çarpıntı | B | 4 | - | İsosorbit dinitrate | Miyokard infarktüsü |
| 16 | 45 | Göğüs ağrısı, hipertansiyon öyküsü, | B | 4 | - | Reserpin | Arteriyel Hipertansiyon Stabil Anjina Pektoris |
| 17 | 51 | Göğüs ağrısı | A | 4 | + | İsosorbit dinitrate | Stabil Anjina Pektoris |
| 18 | 50 | Göğüs ağrısı, hipertansiyon öyküsü, | B | 3 | - | Verapamil | Arteriyel Hipertansiyon Stabil Anjina Pektoris |
| 19 | 49 | Göğüs ağrısı, | B | 4 | - | İsosorbit dinitrate | Unstable Angina pectoris |
| 20 | 41 | Başdönmesi, göz kararması, çabuk yorulma | A | 5 | + | Amitriptyline paracetamol | Atrio-ventriküler tamblok |
| 21 | 42 | Göğüs ağrısı | B | 4 | - | Acetylsalicylic acid | Stabil Anjina Pektoris |
| 22 | 39 | Göğüs ağrısı | B | 4 | + | Tenoktil | Stabil Anjina Pektoris |
| 23 | 41 | Göğüs ağrısı | B | 4 | - | - | Stabil Anjina Pektoris |
| 24 | 48 | Göğüs ağrısı | B | 3 | + | İsosorbit dinitrate Dipyridamole | Stabil Anjina Pektoris |
| 25 | 36 | Göğüs ağrısı, hipertansiyon öyküsü | A | 5 | + | Nitrendipin | Arteriyel Hipertansiyon Stabil Anjina Pektoris |
| 26 | 43 | Göğüs ağrısı, | B | 2 | + | İsosorbit dinitrate Acetylsalicylic acid | Miyokard infarktüsü |
| 27 | 41 | Göğüs ağrısı, | A | 4 | + | Naproxen | Stabil Anjina Pektoris |

Olgularımızın özellikleri incelendiğinde 24'ü erkek toplam 40 tanesinin başvuru şikayetleri arasında en sık göğüs ağrısı olması dikkati çekmektedir. Olguların KVS e ait yakınmaları ve bulguları Tablo 9 da özetlenmiştir.

Tablo 8. Kadın Olguların Özellikleri

| Olgu No | Yaş | Başvuru Şikayeti | Kişilik Tipi | Fizik Aktivitesi | Aile Öyküsü | İlaç Öyküsü | Tanı |
|---------|-----|---|--------------|------------------|-------------|---|---|
| 1 | 42 | Göğüs ağrısı | A | 2 | + | İsosorbit dinitrate Acetylsalicylic acid | Unstable Angina pectoris |
| 2 | 36 | Göğüs ağrısı | A | 2 | - | İndomethacine paracetamol | Miyokard infarktüsü |
| 3 | 48 | Göğüs ağrısı | B | 2 | - | - | Miyokard infarktüsü |
| 4 | 39 | Göğüs ağrısı | A | 4 | + | Amitriptyline Tenoktil | Stabil Anjina Pectoris |
| 5 | 43 | Göğüs ağrısı | A | 3 | - | İsosorbit dinitrate Amilodipin | Unstable Angina Pectoris Ventriküler fibrilasyon |
| 6 | 34 | Nefes darlığı, çarpıntı, Göğüs ağrısı | A | 3 | - | Digoxin, furosemide captopril | KKY Stabil Anjina Pectoris |
| 7 | 47 | Başdönmesi, bayılma | A | 3 | - | Amitriptyline | Atrio-ventriküler tam blok |
| 8 | 36 | Başdönmesi, bayılma | A | 4 | - | Mianserin | Atrio-ventriküler tam blok |
| 9 | 48 | Nefes darlığı, çarpıntı, göğüs ağrısı | B | 2 | - | İsosorbit dinitrate Digoxin Triamterene | KKY Stabil Anjina Pectoris |
| 10 | 33 | Çarpıntı, hipertansiyon hikayesi, göğüs ağrısı | B | 4 | - | Verapamil propaphenon | Arteriyel Hipertansiyon Stabil Anjina Pectoris |
| 11 | 40 | Göğüs ağrısı | B | 3 | + | İsosorbit dinitrate | Unstable Angina Pectoris |
| 12 | 49 | Nefes darlığı, çarpıntı, çabuk yorulma, göğüs ağrısı | B | 2 | + | | KKY Stabil Anjina Pectoris |
| 13 | 42 | Göğüs ağrısı | B | 3 | - | Naproxen | Stabil Anjina Pectoris |
| 14 | 50 | Göğüs ağrısı | B | 3 | + | İsosorbit dinitrate | Stabil Anjina Pectoris |
| 15 | 46 | Göğüs ağrısı, koroner by-pass operasyonu öyküsü | B | 2 | - | Dipyridamole | Miyokard infarktüsü |
| 16 | 39 | Göğüs ağrısı, | A | 3 | + | - | Stabil Anjina Pectoris |
| 17 | 43 | Göğüs ağrısı, | B | 2 | + | İndomethacine mianserin | Stabil Anjina Pectoris |
| 18 | 48 | Göğüs ağrısı, | B | 2 | - | - | Stabil Anjina Pectoris |

Tablo 9. Kardiovasküler Sisteme ait Yakınmalar ve Bulgular

| | Erkek | Kadın | Toplam | % |
|---|-------|-------|--------|------|
| Stabil Anjina pektoris | 15 | 10 | 25 | 55,5 |
| Unstable Angina pectoris | 1 | 3 | 4 | 8,8 |
| Miyokard infarktüsü | 8 | 3 | 11 | 24,4 |
| Koroner by-pass operasyonu öyküsü | 1 | 1 | 2 | 4,4 |
| Arteriyel hipertansiyon | 5 | 1 | 6 | 13,3 |
| Paroksizmal nokturnal dispne tarifi | 4 | 3 | 7 | 15,5 |
| Efor dispnesi tarifi | 7 | 5 | 12 | 26,6 |
| Gece öksürüğü tarifi | 4 | 3 | 7 | 15,5 |
| İletim kusuru | 6 | 8 | 14 | 31,1 |
| Boyunda venöz dolgunluk | 4 | 3 | 7 | 15,5 |
| Akciğerde raller | 4 | 3 | 7 | 15,5 |
| Kardiomegali | 9 | 5 | 14 | 31,1 |
| S ₃ galo ritmi | 4 | 3 | 7 | 15,5 |
| Klik ve/veya üfürüm | - | - | - | - |
| Venöz basıncın 16 cm H ₂ O üzerinde olması | 4 | 3 | 7 | 15,5 |
| Hepatomegali | 4 | 3 | 7 | 15,5 |
| Hepatojuguler reflü | 4 | 3 | 7 | 15,5 |
| Pretibial ödem | 4 | 3 | 7 | 15,5 |
| Plevral effuzyon | 3 | 1 | 4 | 8,8 |

Olguların klinik değerlendirilmeleri sonucunda koroner arter hastalığı ile ilişkili bulgulardan başka PXE yi destekleyecek angioid streak, retinal hemorajiler, korioretinal skarlar, korioretinit, retinal pigment proliferasyonu, görme kaybı gibi göz bulgularına ve yolunmuş tavuk derisi görünümü, büklüm yerlerinde sarkmalar, ksantomaya benzer sarımsı papüller gibi cilt bulgularına rastlanılmadı. İlave olarak iskelet deformitesi, purpura ve eklem gevşekliği (laksity) tespit edilemedi.

