



**PERİFERİK ARTER HASTALARINDA OSTEOPATİK MANUEL  
TEDAVİNİN ARTERİEL DOLAŞIM ÜZERİNE ETKİSİ**

**Muhammet Ayhan ORAL**

**DOKTORA TEZİ  
FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**NİSAN 2019**

Muhammet Ayhan Oral tarafından hazırlanan “PERİFERİK ARTER HASTALARINDA OSTEOPATİK MANUEL TEDAVİNİN ARTERİEL DOLAŞIMA ETKİSİ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**Danışman:** Prof. Dr. Nevin A. GÜZEL

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



**Başkan :** Prof. Dr. Arzu DAŞKAPAN

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Sanko Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



**Üye :** Prof. Dr. Necmiye ÜN YILDIRIM

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



**Üye :** Doç. Dr. İlke KESER

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



**Üye :** Doç. Dr. Bülent ELBASAN

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Tez Savunma Tarihi: 10/04/2019

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Muhammet Ayhan ORAL

(10.04.2019)



PERİFERİK ARTER HASTALARINDA OSTEOPATİK MANUEL TEDAVİNİN  
ARTERİEL DOLAŞIMA ETKİSİ

(Doktora Tezi)

Muhammet Ayhan ORAL

GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Nisan 2019

ÖZET

Periferik arter hastalığı (PAH), alt ekstremitelerde, periferik arterlerin daralmasına neden olan kronik, aterosklerotik bir süreçtir. Osteopatik manuel tedavi (OMT) yöntemi de pek çok patoloji için yeni bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmanın amacı, PAH tanılı hastalarda, OMT'nin arteriel dolaşım üzerindeki etkisini araştırmaktır. Çalışmaya 14 OMT grubunda, 14 kontrol grubunda olmak üzere 28 hasta katılmıştır. OMT grubundaki hastalara, haftada 2 kez olacak şekilde 4 hafta boyunca OMT dolaşım modeli uygulanmıştır. Uygulama öncesi ve sonrasında femoral arter çap, debi, altı dakika yürüme mesafesi, ağrı, yaşam kalitesi (KF-36) ve fiziksel aktivite düzeyi kapasiteleri (UFAA) değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler sonucunda OMT grubunda, sağ tanılı hastaların sağ femoral arter debilerinde ve yürüme mesafelerinde anlamlı gelişmeler kaydedilmiştir ( $p<0.05$ ). OMT grubunda aktivite ve dinlenme anındaki ağrı, tedavi öncesine göre kıyaslandığında anlamlı derecede azaldığı belirlenmiştir ( $p<0.05$ ). OMT ve kontrol grubu yaşam kalitesi bakımından karşılaştırıldığında, OMT grubunda ağrı ve enerji/canlılık/vitalite parametrelerinde anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Ancak, her iki grup karşılaştırıldığında tedavi alan grupta debi, yaşam kalitesi ve fiziksel aktivite düzeyinde artış, ağrıda azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Tüm bu sonuçlar neticesinde PAH'lı hastalarda, kardiyovasküler iskemik olayları azaltmak, fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesini iyileştirmek için medikal tedavi, egzersiz ve yaşam tarzı değişikliği dışında OMT uygulamasının da bir tedavi seçeneği olabileceği söylenebilir.

Bilim Kodu : 1024

Anahtar Kelimeler : Periferik Arter Hastalığı, Osteopatik Manuel Tedavi

Sayfa Adedi : 105

Danışman : Prof. Dr. Nevin A. GÜZEL

THE EFFECT OF OSTEOPATHIC MANUAL TREATMENT ON ARTERIAL  
CIRCULATION IN PERIPHERAL ARTERY PATIENTS

(Ph. D. Thesis)

Muhammet Ayhan ORAL

GAZİ UNIVERSITY  
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

April 2019

ABSTRACT

Peripheral artery disease (PAD) is a chronic atherosclerotic process that causes narrowing of peripheral arterial vessels in the lower extremities. Osteopathic manual therapy (OMT) is one of the new treatment options for various pathologies. The aim of this study was to investigate the effect of OMT on arterial circulation in patients with PAD. 28 patients (OMT=14, Control=14) were included in the study. In the OMT group, the OMT circulation model was applied to the participants twice a week for a duration of 4 weeks. Before and after the application, femoral artery diameter, flow rate, six minute walking distance, pain, health quality (SF-36) and physical activity level (IPAQ) in the patients were evaluated. Statistically significant improvements were observed in the right femoral artery flow rates and walking distances of the right-affected patients in the OMT group ( $p < 0,05$ ). In the OMT group, activity and resting pain values were significantly decreased when compared to the values prior to the treatment ( $p < 0,05$ ). When OMT and control groups were compared in terms of quality of life, there was a statistically significant difference in pain and energy / viability / vitality parameters in the OMT group ( $p < 0,05$ ). However, when both groups were compared, increase in flow rate, quality of life and physical activity level and decrease pain in treated group there was no statistically significant difference. In consequence of these findings, in addition to medical treatment, exercise and lifestyle changes, OMT could also provide a treatment option for reducing cardiovascular ischemic events and improving functional status and quality of life for patients with PAD.