Olguların klinik takipleri sırasında günlük oniki derivasyonlu elektrokardiografi

kayıtları alınarak değerlendirildiğinde en dikkate değer bulgular; iskemik kökenli olduğu kanaatine varılan ST ve T dalgası anormallikleri ile sol ventrikül hipertrofisi bulguları olmuştur. Elektrokardiografilerin değerlendirme sonuçları Tablo 10 da sunulmaktadır.

Tablo 10. Olgularda Elektrokardiografik Özellikler

| | Erkek | % | Kadın | % | Toplam | % |
|---|-------|------|-------|------|--------|------|
| PR uzaması (>0,20 sn) | 7 | 25,9 | - | - | 7 | 15,5 |
| QT uzaması (>0,43 sn) düzeltilmiş | 2 | 7,4 | 3 | 16,6 | 5 | 11,1 |
| Sol ventriküler hipertrofisi voltaj kriteri | 9 | 33,3 | 5 | 27,7 | 14 | 31,1 |
| Prematüre atrial vuru | - | - | - | - | - | - |
| Prematüre ventriküler vuru | 2 | 7,4 | 5 | 27,7 | 7 | 15,5 |
| Atrial fibrilasyon | 1 | 3,7 | - | - | 1 | 2,2 |
| Ventriküler taşikardi | 1 | 3,7 | - | - | 1 | 2,2 |
| Supra ventriküler taşikardi | 1 | 3,7 | - | - | 1 | 2,2 |
| Ventriküler fibrilasyon | - | - | 1 | 5,5 | 1 | 2,2 |
| ST ve T dalgası anormallikleri | 22 | 81,4 | 15 | 83,3 | 37 | 82,2 |
| 2.-3. derece A-V blok | 1 | 3,7 | 2 | 11,1 | 3 | 6,6 |
| Dal blokları | 8 | 29,6 | 1 | 5,5 | 9 | 20 |

Olguların serumlarında açlık glikoz düzeyi, total kolesterol ve kolesterol esterleri, trigliserid, hemoglobin A_{1c} tayini, ayrıca antinükleer antikor, serbest triiyodotironin ve serbest tetrayodotironin hormonları analizleri risk faktörleri açısından belirlendi ve normal sınırlar içinde bulundu, Olgulardan akut/subakut miyokard infarktüsü tanısı ile izlenen 8 i erkek toplam 11 olgunun biyokimyasal analizleri sonucunda serum kreatin fosfokinaz (CPK) (total), aspartat amino transferaz (SGOT) ve laktik dehidrogenaz (LDH) enzim düzeyleri klinik değerlendirmelerle uyumlu bulundu. Ölçülebilen değerler Tablo 11 de özetlenmiştir.

Tablo 11. Olguların Ortalama Biyokimyasal Hormonal ve Serolojik Değerleri

| | Erkek (ort ± SD) | Kadın (ort ± SD) | Toplam (ort ± SD) |
|---|------------------|------------------|-------------------|
| Serum glikozu (açlık)(mg/dl) | 85,8 ± 11,1 | 77,5 ± 8,1 | 82,4 ± 10,7 |
| Serum total kolesterolü (mg/dl) | 177,2 ± 12,8 | 176,9 ± 14,5 | 177,1 ± 13,3 |
| Serumda HDL (mg/dl) | 43,5 ± 5,4 | 50,8 ± 5,8 | 46,4 ± 6,6 |
| Serumda LDL (mg/dl) | 106,5 ± 11,7 | 98,0 ± 12,5 | 103,1 ± 12,6 |
| Serumda VLDL (mg/dl) | 27,1 ± 5,9 | 28,0 ± 5,0 | 27,4 ± 5,5 |
| Serumda LDL/HDL oranı | 2,4 ± 0,4 | 1,9 ± 0,3 | 2,2 ± 0,4 |
| Serumda Trigliserid (mg/dl) | 135,5 ± 29,5 | 140,2 ± 25,0 | 137,4 ± 27,6 |
| Serumda hemoglobin A ₁ C (%) | 4,6 ± 0,5 | 4,9 ± 0,6 | 4,7 ± 0,6 |
| Serumda kalsiyum (mg/dl) | 9,8 ± 0,4 | 9,8 ± 0,3 | 9,8 ± 0,4 |
| Serumda fosfor (mg/dl) | 3,2 ± 0,2 | 3,2 ± 0,2 | 3,2 ± 0,2 |
| Serumda sodyum (m.mol/L) | 140,5 ± 2,6 | 140,0 ± 2,1 | 140,3 ± 2,4 |
| Serumda potasyum (m,mol/L) | 4,0 ± 0,2 | 3,9 ± 0,2 | 3,9 ± 0,2 |
| Antinükleer antikor | - | - | - |
| Serbest T ₃ (triyodotironin)(ng/dl) | 2,5 ± 0,4 | 2,6 ± 0,4 | 2,5 ± 0,4 |
| Serbest T ₄ (tetrayodotironin)(ng/dl) | 1,2 ± 0,2 | 1,2 ± 0,2 | 1,2 ± 0,2 |
| Serumda CPK (IU/L) | 191,7 ± 116,1 | 159,8 ± 82,2 | 179,0 ± 104,1 |
| Serumda SGOT (IU/L) | 56,5 ± 52,9 | 48,4 ± 46,3 | 53,3 ± 50,0 |
| Serumda LDH (IU/L) | 314,2 ± 165,1 | 291,1 ± 158,0 | 305,0 ± 160,9 |

Olguların ekokardiografik değerlendirmesinde; konjestif kalp yetersizliği tanısı ile izlenen koroner arter hastalıklı 4'ü erkek toplam 7 olgunun ejeksiyon fraksiyonunları %50 nin altındaydı. 5 erkek olguda aortada kalsifikasyon, 9'u erkek 14 olgu da sol ventrikül hipertrofisi, 6'sı erkek 12 olguda sol atrial genişleme 10'u erkek 16 olguda anormal sol ventrikül diastolik duvar hareketi ve 5'i erkek 11 olguda interventriküler septum kalınlaşması saptandı. Olguların ekokardiografik özellikleri Tablo 12 de özetlenmektedir.