Science Code : 1024

Key Words : Peripheral Arterial Disease, Osteopathic Manual Treatment

Page Number : 105

Advisor : Prof. Dr. Nevin A. GÜZEL

## TEŞEKKÜR

Çalışmanın oluşmasında, içeriğinin düzenlenmesinde, yürütülmesinde ve tez sonuçlarının yorumlanmasında akademik bilgi ve deneyimi ile büyük katkı sağlayan tez danışmanım, kıymetli hocam Prof. Dr. Nevin A. GÜZEL'e,

Tez izleme komitesinde yer alarak, tezin planlanması ve gerçekleştirilmesindeki destek ve katkıları için emekli Bölüm Başkanım Prof. Dr. Arzu DAŞKAPAN ve Doç. Dr. İlke KESER'e,

Tez vakalarını almamda kolaylık sağlayan Bölüm Başkanım Doç. Dr. Meral SERTEL'e,

Çalışma grubunun oluşturulmasında vakaları yönlendiren Doç. Dr. Dilek ERER'e ve kıymetli ekibine,

Hastaların radyolojik değerlendirilmesinde yardımcı olan Doç. Dr. Koray AKKAN'a,

Büyük destekçim, hayat arkadaşım Esra İNCESU ORAL'a,

Yorgun anlarımda kendisine sarılarak enerji depoladığım güleç kızım Nil ORAL'a

Sonsuz teşekkürlerimle...

**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa</b>
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xi
RESİMLERİN LİSTESİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	5
2.1. Periferik Arter Hastalığı .....	5
2.1.1. Periferik arter hastalığı risk faktörleri.....	5
2.1.2. Periferik arter hastalığında ateroskleroz.....	7
2.1.3. Periferik arter hastalığı patolojik ve klinik belirtileri.....	9
2.1.4. Periferik arter hastalığı tanılama yöntemleri .....	17
2.1.5. Periferik arter hastalığı tedavi yöntemleri.....	22
2.2. Osteopatik Manuel Tedavi.....	32
2.2.1. Osteopatik manuel tedavinin tarihçesi.....	32
2.2.2. Osteopatik manuel tedavinin temel prensipleri.....	34
2.2.3. Osteopatik manuel tedavide dolaşım modeli.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Bireyler.....	37

	<b>Sayfa</b>
3.1.1. Dahil edilme kriterleri .....	38
3.1.2. Dahil edilmeme kriterleri.....	38
3.2. Yöntem.....	38
3.2.1. Değerlendirmeler.....	38
3.2.2. Uygulamalar .....	42
3.3. İstatistiksel Analiz.....	48
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>49</b>
4.1. Tanımlayıcı İstatistik Bulguları.....	49
4.2. Tanılanan Ekstremiteye Göre Arter Çapı, Debisi ve Yürüme Mesafesi Değerlerinin Grup İçi Değişimi.....	50
4.2.1. Tanılanan ekstremiteye göre OMT grubunda arter çapı, debisi ve yürüme mesafesi değişimi.....	50
4.2.2. Tanılanan ekstremiteye göre kontrol grubunda arter çapı, debisi ve yürüme mesafesi değişimi.....	51
4.3. OMT ve Kontrol Grubunda Arter Çap, Debi ve Yürüme Mesafesinin Grup İçi Değişimi .....	52
4.4. Tanılanan Ekstremiteye Göre OMT ve Kontrol Grubunda Arter Çap, Debi ve Yürüme Mesafesi Değişiminin Gruplar Arası Karşılaştırılması .....	53
4.5. OMT ve Kontrol Grubunda Arter Çap, Debi ve Yürüme Mesafesi Değişiminin Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	54
4.6. OMT ve Kontrol Grubunda Yaşam Kalitesinin Grup İçi Değişimi.....	55
4.7. OMT ve Kontrol Grubunda Yaşam Kalitesinin Gruplar Arası Değişimi.....	56
4.8. OMT ve Kontrol Grubunda VAS ve IPAQ Değerlerinin Grup İçi Değişimi...	56
4.9. OMT ve Kontrol Grubunda VAS ve IPAQ Değerlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	57
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>59</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>67</b>

	<b>Sayfa</b>
KAYNAKLAR.....	69
EKLER.....	87
EK-1. Etik Kurul İzni.....	88
EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.....	91
EK-3. Değerlendirme Formu .....	97
ÖZGEÇMİŞ.....	104



## ÇİZELGELERİN LİSTESİ

<b>Çizelge</b>	<b>Sayfa</b>
Çizelge 2.1. Normal fizyolojik testlerle bacak ağrısı veya klaudaikasyon için alternatif teşhisler (PAH ile ilgili olmayan).....	20
Çizelge 2.2. Kronik Ekstremitte İskemisi (KEİ) tedavisi .....	31
Çizelge 4.1. Demografik özellikler .....	49
Çizelge 4.2. Gruplara göre tanılanan ekstremitte dağılımı.....	49
Çizelge 4.3. Tanılanan ekstremitteye göre OMT grubunda arter çapı, debisi ve yürüme mesafesi değişimi.....	50
Çizelge 4.4. Tanılanan ekstremitteye göre kontrol grubunda arter çapı, debisi ve yürüme mesafesi değişimi.....	51
Çizelge 4.5. OMT ve Kontrol Grubunda Arter Çap, Debi ve Yürüme Mesafesinin Grup İçi Değişimi.....	52
Çizelge 4.6. Tanılanan Ekstremitteye Göre OMT ve Kontrol Grubunda Arter Çap, Debi ve Yürüme Mesafesi Değişiminin Gruplar Arası Karşılaştırılması...	53
Çizelge 4.7. OMT ve Kontrol Grubunda Arter Çap, Debi ve Yürüme Mesafesi Değişiminin Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	54
Çizelge 4.8. OMT ve Kontrol Grubunda Yaşam Kalitesinin Grup İçi Değişimi.....	55
Çizelge 4.9. OMT ve Kontrol Grubunda Yaşam Kalitesinin Gruplar Arası Değişimi...	56
Çizelge 4.10. OMT ve Kontrol Grubunda VAS ve IPAQ Değerlerinin Grup İçi Değişimi.....	57
Çizelge 4.11. OMT ve Kontrol Grubunda VAS ve IPAQ Değerlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	57