Tablo 12. Olguların Ekokardiografik Özellikleri

| | Erkek (ort±SD) | Kadın (ort±SD) | Toplam (ort±SD) | Normal Değerler |
|--------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| SAB (mm/m ²) | 19,0 ± 3,4 | 18,0 ± 4,0 | 18,6 ± 3,6 | 12 - 22 |
| IVS (mm) | 10,1 ± 1,7 | 10,2 ± 2,0 | 10,1 ± 1,8 | 6 - 11 |
| ADK (mm) | 10,5 ± 2,8 | 10,2 ± 2,8 | 10,4 ± 2,8 | 6 - 11 |
| SVÇ (mm/m ²) | 28,9 ± 4,1 | 28,9 ± 4,1 | 28,9 ± 4,1 | 19 - 32 |
| EF (%) | 58,0 ± 6,0 | 58,7 ± 6,8 | 58,3 ± 6,3 | 53 - 77 |
| AoB (mm/m ²) | 19,2 ± 1,0 | 17,1 ± 1,5 | 18,4 ± 1,6 | 12 - 22 |
| AoCa | 5 olgu | - | 5 olgu | - |
| SCa | - | - | - | - |
| MVP | - | - | - | - |

SAB : Sol atrial boyut,

ADK : Arka duvar kalınlığı,

SVÇ : Sol ventrikül çapı (diastol),

AoCo : Aorta kalsifikasyonu,

MVP : Mitral Valv prolapsusu.

IVS : İnterventriküler septum,

EF : Ejeksiyon fraksiyonu,

AoB : Aorta kökü boyutu (çapı),

SCa : Septum kalsifikasyonu,

Toplam 45 olgudan 18'i erkek 30 olgunun koroner anjiyografisi çekildi ve koroner okluzyon saptandı. Anjiyografik değerlendirmede stabil ve unstable angina pectoris tanısı konulan ve iskemik elektrokardiografi paterni bulunmayan 5'i erkek 8 olguda koroner okluzyon saptanması dikkati çekmekteydi.

Olguların klinik özelliklerine ait özet bilgiler Tablo 13 te gösterilmektedir.

Öyküleri, fizik muayeneleri, serum analizleri, elektrokardiografi, ekokardiografi ve koroner anjiyografi bulgularının değerlendirilmesi sonucunda 27'si erkek toplam 45 olguya koroner arter hastalığı tanısı konuldu, 8'i erkek 11 olguda miyokard infarktüsü 15'i erkek 25 olguda stabil angina pectoris, 1'i erkek 4 olguda unstable angina pectoris olması dikkati çekmekteydi, 45 olgunun 4'ü erkek 7 sinde KKY tablosu saptanırken 6'sı erkek 14 olguda da iletim kusuru tespit edildi.

Tablo 13. Olguların Klinik Özellikleri

| Özellikleri | Erkek | Kadın | Toplam |
|----------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Yaş (yıl) (ort±SD) | 42,8 ± 5,6 | 42,3 ± 5,4 | 42,6 ± 5,5 |
| VKİ (kg/m ²)(ort±SD) | 26,7 ± 1,4 | 26,0 ± 1,7 | 26,4 ± 1,6 |
| Semptom süresi (ay) (ort±SD) | 22,8 ± 16,4 | 10,1 ± 7,7 | 17,7 ± 14,9 |
| SKB (mm/Hg) (ort±SD) | 141,8 ± 18,8 | 120,8 ± 11,6 | 133,4 ± 19,2 |
| DKB (mm/Hg) (ort±SD) | 80,9 ± 13,3 | 71,1 ± 12,5 | 77,0 ± 13,7 |
| OKB (mm/Hg) (ort±SD) | 101,2 ± 14,6 | 87,6 ± 11,8 | 95,8 ± 15,0 |
| Kardiomegali (%) | 33,3 | 27,7 | 31,1 |
| Pozitif EKG (%) | 92,5 | 94,4 | 93,3 |
| Pozitif EKO (%) | 66,6 | 50,0 | 60,0 |
| Pozitif Anjiyografi (%) | 66,6 | 66,6 | 66,6 |

VKİ : Vücut kitle indeksi, SKB : Sistolik kan basıncı,
DKB : Diastolik kan basıncı, OKB : Ortalama kan basıncı,
EKG : Elektrokardiografi, EKO : Ekokardiografi

Histopatolojik inceleme için olguların sağ axiller bölge kıvrımından alınan biyopsi materyellerinin hemotoxylin eosin, von Gieson, von-Kossa ve elastik von-Gieson boya ile boyanmasından sonra yapılan değerlendirmede PXE için karakteristik olan elastik liflerde parçalanma ve kalsiyum depozisyonu saptanamadı.

TARTIŞMA

KVS hastalıklarının oluşmasına yol açan sebepler ve risk faktörleri ile bunların önlenmesine yönelik koruyucu ve tedavi edici yöntemler konusunda yapılan çalışmalar yoğun ilgi çekmeye devam etmektedir,

Koroner arter hastalığındaki risk faktörleri konusunda yapılan çalışmalarda, özellikle kan yağları, arteriyel kan basıncı ve sigaranın koroner arterioskleroz ve koroner kalp hastalığı gelişimi ile ilgili olduğu gösterilmiştir (2,3,4,5). Cins, ırk, genetik faktörler, yaş gibi düzeltilemeyen risk faktörlerinin yanı sıra sigara, alkol, beslenme alışkanlıkları, arteriyel kan basıncı, serum kolesterol, trigliserid ve glikoz düzeyleri, hiperinsulinemi, sedanter hayat, içme sularının sertlik derecesi gibi doğrudan yada bir dereceye kadar kişinin alışkanlıkları ile bağlantılı düzeltilebilir risk faktörleri bildirilmiştir (5,6,7,8).

Arteriosklerozun dolayısıyla koroner kalp hastalıklarının kontrol altına alınabilmesi için altta yatan düzeltilebilen ve düzeltilemeyen risk faktörleri de aranmalıdır (5).

Değişik yakınmalarla başvuran ve sonuçta koroner arter hastalığı tesbit edilen bir grup olguda klasik risk faktörleri tesbit edilememiştir. Bu durum olgu raporları şeklinde nadir görüldüğü bildirilen diğer faktörlerinde aranması gereğine dikkatleri çekmektedir.

Klasik risk faktörleri arasında yer almamakla birlikte herediter bağ ve destek dokusu hastalıklarından PXE nin koroner arter hastalığı, aritmiler, arteriyel hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği gibi KVS hastalıklarının etyolojisinde nadiren de olsa yer aldığı bildirilmiştir (7,8,19,23,39,41,65,66,71). Ancak **KVS hastalıkları yakınmalarıyla başvuran olgularda risk faktörü olarak PXE nin araştırılması ile ilgili literatür bilgileri son derece kısıtlı ve yetersizdir.** Bu nedenle çalışmamızda koroner arter hastalığı tanısı ile takip edilen risk faktörleri saptanamayan olgularda cilt muayenesi, göz muayenesi ve karakteristik histopatolojik incelemelerle risk faktörü olarak PXE nin araştırılması hedeflenmiştir.

Değişik KVS hastalıkları yakınmaları ile başvuran olgularda hemen hemen mevcut

bütün kardiovasküler tanı yöntemleri kullanıldığından ve tanı kriterleri iyi tarif edildiğinden koroner kalp hastalığı tanısı konusunda bir kuşumuz yoktur.