**ŞEKİLLERİN LİSTESİ**

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
Şekil 2.1. İskemi/Reperfüzyon fenomeni.....	13
Şekil 2.2. Şüpheli PAH tanısında tanımlayıcı testler.....	21
Şekil 2.3. Şüpheli KEİ tanısında tanımlayıcı testler .....	22



**RESİMLERİN LİSTESİ**

<b>Resim</b>	<b>Sayfa</b>
Resim 2.1. Aterosklerozun patogenezi.....	8
Resim 2.2. Dr.Still ve ilk öğrencileri .....	33
Resim 3.1. Renkli Doppler incelemesi.....	39
Resim 3.2 Oksipital gevşetme için uygulama. ....	42
Resim 3.3. Supraklavikular gevşetme için uygulama.....	43
Resim 3.4. Sternum mobilizasyon için uygulama.....	43
Resim 3.5. Omentum minus gevşetme için uygulama.....	44
Resim 3.6. Karaciğer pompalama için uygulama.....	44
Resim 3.7. Diyafram mobilizasyon için uygulama.....	45
Resim 3.8. Büyük manevra için uygulama.....	46
Resim 3.9. Kalça eklemi genel osteopatik manuel tedavi.....	46
Resim 3.10. Diz eklemi genel osteopatik manuel tedavi.....	47
Resim 3.11. Ayak bileği eklemi genel osteopatik manuel tedavi.....	47

## SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

### Kısaltmalar

### Açıklamalar

<b>ABI</b>	Ayak bileği brakiyal indeks
<b>AEİ</b>	Akut ekstremite iskemisi
<b>ASA</b>	Asetilsalisilik asit
<b>ASO</b>	Amerikan osteopati okulu
<b>BKPDÇ</b>	Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması
<b>BTA</b>	Bilgisayarlı tomografi anjiyografi
<b>CRP</b>	C reaktif protein
<b>DSA</b>	Dijital subtraksiyon anjiyografi
<b>DUT</b>	Doppler ultrason taraması
<b>ESM</b>	Ekstrasellüler matriks
<b>HDL</b>	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
<b>IPAQ</b>	International physical activity questionnaire
<b>İK</b>	İntermitant klaudikasyon
<b>İL</b>	İnterloklin
<b>İ/R</b>	İskemi / reperfüzyon
<b>KAH</b>	Koroner arter hastalığı
<b>KEİ</b>	Kritik ekstremite iskemisi
<b>KKÇ</b>	Kalp koruma çalışması
<b>KSÖD</b>	Kalp sonuçlarını önleme değerlendirmesi
<b>MI</b>	Myokard infarktüs
<b>MKP</b>	Monosit kemoatraktan proteini
<b>MMP</b>	Matriks metalloproteinaz
<b>NO</b>	Nitrik oksit
<b>LDL</b>	Düşük yoğunluklu lipoprotein
<b>OMT</b>	Osteopatik manuel tedavi
<b>TkBO<sub>2</sub></b>	Transkütanöz oksijen basınç ölçümü

<b>TNF</b>	Tümör nekroz faktör
<b>PAH</b>	Periferik arter hastalığı
<b>PAI</b>	Plazminojen aktivatör inhibitör
<b>SKB</b>	Sistolik kan basıncı
<b>UFAA</b>	Uluslararası fiziksel aktivite anketi
<b>USKME</b>	Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü
<b>VAS</b>	Vizüel analog skalası
<b>VHAM</b>	Vasküler hücre adezyon molekülü
<b>VKI</b>	Vücut kütle indeksi



## 1. GİRİŞ

Periferik arter hastalığı (PAH), alt ekstremitelerde, periferik arterlerin daralmasına neden olan kronik, aterosklerotik bir süreçtir. Dünya çapında %10'a varan prevalansa sahiptir, bu oran 50 yaşın üzerindeki hastalarda yaklaşık %30'a çıkmaktadır [1]. PAH, birçok hastada asemptomatiktir ve hastalığın en erken belirtisi yürüme sırasında hissedilen ağrıdır ve bu ağrı intermitant klaudikasyon (İK) olarak bilinir. Hastalığın en sık görülen tipi olan kritik ekstremitte iskemisi (KEİ), hemen tedavi edilmezse ekstremitte kaybı veya hastanın ölümüyle sonuçlanabilir [2].

Periferik arter hastalığında ateroskleroza rastlanmaktadır. Aterosklerozun patogenezi, biyolojik ortam, hemodinamik faktörler ve genetik faktörler olarak 3 öge içermektedir [3]. PAH ve diğer kardiyovasküler hastalıklardan sorumlu aterosklerotik risk faktörleri ortaktır. Bu risk faktörleri, yaş, cinsiyet, etnik köken, sigara kullanımı, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, kronik böbrek yetmezliği olarak sıralanmaktadır [4].

PAH'ta çeşitli patolojik ve klinik belirtilere rastlanmaktadır. C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, hiperhomosisteinemi, lipoprotein (a) patolojik belirtiler olarak belirtilmiştir [2]. Klinik belirtiler ise, klaudikasyon, akut ekstremitte iskemisi (AEİ), doku kaybı – nekroz, kritik ekstremitte iskemisi (KEİ), ekstremitteye giden düzenli kan akımının bozulması, fonksiyonel durumun kötüleşmesi, ekstremitenin canlılığını yitirmesi olarak sıralanmıştır [5].

PAH tanılı hastalarda iskemi/reperfüzyon (I/R) geliştiği her zaman, yürüme hızını azaltmaları ve/veya yürümeyi durdurmaları gerekir. Klaudikasyon sırasında geçici olarak iskemik hale gelen kas kütlelerinde oluşan I/R, oksidatif stres sürecini tetikleyebilir [6, 7]. Daha ciddi belirti olan kritik ekstremitte iskemisi (KEİ), istirahatte meydana gelen ekstremitte ağrısı veya etkilenen ekstremitteye kan akışının ciddi şekilde azalması nedeniyle ekstemite kaybı olarak tanımlanır [8]. Ekstremitenin ihtiyacı olan oksijeni sağlayamayan yetersiz kan akışına bağlı olarak ortaya çıkar, sonuçta istirahat ağrılarına veya bacakların trofik lezyonlarına veya her ikisine birden yol açan patofizyolojik olaylar gelişir [9]. Böylece, KEİ, PAH'ın "son aşaması" olarak kabul edilir. Tedavi edilmezse, distal ekstremitelerde yeterli

kan akışı olmaması ve oksijenasyon sağlanmasına bağlı olarak sekonder ekstremitte kaybına yol açar [10].

PAH'lı hastalar, kardiyovasküler iskemik olayları azaltmak ve fonksiyonel durumu iyileştirmek için yapısal egzersiz ve yaşam tarzı değişikliği de dahil olmak üzere kapsamlı bir tedavi programı almalıdır [5]. Tüm tedavi planları, risk faktörlerinin agresif modifikasyonunu içermelidir. Buna sigara bırakma, kilo kaybı, diyet, hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet, homosistein, inflamasyon, antiplatelet ilaç tedavisi ve egzersiz dahildir [1, 11]. Kritik ekstremitte iskemisi için ise endovasküler revaskülarizasyon yöntemi ve cerrahi revaskülarizasyon yöntemi kullanılmaktadır [5].

Literatürde alt ekstremitte dolaşımını manuel terapi ile destekleyen birkaç çalışma bulunmaktadır [12-14]. Bu manuel terapi yöntemlerinden biri de osteopatik manuel tedavi yöntemidir.

Osteopatik manuel tedavi (OMT), A. Taylor Still tarafından 22 Haziran 1874'te bulunmuştur. OMT'nin kendine ait felsefeleri bulunmaktadır [15]. OMT, 5 modellen bir konsepte sahiptir. Bunlar, biyomekanik model, solunum-dolaşım modeli, nörolojik model, metabolik enerji modeli ve davranışsal model olarak sıralanmıştır [16].

Kuchera tarafından geliştirilen [17], dolaşımsal homeostazı geliştirmeyi amaçlayan dolaşım modeli [18], oksijenin ve besin maddelerinin taşınması ve metabolik atıkların uzaklaştırılması yoluyla hücre dışı ortamların korunması ve geliştirilmesi ile ilgilidir. Bu modelde, klinik amaç vücut sıvılarının akışını veya dolaşımını engelleyen temel doku streslerini tanımlamak ve ortadan kaldırmaktır [19]. OMT'nin terapötik uygulaması, solunum mekaniğini, dolaşımı ve vücut sıvılarının akışını etkileyen somatik işlev bozukluklarına yöneliktir [16].

Literatürde OMT'nin PAH tanılı hastalarda uygulandığı yalnızca bir çalışmaya rastlanmıştır [13]. Bu çalışmada da, etkilenen ekstremitede arter çapı ve debisi ile ilgili herhangi bir değerlendirme olmadığı, yalnızca hastaların ABİ, fonksiyonel performans, yaşam kalitesi ve kan parametrelerinin değerlendirildiği görülmüştür. OMT'nin tüm fizyolojik etkileri göz önüne alındığında, PAH tanılı hastalarda ekstremitelerin özellikle periferinde dolaşımı

artırabileceği, arter çap ve debisini değiştirebileceği düşüncesinden yola çıkarak bu çalışma planlanmıştır.

Çalışmanın amacı; periferik arter hastalarında, osteopatik manuel tedavinin arteriel dolaşım üzerindeki etkisini araştırmaktır.

H<sub>0</sub>: Periferik arter hastalığı tanılı hastalarda, osteopatik manuel tedavinin arter çapı, arter debisi, yürüme mesafesi, ağrı, yaşam kalitesi ve fiziksel aktivite düzeyi üzerine etkisi yoktur.

H<sub>1</sub>: Periferik arter hastalığı tanılı hastalarda, osteopatik manuel tedavinin arter çapı, arter debisi, yürüme mesafesi, ağrı, yaşam kalitesi ve fiziksel aktivite düzeyi üzerine etkisi vardır.





## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Periferik Arter Hastalığı (PAH)

Periferik arter hastalığı (PAH), alt ekstremitelerde, periferik arterlerin daralmasına neden olan kronik, aterosklerotik bir süreçtir. Dünya çapında %10'a varan prevalansa sahiptir, bu oran 50 yaşın üzerindeki hastalarda yaklaşık %30'a çıkmaktadır [1]. Hastalığın en fazla görülen tipi olan kritik ekstremitte iskemisi, hemen tedavi edilmezse ekstremitte kaybı veya hastanın ölümüyle sonuçlanabilir [2].

Ateroskleroz, vasküler lümeneye doğru çıkıntı yapan, altta yatan ortamı zayıflatan aterom veya ateromatöz ya da fibröz yağ plaklar olarak adlandırılan intimal lezyonlarla karakterizedir [3]. Alt ekstremitelerin aterosklerotik hastalığında, arteriyel stenozlar, uzamış kan akımının kademeli olarak azalmasına neden olur ve bu da klinik olarak ağrı ve doku kaybı olarak kendini gösterir. PAH olan birçok hasta asemptomatiktir. Hastalığın en erken belirtisi yürüme sırasında ağrıdır ve intermitant klaudikasyon (İK) olarak bilinir. Tedavi edilmezse, istirahatatta ağrıya, doku kaybına veya kangrene neden olabilir [2].