Yaygın, ilerleyici herediter bağ ve destek dokusu hastalığı olarak tanımlanan PXE nin cilt lezyonlarının değişik klinik tablolar halinde karşımıza çıkacağı bildirilmektedir (8,19), Bu lezyonlar nisbeten küçük 1-3 mm boyutunda sarımsı, ksantomaya benzer papüller olup pürütlü deri görünümü vermekte ve yolunmuş tavuk derisi görünümüne benzetilmektedir (8,15,18,19,24,25,30,38,42). Pürütlü, buruşuk ve gevşek deri görünümü portakal kabuğuna da benzetilmektedir (26,42). Cilt lezyonlarının daha çok yüz, boyun, koltuk altı kıvrımı, karın alt kısmı, uyluk kısımlarına yerleştiği bildirilmektedir (8,18,19,21,22,25,29,30,42). Bazı olgularda nazolabial kıvrım ve çene kıvrımının göze çarpacak şekilde belirginleşerek av köpeği yüzüne benzer görünüme neden olduğu yazılmıştır (16), Büklüm yerlerinde sarkmalar ve karın cildinde Linea albicantes'e benzer görünümler, deride kalsifikasyonlar olduğu olgu raporları halinde bildirilmiştir (8,16,26,46,47,48).

Çalışmamızda olguların cilt muayeneleri dikkatli ve ayrıntılı olarak yapılmış olmasına rağmen PXE ile uyumlu lezyon saptanamamıştır. Ancak cilt lezyonlarının bulunmaması olgularda PXE olmadığının kesin delili olarak kabul edilmemelidir. Çünkü PXE nin değişik klinik tablolar çizerek inkomplet formlar halinde karşımıza çıkabileceği literatürde rapor edilmiştir (8,16,23,26,49). Herhangi bir cilt lezyonu saptanamamış ve kliniğe KVS hastalıkları yakınmaları ile başvuran ve sonuçta PXE tanısı konulmuş olgu raporları literatürde mevcuttur (19,24).

PXE nin karakteristiklerinden birinin de göz tutulumu olduğu ve tipik göz bulgusunun anjioid streak olduğu ve olguların %87 sinde görüldüğü bildirilmektedir (8,15,16,19,21,22,24,25,38,50,51). Anjioid streakın genellikle deri lezyonlarından daha geç oluştuğu, sıklıkla 3.-4. dekadlarda meydana geldiği bildirilmektedir (8). Ayrıca retinal hemorajiler, korioretinitler korioretinal skarlar, retinal pigment proliferasyonu görme kaybı gibi göz bulgularında rapor edilmiştir (8,16,21,22,25,38, 39). Literatürde ani tek taraflı görme kaybı ile başvuran PXE li olgular bildirilmiştir (39,59,64).

Olgularımızın fundoskopik muayenelerinde anjioid streak ve diğer göz bulgularını tesbit edemedik, ayrıca görme kaybı tarif eden olgumuz yoktu. Göz bulgusu

saptamamış olmamız bizi PXE den uzaklaştırmamıştır. Çünkü literatürde KVS hastalıkları yakınmaları ile başvuran ve sonuçta PXE tanısı konulmuş ancak anjioid streak tesbit edilmemiş olgu raporları vardır (17,22,41,42). Ayrıca anjioid streakin PXE tanısına önemli ölçüde katkıda bulunmasına rağmen sadece PXE ve diğer herediter bağ ve destek dokusu hastalıklarında değil diabetes mellitus, akromegali, hemokromatozis, abetalipoproteinemi, hiperkalsinosis, hiperfosfatemi, nörofibromatozis senil elastosis, Sturge Weber sendromu ve tuberosklerozda da bulunabileceği dikkat çekicidir. Bu yüzden olgularımızda göz muayenesi sonuçlarını dikkate almadan histopatolojik inceleme sınırlarımızı daha geniş tuttuk.

PXE nin KVS tutulumu koroner arter hastalığı, periferikdamar hastalıkları, konjestif kalp yetersizliği renovasküler hipertansiyon, mitral valv prolapsusu, mitral stenoz olarak bildirilmektedir (17,21,22,23,24,41,65,66). Ayrıca damarların tutulumu sonucu değişik organlarda görülen kanamalar ve serebrovasküler anormallikler bildirilmektedir (19,25,30,38,39,83,84,85). PXE li hastaların %70 inde konjestif kalp yetersizliği meydana geldiği ve bunun sebeplerinin multifaktöriyel olup miyokard iskemisi, arteriyel hipertansiyon, mitral valv prolapsusu, mitral stenozu ve direkt endokardial tutulumdan oluştuğu bildirilmiştir (39). Bizim olgularımızdan ise 4'ü erkek toplam 7'sinde konjestif kalp yetersizliği vardı. Bu olgulardan 2 erkek hastada konjestif kalp yetersizliği miyokard enfarktüsünden sonra gelişmişti. Diğer 5'inde ise anjinal göğüs ağrısı şikayeti vardı.

Carlborg ve arkadaşları (23) PXE'li 29 olgunun 15'inde anjina pektoris rapor etmişlerdir. Literatürde PXE li hastalarda prematüre koroner arter hastalığı, anjina pektoris, miyokard enfarktüsü, ani ölüm, restriktif kardiomyopati gibi klinik tabloların olduğu bildirilmektedir (17,19,23,39,41,65,69,71,72). Bizim olgularımızın ise 23'ü erkek toplam 40'ında göğüs ağrısı şikayeti vardı ve bunların 15'i erkek 25'inde stabil anjina pektoris, 1'i erkek toplam 4'ünde unstable angina pectoris 8 erkek toplam 11'inde ise akut/subakut miyokard infarktüsü tablosu vardı.

Lebwohl ve arkadaşları (24) M-Mode echocardiography ile yaptıkları incelemelerde 14 PXE li olgunun 11 inde (%71) mitral kapak prolapsusu tesbit etmişlerdir. Ayrıca PXE de mitral kapak prolapsusu prevalansının %42-92 arasında değiştiği rapor

edilmektedir (24). Biz, mitral kapak prolapsusu saptanan ancak başka kardiyovasküler problemi olmayan olguları çalışma kapsamına almadık. Çünkü klasik risk faktörleri saptanamamış koroner arter hastalığı olan olgularda PXE'nin risk faktörü olarak araştırılmasını amaçlamıştık.

Fong ve arkadaşları (39) konjestif kalp yetersizliği tesbit ettikleri PXE'li olguların ekokardiografik incelemelerinde atrial ve ventriküler endokardial kalsifikasyon tanımlamışlardır. Ayrıca Challenor ve Colleagues (39) restriktif kardiyomyopati gelişmiş PXE'li olgularda endokardial kalınlaşma, anormal sol ventrikül diastolik duvar hareketi ve atrial genişleme tesbit ettiklerini rapor etmektedirler. Olgularımızın ekokardiografik değerlendirilmesinde ise 5 erkek olguda aortik kalsifikasyon, 6'sı erkek toplam 12 olguda sol atrial genişleme, 10'u erkek toplam 16 olguda anormal sol ventrikül diastolik duvar hareketi, 9'u erkek toplam 14 olguda sol ventrikül hipertrofisi, 5'i erkek toplam 11 olguda interventriküler septumda kalınlaşma ve 4'ü erkek toplam 7 olguda ejeksiyon fraksiyonunun %50 nin altında olduğunu tesbit ettik. Bu bulgular her ne kadar KVS tutulumu olan PXE'li olguların ekokardiografik değerlendirilmesiyle ilgili literatür bilgileri ile uyumlu görülse de kesin tanı için spesifik değerleri yoktu. Çünkü aynı bulgular diğer etyolojik nedenlere bağlı kronik sağ ve sol ventrikül sistolik yüklenmesi, arteriyel hipertansiyon, miyokard infarktüsü ve iskemisi ayrıca iletim kusurları olgularının klinik seyri sırasında gözlenebilen bulgularla da uyum göstermekteydi.

Koroner arter hastalığı tanısı ile takip ettiğimiz risk faktörleri bulunmayan 27'si erkek toplam 45 olgunun 11'inde akut/subakut miyokard infarktüsü, 4'ünde unstable angina pectoris, 25'inde stabil anjina pectoris, 5'inde iletim kusuru tesbit ettik. Bu olgulardan 7 sinde konjestif kalp yetersizliği 6'sında ise arteriyel hipertansiyon vardır.

Literatürde değişik klinik tablolarda KVS tutulumu olan olguların bildirilmesini dikkate alarak bizde değişik klinik tablo arzeden koroner arter hastalığı tanısı almış olguları çalışma kapsamına aldık. Değişik klinik tablolarda olgu olmasının PXE'nin saptanma ihtimalini artıracığı düşüncesindeydik.

Literatürde, histopatolojik incelemede elastik dokuda yaygın bazofilik dejenerasyon, dermisteki elastik liflerde fragmantasyon, irregüler kümeleşme ve

granüllerin oluşumu ile atılmış yün "raveled wool" manzarası, dejenere doku etrafında dev hücreli tüberküloid değişiklikler ve kalsifikasyon olmasının tanı koydurucu olduğu bildirilmektedir (8,16,19,24,26,72,93). Olgularımızın hepsinde histopatolojik inceleme yapılmıştır. Ancak hiç bir olguda tarif edilen bulgulara rastlanılmamıştır.

Çalışma olgularımızda PXE ile ilgili cilt, göz ve histopatolojik bulguları tesbit edememiş olmamız koroner arter hastalıklarında PXE nin önemli bir risk faktörü olmaktan çok sporadik bir antite olabileceğini düşündürmektedir. Ancak ileri çalışmaların konuya daha fazla ışık tutabileceği inancındayız.

SONUÇLAR

1) Çalışmadan elde edilen sonuçlar, kardiovasküler risk faktörü saptanamamış koroner arter hastalığı olan olgularda PXE'nin unutulmaması gereken bir risk faktörü olabileceği tezini desteklemesede konuyla ilgili yapılacak çok merkezli geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

2) Nadir olduğu bildirilmesine rağmen inkomplet klinik formları dikkate alındığında PXE'nin gerçek sıklığının, klinik bulgular ile değil, ancak geniş histopatolojik incelemeler sonucunda tespit edilebileceği düşüncesindeyiz. Olgu sayısı arttıkça ve değişik coğrafik bölgelerden olgular çalışmaya iştirak ettikçe sonucun değişebileceği beklenebilir.

3) PXE tanısı konulan olguların karşımıza kardiovasküler tutulumla gelebileceği göz ardı edilmemelidir.

4) Bu çalışmanın sonuçları kardiovasküler sistem hastalıklarıyla herediter bağ ve destek dokusu hastalıkları arasındaki ilişkiye dikkatlerin çekilmesi bakımından önemli olabilir. Çalışmanın bu konuda çıkılan ilk basamak olduğu düşünülebilir.

ÖZET

KORONER ARTER HASTALIĞINDA PSEUDOXANTHOMA ELASTICUMUN YERİ VE ÖNEMİ

Pseudoxanthoma elasticum (PXE) oldukça nadir rastlanılan (toplumdaki sıklığı 160.000 de 1) genetik geçişli bir bağ dokusu hastalığıdır. Ancak bu hastalıkta özellikle resesif PXE geni taşıyan heterozygot taşıyıcılarda, tarif edilen klinik tablo ile her zaman karşılaşılabilir. Hastalığın inkomplet formlarının toplumda beklenilenden çok daha fazla olabileceği mümkündür. PXE'li hastalarda çok değişik kardiovasküler anormallikler olgu takdimleri şeklinde tarif edilmesine rağmen, kardiovasküler problemi olan hastalar arasındaki gerçek sıklığı hakkında literatürde yeterli bilgi yoktur. Bu yüzden çalışmamızda herhangi bir kardiovasküler risk faktörü olmaksızın erken koroner arter hastalığı olan olgularda PXE'nin bir risk faktörü olup olmayacağı araştırılmıştır.

Bu amaç için erken koroner arter hastalığı olan yaşları 32-53 arasında 45 hasta (27E, 18K) çalışmaya alınmıştır. Obesite, diabetes mellitus ve hiperlipidemisi olanlarla sigara içenler çalışmaya alınmamıştır. Koroner arter hastalığı tanısı elektrokardiografik, ekokardiografik ve anjiografik incelemeler sonucunda konulmuştur. Her hastadan normal görünümlü olan aksiller bölgeden 4mm çapında punch biyopsiler alınmış ve hematoxylin eosin, elastik doku (von Gieson) ve kalsiyum (von Kossa) boyaları ile boyanmıştır.

Sonuçta; hiç bir olguda PXE de tarif edilen cilt lezyonlarına rastlanmamış, oküler fundus incelemesi sonucunda angioid streakler saptanamamıştır. Patolojik incelemede PXE yi destekleyen internal elastik laminada kalsifikasyonlar gibi bulgular tespit edilememiştir.

Bu bulgular PXE nin erken koroner hastalıklarda önemli bir risk faktörü olmaktan çok sporadik bir antite olabileceğini ortaya koymaktadır. Ancak ileri çalışmalar konuya daha fazla açıklık getirebilir.

SUMMARY

PSEUDOXANTHOMA ELASTICUM AS A CORONARY RISK FACTOR

Pseudoxanthoma elasticum (PXE) is a rare inherited connective tissue disorder with the incidence of 1/160,000. However the disease of full clinical expressions may not always be presented particularly in heterozygous carriers of a recessive PXE gene. It is possible that incomplet forms of disease may have present more than expected in commune. Although various cardiovascular abnormalities were defined in cases with PXE, literature knowledge on that real incidence of PXE among cases with cardiovascular disease is limited. So we currently focused on whether PXE is a risk factor in cases with premature coronary disease without any other risk factors.

Fortyfive patients (27M,18F) with premature coronary disease aged between 32-53 years were taken for the investigation of PXE in our study. The patients having classical risk factors such as diabetes mellitus, hyperlipidemia, obesity smoking, and the other were excluded. Diagnosis of coronary artery disease was based on the criteria of electrocardiographic, echocardiographic and angiographic examinations. Punch biobsy samples in the diameter of four millimeters were taken in normal appearing axiller skin in each patient. The samples were stained with hematoxylin-and eosin, elastic tissue (von Gieson), and calcium (von Kossa) stains.

There was no apparent cutaneous lesions of PXE in those cases. No angioid streaks were found in evaluation of ocular fundus. We found no histologic proof such as calcification of internal elastic lamina suggesting PXE on pathologic examination.