#### 2.1.1. Periferik arter hastalığı risk faktörleri

PAH ve diğer kardiyovasküler hastalıklardan sorumlu aterosklerotik risk faktörleri tüm bu durumlar için ortaktır. Bu predispozan risk faktörleri, Framingham Kalp Çalışması ve Çoklu Risk Faktörü Müdahale Denemesi gibi prospektif çalışmalarla tanımlanmıştır [4].

#### Yaş, cinsiyet ve etnik köken

PAH sıklığı ve prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Framingham Offspring Çalışması, her 10 yaş için PAH oranının 2,6 olduğunu göstermiştir [20]. Her ne kadar bazı çalışmalarda iki cinsiyet arasında benzerlik görülse de, erkek / kadın oranı genellikle 2/1 olarak bildirilmektedir. Bu bulgu kısmen, östrojenin premenopozal kadınlarda koruyucu etkileri ile açıklanabilir. PAH, siyah etnik köken için 2,8 oran ile bağımsız bir risk faktörüdür [21].

## Sigara

Sigara, PAH gelişimi için en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Sigara içenlerde, içmeyenlere göre İK'nın (yürüme sırasında bacak ağrısı) 3 kat daha fazla olduğu son birkaç yıldan beri bilinmektedir [1]. Sigara içimini azaltmaya yönelik halk sağlığı stratejileri, uzun süredir İK tanılı hastalar için önem kazanmıştır. Edinburgh Arter Çalışması, sigara içenlerde içmeyenlere göre İK'da 4 kat risk artışı göstermiştir [22]. Ek olarak, 29 çalışmadan oluşan bir meta analizde, sigara içmeye devam eden hastalarda cerrahi bypass greftlerinin başarısızlık oranının 3 kat daha fazla olduğunu belirtmiştir [23]. Sigara içmenin bu komplikasyonları, artan oksidatif stresi takiben gelişen endotelial disfonksiyon, proinflatuar ve trombotik durumlarla ilişkilendirilebilir [24].

## Diyabet

Sigara içimi ile birlikte diyabet, PAH tanılı hastalarda temel olarak infrapopliteal arterleri etkileyen önemli bir risk faktörüdür. Hemogloblin A1c'de (HbA1c) her % 1'lik bir artış için, % 26'luk artmış PAH riski vardır [25]. PAH için, Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (BKPDÇ), hipergliseminin şiddetine ek olarak, hiperglisemi süresinin diğer faktörlerden bağımsız olarak artan risk ile ilişkili olduğunu bulmuştur [26]. Bu bulgular diyabetin erken tanısının ve sıkı glisemik kontrolün PAH'nın başlangıcını ve / veya ilerlemesini en aza indirmenin çok önemli olduğunu vurgulamaktadır. Diyabet tanılı hastalarda PAH, agresif ve diyabetik olmayan hastalara göre daha hızlı ilerleyicidir. Bu hastalarda önemli ölçüde daha yüksek amputasyon insidansına rastlanmaktadır. Diyabet tanılı bir kişinin hastaneye kabul edilmesinin en yaygın ve en maliyetli nedenlerinden biri ayak ülseri ve / veya enfeksiyondur [2].

## Hipertansiyon

BKPDÇ artmış sistolik kan basıncının (SKB) PAH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bulmuştur. SKB'deki her 10 mm Hg'lik artış, PAH geliştirme riski için %25'lik bir artış ile ilişkilidir [26]. Framingham Kalp Çalışması, 160/95 mm Hg'den daha büyük bir kan basıncının İK riskini yaklaşık 3 kattan 4 katına çıkardığını tespit etmiştir [27]. Diğer çalışmalarda, hipertansif olan ve olmayanlar arasında PAH prevalansı sırası ile %6,9 ve

%2,2 olarak belirtilmiştir [21]. Ancak, PAH gelişiminde hipertansiyonun etkisi, diyabet veya sigara içmekten daha azdır.

### Hiperlipidemi

Hiperlipidemi, PAH gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür ve Framingham Kalp Çalışmasından elde edilen veriler, 7 mmol / L'den (270 mg / dL) daha büyük bir açlık kolesterol konsantrasyonunun, İK riskinde 2 kat artışa yol açtığını göstermiştir. Önceki çalışmalar, toplam kolesterolde her 10 mg'lık artış için oluşabilecek PAH riskinde % 5 ila % 10'luk bir artış olduğunu bulmuştur [28].

### Diğer faktörler

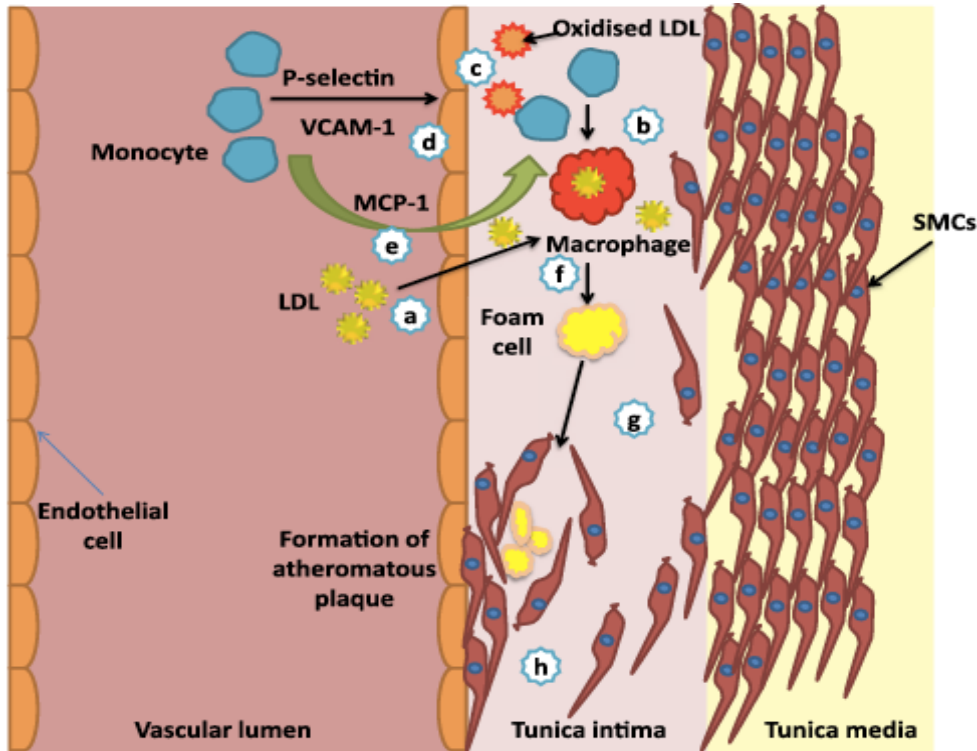
Kronik böbrek yetmezliği, artmış hematokrit hiperviskozite durumuna neden olmaktadır ve hiperhomosisteinemide PAH riskinin artmasına bağlı gibi görünmektedir. Ancak bu bağlantıların nedensel olup olmadığı belirsizdir. Bazı yeni çalışmalar, PAH'lı hastalarda C-reaktif proteinin (CRP) artmış olduğunu göstermiştir [29] ancak bu bağlantı için sınırlı miktarda kanıt bulunmaktadır.

### **2.1.2. Periferik arter hastalığında ateroskleroz**

Aterosklerozun patogenezi 3 öge içermektedir: 1) Biyolojik ortam (daha önce belirtilen risk faktörleri), 2) Hemodinamik faktörler (ör: bifurkasyon bölgelerinde düşük duvar kesik basınçları), 3) Genetik faktörler.

Aterosklerozdaki temel süreçler ve bilinen risk faktörleri, endotelde düşük dereceli yaralanma ile başlayan, büyük ve orta çaptaki arterlerde intima kalınlaşması ve lipid birikimidir. Endotelial disfonksiyon, makrofajlar, endotelial hücreler ve düz kas hücrelerinde oluşan serbest radikaller tarafından oksitlenen, intimal duvardaki plazma lipoproteinlerinin (esas olarak düşük yoğunluklu lipoprotein [LDL]) geçirgenliğinin artması ve birikmesi sonucu oluşur [3]. Sonrasında oksitlenmiş LDL, genel dolaşımda monositlere bağlanan vasküler hücre adezyon moleküllerinin (VHAM), özellikle VHAM-1 ve P-selektinlerin endotelial yüzey ekspresyonuna neden olur [30]. Ayrıca monosit kemoatraktan protein-1 (MKP-1) gibi kemokinlerin salınımını uyarır. Monositler, intimaya

girdikten sonra, lipid yüklü makrofajlara ayrılır, bu da okside LDL'yi köpük hücrelerini oluşturmak için özelleştirir [31]. Makrofajlardan salınan tümör nekroz faktörü (TNF) - alfa ve interlökin (IL) -1b gibi proinflamatuvar sitokinler, endotelial yüzeydeki LDL reseptörlerinin ekspresyonunu artırır [32]. Böylelikle arter duvarında daha fazla inflamasyona yol açan, daha fazla lipid yüklü köpük hücrelerinin biriktiği bir kısır döngü oluşur (Resim 2.1.).



Resim 2.1. Aterosklerozun patogenezi [2]. (a) Endotel disfonksiyonunun bir sonucu olarak intima içerisinde LDL birikmesi. (b) Endotel hücreleri, makrofajlar ve düz kas hücresi tarafından üretilen serbest radikallerle LDL'nin oksidasyonu. (c) Okside LDL, endotel yüzeyinde hücre yapışma moleküllerinin ekspresyonunun artmasına neden olur (VHAM'ler, P-selektin). (d) VHAM'ler, dolaşımdaki monositlerin endotele yapışmasını kolaylaştırır. (e) MKP-1 tarafından monositlerin intimaya göçü. (f) Monositlerin köpük hücreleri oluşturmak için oksitlenmiş LDL'yi içeren makrofajlara farklılaşması. (g) Büyüme faktörlerinin (trombosit kaynaklı büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü ve transformasyon faktörü alfa) etkisi altında, düz kas hücrelerinin ortamdaki intimaya göçü. (h) Köpük hücrelerin etrafına düz kas hücrelerinin çoğalması ve hücre dışı matris birikmesi, damar çeperi içinde ateromatöz bir plak oluşumuna yol açar.

Fizyolojik bir adaptasyon olarak, kollateral alt ekstremite arterleri hem çap hem de sayı olarak artar (anjyogenez). Bu adaptasyonlar, istirahat kan akışını düzeltmeye yardımcı olsa da, kollateral devre aktivitesi sırasında gerekli olan yüksek akışları karşılamak için etkili bir değişiklik değildir [33] ve sonunda birçok hasta asemptomatik durumdan semptomatik PAH

durumuna geçer. Bu değişim başlangıçta İK olarak kendini gösterir ve arter tıkanıklığının şiddetine ve süresine bağlı olarak dinlenme ağrısı ve / veya doku kaybına doğru ilerler.