These results confirm that PXE is likely to be in sporadic entity otherwise it is difficult to consider that PXE is a significant risk in earlier coronary disease. However further investigations will contribute much in this subject.

KAYNAKLAR

1. Simons LA.: Interrelations of lipids and lipo-proteins with coronary artery disease. Mortality in 19 countries. *Am J Cardiol* 57, 5-9, 1986.
2. Stamler J.: Primary prevention of coronary heart disease the last 20 years. *Am J Cardiol* 47, 722-735, 1981.
3. Vliestra, Kronmal RA, Oberman A, Frye RL Killip T.: Effect of cigarette smoking on survival of patients with angiographically documented coronary artery disease. Report from the CASS registry. *JAMA* 255, 1023-1027, 1986.
4. Polling Project Research Group: Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight, and ECG abnormalities to incidence of major coronary events. Final report of the Polling Project. *J Chorn Dis* 31, 201-306, 1978.
5. Kannal WB.: Coronary disease and risk factor intervention. *Cardiovasc. Risk Factors* 1, 1990, pp. 14-20.
6. Austin MA.: Plasma triglyceride as a risk factor for coronary heart disease: the epidemiologic evidence and beyond. *Am J Epidemiol* 129, 249-259, 1989.
7. Shirley H, Jean B, William F, Andrew P, Edwin L, Gordon H, Robert I.: In Harrison's principles of internal medicine. 12 th. Edition. Wilson JD., Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG Martin JB, Fauci AS, Root RK. (eds): Mc Graw Hill Inc. New York 1991, pp. 148,325,334,924,964-71, 992-1001,1505.
8. Wyngaorden JB, Smith HL.: Cecil Textbook of Medicine. 18th Edition. WB Saunders company Philadelphia 1988, pp. 1181-1182.
9. Yarnell JWG, Baker IA, Sweetnam PM, Baintan D, Obrien JR, White head PJ, Elwood PC.: Fibrinogen , viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease the Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Circulation* 83, 836-44, 1991.
10. Meade TW, Brozovic M, Chakrabarti RR, Haines AP, Imeson JD, Mellows S,

- Miller GJ, North WRS, Stirling S, Thompson SG.: Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Park study. *Lancet* II, 533-37, 1986.
11. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostina RB.: Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 258, 1183-86, 1987.
 12. Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto AM.: Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids and other lipoproteins with coronary artery disease documented by coronary angiography. *Circulation* 74, 758-65, 1986.
 13. Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, Manke A, Schulze F, Wieland H, Kreuzer H, Seidel D.: The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis: dependence on serum LDL levels. *Atherosclerosis* 62, 249-57, 1986.
 14. Austin MA.: Plasma triglyceride as a risk factor for coronary heart disease: the epidemiologic evidence and beyond. *Am J Epidemiol* 129, 249-59, 1989.
 15. Braunwald E.: Heart Disease 4th Edition WB. Saunders Company USA. 1992 pp. 1640-44.
 16. Arnold HL, Odom RB, James WD.: Andrews' Diseases of the skin Clinical Dermatology. 8th. Edition WB Saunders Company USA 1992, pp. 587-89.
 17. Challenor VF, Conway N, Monro JL.: The surgical treatment of restrictive cardiomyopathy in pseudoxanthoma elasticum. *Br Heart J* 59(2), 266-69, 1988.
 18. Fang ML, Astarita RW, Steinman HK.: Cardiac calcifications and yellow papules in a young man pseudoxanthoma elasticum. *Arch Dermatol* 124(10), 1560-1, 1563-4, 1988.
 19. Lebwohl M, Halperin J, Phelps RG.: Brief report occult pseudoxanthoma elasticum in patients with premature cardiovascular disease. *N Engl J Med* 329(17), 1237-9, 1993.
 20. Harikrishnan S, Das T, Namperumalsomy P.: Groenblad Strandberg syndrome -a case report. *Indian-J-Ophthalmol* 39(2), 74-5, 1991.

21. Belli A, Cowthorne S.: Visceral angiographic findings in pseudoxanthoma elasticum. *Br J Radiol* 61(725), 368-71, 1988.
22. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 1983. Gastrointestinal bleeding with ocular and cutaneous abnormalities. *N Eng J Med* 308(10), 579-85, 1983.
23. Slade AK, Jhon RM, Swonton RH.: Pseudoxanthoma elasticum presenting with myocardial infarction. *Br Heart J* 63(6), 372-3, 1990.
24. Lebowitz MG, Distefano D, Prioleau PG, Uram M, Yannuzzi LA, Fleischmajer R.: Pseudoxanthoma elasticum and mitral valve prolapse. *N Eng J Med* 307(4), 228-31, 1982.
25. McCreedy CA, Zimmerman TJ, Webster SF.: Management of upper gastrointestinal hemorrhage in patients with pseudoxanthoma elasticum. *Surgery* 105(2pt 1), 170-4, 1989.
26. Katogyan A, Saylan T, Tüzün Y.: *Dermatoloji Ank.Üniv. Basımevi, Ankara* 1985, pp.645-6.
27. Christiano AM, Lebowitz MG, Body CD, Uitto J.: Workshop on pseudoxanthoma elasticum: molecular biology and pathology of the elastic fibers. Jefferson Medical College Philadelphia, Pennsylvania. June 10, 1992, *J Invest Dermatol* 99(5), 630-3, 1992.
28. Viljoen DL, Blach C, Beightan P.: Plastic surgery in pseudozanthoma elasticum. *Plast Reconst Surg* 85(2), 233-8, 1990.
29. Lao TT, Walters BNJ, Swiet MDE.: Pseudoxanthoma elasticum and pregnancy two case reports. *British Journal of obstetrics and Gynaecology* 91, 1049-50, 1984.
30. Kundrotas L, Novak J, Kremzier J, Meenaghan M, Hassett J.: Gastric bleeding in pseudoxanthoma elasticum. *Am J Gastroenterol* 83(8), 868-72, 1988.
31. Light N, Thomas Meyric RH, Stephens A, Kiby JDT, Fryer PR, Avery NC.: Collagen and elastic changes in D. Penisilamine induced pseudoxanthoma elasticum-like skin. *British Journal of Dermatology* 114, 381-88, 1986.