Matriks bileşenlerinin, düz kas hücrelerinden salınan matriks metalloproteinazlar (MMP) ile tükenmesi, kapak incelmesine ve plak rüptürüne yatkınlığa yol açar [34]. Savunmasız bir plağın ani rüptürü, belirgin tetikleyiciler olmadan kendiliğinden ortaya çıkabilir. Buna karşın artmış fiziksel aktivite sırasında, artan mekanik veya hemodinamik kuvvetlerin yol açtığı rahatsızlığın ardından da ortaya çıkabilir. Plak rüptürü, özellikle kollajen olmak üzere ekstraselüler matriksi (ESM) koagülasyon yolundaki trombositlere ve proteinlere maruz bırakır. Bir fibrin trombusünün birikmesine ve luminal tıkanıklığın kötüleşmesine yol açan, koagülasyonu başlatan trombositler, adezyon, agregasyon ve aktivasyona uğrarlar ve güçlü vazospastik maddeleri (tromboksan-A<sub>2</sub>, serotonin ve trombosit faktörleri 3 ve 4), koagülasyon faktörlerini (faktör V) ve plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) -1'i serbest bırakırlar [3]. Trombusun parçaları da distal dolaşımında embolize olabilir. Aterosklerotik plak veya emboli rüptürünün neden olduğu yeni arter tıkanıklığını, alt ekstremitte veya aortta daha proksimal arteriyel alanlarda gösterebileceğinden, semptomların hızlı bir şekilde alevlenmesi ve ani bir İK başlangıcı önemli uyarı işaretleridir [2].

### **2.1.3. Periferik arter hastalığı patolojik ve klinik belirtileri**

İnflamasyon ve ateroskleroz arasındaki bağlantıdan elde edilen veriler, gelecekte PAH'ın klinik olarak erken tanı ve prognostik bilgisini verebileceğini göstermiştir. Akut faz reaktan proteinleri, plazma glikoproteinleri, fibrin degradasyon ürünleri, amino asitler ve lipoproteinler dahil olmak üzere çeşitli biyokimyasal belirteçler araştırılmıştır.

#### C-reaktif protein (CRP)

CRP, PAH ve diyabet dahil olmak üzere inflamatuvar durumlarda sıklıkla bulunan bir akut faz reaktan proteindir. PAH tanılı hastalarda CRP yoğun olarak araştırılmış ve sağlıklılarla kıyaslandığında serum düzeylerinde artış olduğu görülmüştür. PAH tanılı hastalarda ateroskleroz derecesinin bağımsız bir belirteci olarak CRP seviyesinin, gelecekte oluşabilecek hemodinamik fonksiyon ve kardiyovasküler olaylarla ilişkisi gösterilmiştir [29].

### Fibrinojen

Karaciğer tarafından sentezlenen bir başka akut faz reaktanı olan fibrinojen, kardiyovasküler mortalitenin bağımsız bir belirleyicisidir [35]. PAH'lı hastalarda yüksek fibrinojen düzeylerinin de kötü sonuç riskini arttırdığı bulunmuştur [36].

### Hiperhomosisteinemi

Homosistein, metiyoninin bir amino asit türevidir. Yaşlanma ve menopozda, sistatyonin b-sentaz eksikliği, B vitamini ve folik asit eksikliği, hipotiroidi, artmış homosistein düzeyleri tespit edilmiştir. Homosistein, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu ile ateroskleroza provoke eder [37]. Hiperhomosisteinemi aynı zamanda PAH'lı hastalarda hem kardiyovasküler hem de tüm nedenlere bağlı ölümlerin bir göstergesidir [38]. Bununla birlikte, Kalp Sonuçları Önleme Değerlendirme Çalışmasında homosistein seviyelerini normalleştirmeyi amaçlayan B vitamini takviyesinin, kardiyovasküler risk faktörlerinin azalması ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir [39].

### Lipoprotein (a)

Lp (a) olarak da bilinen Lipoprotein (a), LDL'ye benzer bir lipoproteindir (her ikisi de yüzey apolipoprotein B-100'e sahiptir). Bununla birlikte, Lp (a), plazminojene benzeyen bir glikoprotein apo (a) içerir ve bu nedenle plazminojen reseptöründe bununla rekabet eder. Lp (a), PAI-1 aktivitesini uyararak, plazminojen aktivitesini baskılar ve vasküler düz kas hücreleri proliferasyonunu teşvik ederek aterosklerotik etkilerini gösterir [40]. Lp (a) PAH gelişimi için bağımsız bir belirteç olabilir. İtalya Chianti'deki (InCHIANTI) çalışmanın araştırmacıları Lp (a) 'nın kesitsel analizlerinde bağımsız bir PAH olduğu sonucuna varmıştır [41].

PAH riski yüksek olan hastayı değerlendirme klinik öykü, semptomların gözden geçirilmesi ve fizik muayene ile başlar. PAH semptomları ve belirtileri değişkendir. PAH tanılı hastalar klasik klaudikasyon semptomunu yaşayabilir veya kritik ekstremite iskemisi (KEİ) dahil hastalığın ilerleyen döneminde ortaya çıkabilir. Çalışmalar, tanılanmış PAH hastalarının çoğunun tipik klaudikasyona sahip olmadığını, ancak eklem ile ilişkili olmayan ekstremite semptomları (atipik bacak semptomları) olduğu veya asemptomatik olarak izlendiklerini



göstermiştir [42, 43]. Atipik bacak semptomları olan veya semptomu olmayan PAH hastalarında, klaudikasyonlu hastalarla kıyaslandığında bir fonksiyonel bozukluk olabilir [44]. PAH için vasküler muayene nabız palpasyonu, femur nekrozları için oskültasyon, bacak ve ayakların değerlendirilmesini içerir.