32. Bao LL, Yang JS, Xiao J, Guo ZT.: Pseudoxanthoma elasticum A report of 5 cases in one family. *Chin Med J Engl* 104(3), 237-43, 1991.
33. Albrecht S, From L, Kahn HJ.: Lysozyme in abnormal dermal elastic fibers of cutaneous aging, solar elastosis and pseudoxanthoma elasticum. *J Cutan Pathol* 18(2), 75-80, 1991.
34. Schwartz E, Cruickshank FA, Lebwohl MG.: Elastase like protease and elastolytic activities expressed in cultured dermal fibroblast derived from lesional skin of patients with pseudoxanthoma elasticum, actinic elastosis and cutis laxa. *Clin Chim Acta* 176(2), 219-24, 1988.
35. Schwartz E, Thieberg M, Cruickshank FA, Lebwohl M.: Elastase digestion of normal and pseudoxanthoma elasticum lesional skin elastins. *Exp Mol Pathol* 55(2), 190-5, 1991.
36. Lebwohl M, Schwartz E, Lemlich G, Lovelace O, Shaikh-Bahai F, Fleischnajer R.: Abnormalities of connective tissue components in lesional and non lesional tissue of patients with pseudoxanthoma elasticum. *Arch-Dermatol Res.* 285(3), 121-6, 1993.
37. Fartasch M, Haneke E, Hornstein OP.: Mineralization of collagen and elastic fibers in superficial dystrophic cutaneous calcification an ultrastructural study. *Dermatologica* 181(3), 187-92, 1990.
38. Schultz PN, Sobol WM.: Angioid streaks and pseudoxanthoma elasticum. *JAMA* 265(1), 45, 1991.
39. Rosenzweig BP, Guarneri E, Kronzon I.: Echo-cardiographic manifestations in a patient with pseudoxanthoma elasticum. *Ann Intern Med* 119(6), 487-90, 1993.
40. De-Paepe A, Viljoen D, Matton M, Beighton P, Lenaerts V, Vossaert K, De-Bie S, Voet D, De-Laey JJ, Kint A.: Pseudoxanthoma elasticum: similar autosomal recessive subtype in Belgian and Afrikaner families. *Am J Med Genet* 38(1), 16-20, 1991.
41. Perrot LJ, Mrak RE.: Cardiac involvement in a child with unsuspected pseudoxanthoma elasticum. *Pediatr Pathol* 13(3), 273-9, 1993.

42. öztürkcan S, Marufi M, Göze F, Sezgin Y, Güler C.: Psödoksantoma elasticum. XIV. Ulusal Dermatoloji Kongresi Tebliğler Kitabı Cilt II. Ural A, Kot S, Özdemir Ş, Aktaş A, Parlak M, (ed).: 1-4 Eylül 1992, pp.111-122.
43. Goldstein BG, Leshner JL Jr.: Periumbilical pseudoxanthoma elasticum with systemic manifestations. *South-Med J* 84(6), 788-9, 1991.
44. Pruzan D, Rabbin PE, Heilman ER.: Periumbilical perforating pseudoxanthoma elasticum. *J Am Acad Dermatol* 26(4), 642-4, 1992.
45. Toporcer MB, Kantar GR.: Periumbilical hyperpigmented plaque. Periumbilical perforating pseudoxanthoma elasticum. *Arch-Dermatol* 126(12), 1639-42, 1990.
46. Lebowitz M.: Images in clinical medicine. Pseudoxanthoma elasticum. *N Engl J Med* 329(17), 1240, 1993.
47. Walker ER, Frederickson RG, Mayes MD.: The mineralization of elastic fibers and alterations of extracellular matrix in pseudoxanthoma elasticum. Ultrastructure, immunocytochemistry and x-ray analysis *Ach Dermatol* 125(1), 70-6, 1989.
48. Jurzyk RS, Ditre CM, Kantar GR, Spelvagel RL.: Plaque type intertriginous cutaneous calcification. *Cutis* 49(4), 289-91, 1991.
49. Klinger R, Poralla T, Dippold W, Meyer-Zum-Buschenfelde KH.: Pseudoxanthoma elasticum and rheumatoid arthritis. *Dtsch Med Wochenschr* 115(50), 1911-6, 1990.
50. Coleman K, Ross MH, McCabe M, Coleman R, Mooney D.: Disk drusen and angioid streaks in pseudoxanthoma elasticum. *Am J Ophthalmol* 112(2), 166-70, 1991.
51. Grand MG, Isserman MJ, Miller CW.: Angioid streaks associated with pseudoxanthoma elasticum in a 13 year old patient. *Ophthalmology* 94(2), 197-200, 1987.
52. Parederiol L, Marianj F, Baldini V.: Pseudoxanthoma elasticum and rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 147(2), 206-7, 1987.
53. O'Donnell BF, Powell FC, O'Loughlin S, Acheson RW.: Angioid streaks in

- beta thalassaemia minor (letter). *Br J Ophthalmol* 75(10), 639, 1991.
54. Kim DD, Pulido JS, Wippliner WA.: Indocyanine green angiographic findings in pseudoxanthoma elasticum (letter). *Am J Ophthalmol* 116(6), 767-9, 1993.
 55. Clarkson JG.: Paget's disease and angioid streaks. *Br J Ophthalmol* 75(8), 511, 1991.
 56. Gomolin JE.: Development of angioid streaks in association with pseudoxanthoma elasticum. *Can J Ophthalmol* 27(1), 30-39, 1992.
 57. Scharer K, Hausser I, Anton Lamprecht I, Tilgen W.: Pseudoxanthoma elasticum. *Pediatr Nephrol* 4(1), 97-9, 1990.
 58. Aesopos A, Stamatelos G, Sawides P, Rombos I, Tassiopoulos T, Kaklamanis P.: Pseudoxanthoma elasticum and angioid streaks in two cases of beta-thalassaemia. *Clin Rheumatol* 8(4), 522-7, 1989.
 59. Davis AL, Wojnarowska FT, Frith P.: Pseudoxanthoma elasticum presenting with blindness. *J R Soc Med* 82(10), 627-8, 1989.
 60. Aessopos A, Savvides P, Stamatelos G, Rombos I, Tassiopoulos T, Karagiorga M, Kaklamanis P, Fessas P.: Pseudoxanthoma elasticum-like skin lesions and angioid streaks in beta thalassaemia. *Am J Hematol* 41(3), 159-64, 1992.
 61. Sharif KW, Doig WM, Kinsella FP.: Visual impairment in a case of juvenile Paget's disease with pseudoxanthoma elasticum. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 26(6), 299-302, 1989.
 62. Clarkson JG.: Paget's disease and angioid streaks: one complication less ? (letter) *Br J Ophthalmol* 75(8), 511, 1991.
 63. Johnson BW, Oshinskie L.: Diagnosis and management of angioid streaks. *J Am Optom Assoc* 59(9), 704-11, 1988.
 64. Yapc Y, Gleaton MS, Buettner H.: Visual loss associated with pseudoxanthoma elasticum. *Retina* 12(4), 315-9, 1992.
 65. Nishido H, Endo M, Koyanogi H, Ichihara T, Takao A, Maruyoma M.: Coronary artery by pass in a 15 year old girl with pseudoxanthoma elasticum. *Ann Thorac Surg* 49(3), 483-5, 1990.

66. Bennis A, Mehadji BA, Souлами S, Tahiri A, Chraibi N.: Cardiovascular manifestations of hereditary dysplasias of connective tissue. *Ann Cardiol Angeiol Paris* 42(4), 173-81, 1993.
67. Hodson EM, Antico VF, O'Neill P.: Hypertension associated with diffuse small artery calcification a case report. *Pediatr Nephrol* 6(6), 556-8, 1992.
68. Fukuda K, Uno K, Fujii T, Mukai M, Handa S.: Mitral stenosis in pseudoxanthoma elasticum. *Chest* 101(6), 1706-7, 1992.
69. Hamada M, Fukuda K, Hando S, Abe S, Hasegawa N, Ogawa S, Nakamura Y.: A case pseudoxanthoma elasticum with coronary invasion manifested with unstable angina. *Nippon, Naika, Gakkai, Zasshi.* 78(1), 54-8, 1989.
70. Neldner KH.: Pseudoxanthoma elasticum. *Int J Dermatol.* 27(2), 98-100, 1988.
71. Korn S, Seilnacht J, Huth C, Feller AM.: Cardiovascular manifestations of pseudoxanthoma elasticum. *Thorac Cardiovasc Surg* 35(3), 191-4, 1987.
72. Irani C, Dagonet Y, Casasopiana A, Ribierre M.: Pseudoxanthoma elasticum with aortic insufficiency and arterial hypertension in a 12 year old boy. *Arch Fr Pediatr* 41(5), 337-9, 1984.
73. Przybojewski JZ, Maritz F, Tiedt FA, Van-der-Walt JJ.: Pseudoxanthoma elasticum with cardiac involvement. A case report and review of the literature. *S Afr Med J* 59(8), 268-75, 1981.
74. Navarro-Lopez F, Llorinan A, Ferrer-Roca O, Betriu A, Sanz G.: Restrictive cardiomyopathy in pseudoxanthoma elasticum *Chest.* 78(1), 113-5, 1980.
75. Kansy J, Osiecka Z, Bienmat A, Dumanski Z.: Pseudoxanthoma elasticum with hypertension in a 13 year old girl. *Pediatr Pol* 55(5), 633-7, 1980.
76. Schafer U, Thiem P, Kolde G, Barenbrock M, Zidek W.: Pseudoxanthoma elasticum. Clinically typical but frequently overlooked. *Dtsch Med Wochenschr* 25, 117(39), 1479-84, 1992.
77. Dymock RB.: Pseudoxanthoma elasticum: report of a case with reno-vascular hypertension. *Australas J Dermatol* 20(2), 82-4, 1979.
78. Mendelsohn G, Bulkley BH, Hutchins GM.: Cardiovascular manifestation of pseudoxanthoma elasticum. *Arch Pathol Lab Med* 102(6), 298-302, 1978.

79. Wahlqvist ML, Fox RM, Beech AM, Favilla I.: Peripheral vascular disease as a mode of presentation of pseudoxanthoma elasticum. *Aust N Z J. Med.* 7(5), 523-5, 1977.
80. Neumann E, Muhlberg H.: Blood circulation disturbances of the upper extremities as a principle symptom of pseudoxanthoma elasticum. *Z. Gesamte Inn Med* 31(22), 948-52, 1976.
81. Bette JM, Banas JS, Moran J, Pinn V, Levine HJ.: Coronary artery disease in an 18 year old with pseudoxanthoma elasticum successful surgical therapy. *Am J Cardiol* 36(4), 515-20, 1975.
82. Schachner-L, Young D.: Pseudoxanthoma elasticum with severe cardiovascular disease in a child. *Am J Dis Child* 127(4), 571-5, 1974.
83. Guivarch P, Florent C, Desaint B, Tubiana JM, Merland JJ, Levy VG.: Upper digestive hemorrhage in pseudoxanthoma elasticum. *Gastroenterol. Clin Biol* 13(4), 432-4, 1989.
84. Kito K, Kobayashi N, Mori N, Kohno H.: Ruptured aneurysm of the anterior spinal artery associated with pseudoxanthoma elasticum. Case report. *J Neurosurg* 58(1), 126-8, 1983.
85. Keim HJ, Holtermuller KH, Walter U, Bork K, Rothmund M, Gabbert H.: Massive upper gastrointestinal bleeding as first clinical manifestation of pseudoxanthoma elasticum. *Z. Gastroenterol* 18(1), 20-9, 1980.
86. Iqbal A, Alter M, Lee SH.: Pseudoxanthoma elasticum a review of neurological complications. *Ann Neurol* 4(1), 18-20, 1978.
87. Smallridge RC, Gemayel N.: Pseudoxanthoma elasticum and autoimmune thyroid disease (letter). *Arch Intern Med* 143(7), 1490, 1983.
88. Satoh M, Akizuki M, Hama N, Akama H, Matsushita Y, Kawai S, Fukuda T, Homma M.: Rheumatoid arthritis in a patient with pseudoxanthoma elasticum. *Intern Med* 32(6), 508-9, 1993.
89. Tasaka T, Nagai M, Kubota Y, Sasaki K, Murata M, Taoka T, Ykeda K, Tanaka T, Takahara J, Yrino S.: Acute myelocytic leukemia associated with thrombocytosis and inv 3 (q21,3-q26,2) in a case of Gronblad-Strandberg

- syndrome. *Leuk Res* 16(12), 1187-90, 1992.
90. Muratani H, Nakashima T, Ueno M, Sato H, ŷnoue K, Shiraki Y.: Pseudoxanthoma elasticum associated with Hashimoto's Hyroiditis. *Jpn J Med* 21(3), 223-6, 1982.
 91. Crespi G, Derchi LE, Saffiotti S.: Sonographic detection of renal changes in pseudoxanthoma elasticum. *Urol Radiol* 13(4), 223-5, 1992.
 92. Prick JJ, Thijssen HO.: Radiodiagnostic signs in pseudoxanthoma elasticum generalisatum (dysgenesis elastofibrillars mineralisans). *Clin Radiol* 28(5), 549-54, 1977.
 93. Lebwahl M, Phelps RG, Yannuzzi L, Chang-S, Schwartz I, Fuchs W.: Diagnosis of pseudoxanthoma elasticum by scar biopsy in patients without characteristic skin lesions. *N Eng J Med* 317(6), 347-50, 1987.
 94. Consoli SM.: Approche psychosomatique en pathologie cardiovasculari EMC. 37402, E20-4, 1990.
 95. Hackett P, Rasenbaum JF.: Emotional psychiatric disorders and the heart. *Heart Disease A text book of cardiovasculair medicine*. Braunwald. 1984, 1826.
 96. Rose GA, Blackburn HW.: Cardiovasculer survey methods. WHO monogr. Ser. 56. 93, 1968.
 97. Shaper AG, Wannamethee G.: Physical activity and ischaemic heart disease in middle-aged British en. *Br Heart J*. 66, 384-94, 1991.
 98. Thulin T, Andersson G, Schersten B.: Meassurement of blood pressure routine test in need of standardiation. *Postgrad Med J* 521, 390, 1975.
 99. Calbreath DF.: *Clinical Chemistry, A Fundamental Textbook*. Phl: WB Saunders Company 1992, 68.
 100. Diagnostic Systems Group: Synhcron Cx5 diagnostics and trouble shosting guide. Brea. USA.1990.
 101. Tan EM.: Autoantibodies to nuclear lamins. *Ann Intern Med* 198:897, 1988.
 102. Feigenbaum H.: *Echocardiography* 4 th.ed. Philadelphia. Lea-Febiger, 8-127, 1986.

103. Paris AF.: Non invasive cardiac diagnosis. N Engl J Med 296-316, 1977.
104. Timuralp B, Çiftçi H.: Ekokardiografi Lisansüstü yaz okulu. Anadolu Üniv. Basımevi, Eskişehir 1988, 1-142.
105. Grossman W. ed. Cardiac catheterization and angiography. Philadelphia: Lea and Febiger 1986.