Periferik arter hastalığı tanımlamaları [5]

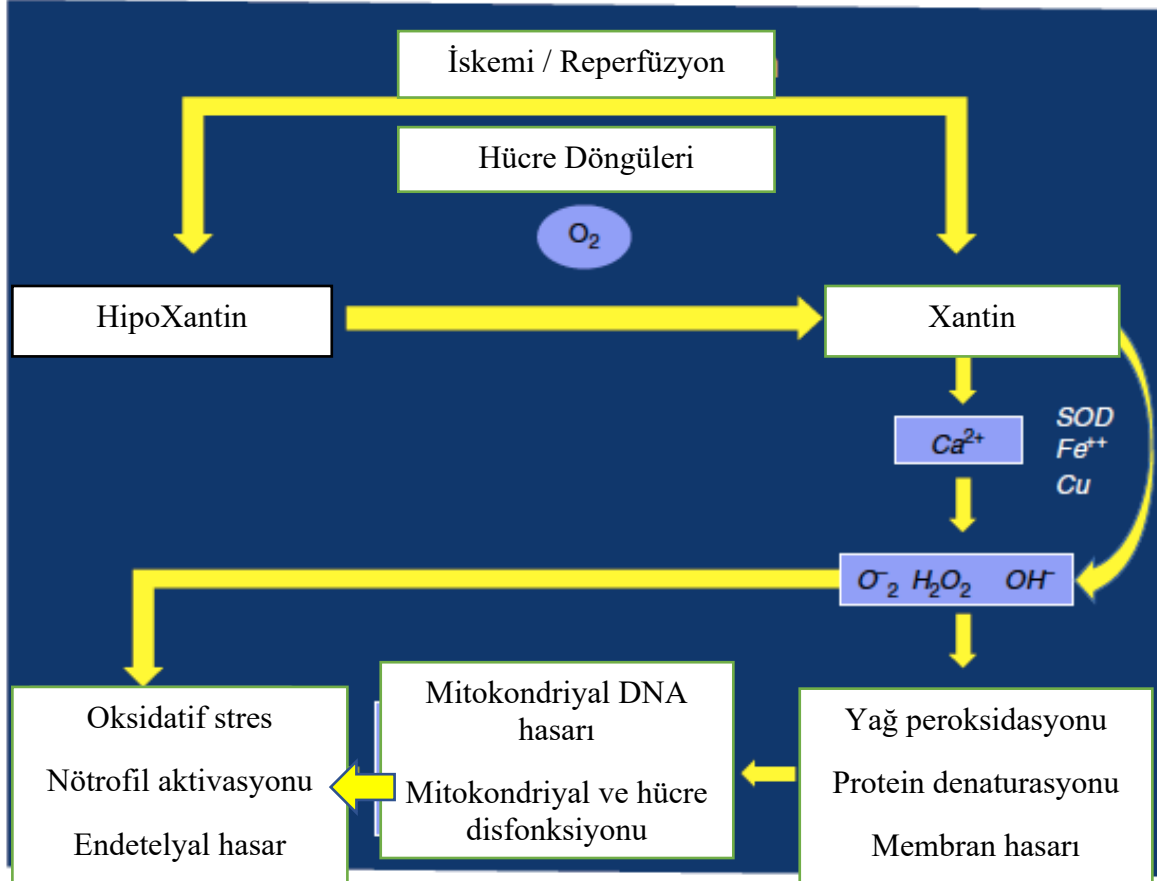
<b>Dönem</b>	<b>Tanımlama</b>
<b>Klaudikasyon</b>	Alt ekstremitte kaslarında, egzersizle sürekli olarak indüklenen ve istirahat ile tutarlı bir şekilde (10 dakika içinde) rahatlayan, yorgunluk, rahatsızlık, kramp veya damar kökenli ağrı.
<b>Akut Ekstremitte İskemisi (AEİ)</b>	<p>2 haftadan kısa süredir, ekstremitede şiddetli hipoperfüzyon: ağrı, solukluk, nabız azlığı, soğukluk, parestezi ve felç</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AEİ sınıflandırması; <ul style="list-style-type: none"> <li>I. Canlı - Ekstremitte hemen tehdit edilmez; duyuşal kayıp yok; kas zayıflığı yok; sesli arteriyel ve venöz Doppler</li> <li>II. Tehdit - Hafif-orta derecede duyuşal veya motor kaybı; duyulamayan arteriyel Doppler; sesli venöz Doppler; olabilir. <ul style="list-style-type: none"> <li>a. IIa (sınırdaki tehdit altında)</li> <li>b. IIb (ciddi tehdit altında)</li> </ul> </li> <li>III. Geri dönüşümsüz - Büyük doku kaybı veya kalıcı sinir hasarı kaçınılmaz; derin duyuşal kayıp, anestezi; derin kas zayıflığı veya felci (titreme); duyulamayan arteriyel ve venöz Doppler [45, 46]</li> </ul> </li> </ul>
<b>Doku kaybı</b>	<p>Doku kayıp tipi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Minör - iyileşmeyen ülser, yaygın pedal iskemi ile fokal gangren</li> <li>• Majör - transmetatarsal seviyenin üstünde uzanan; fonksiyonel ayak artık kurtarılabılır değil [45]</li> </ul>

<b>Kritik ekstremite iskemisi (KEİ)</b>	Nesnel olarak kanıtlanmış arteriyel tıkaçıcı hastalığa ait bir veya her iki bacakta 2 haftadan fazla süredir kronik iskemik dinlenme ağrısı, iyileşmeyen yara / ülser veya kangren ile karakterize edilen bir durum. <ul style="list-style-type: none"> <li>• KEİ tanısı hem semptomların hem de bulguların birleşmesidir. Arteriyel hastalık ayak bileği brakiyal indeks (ABI) ve cilt perfüzyon basıncı ile nesnel olarak kanıtlanabilir. Bununla birlikte, çok düşük bir ABI, mutlaka hastanın KEİ olduğu anlamına gelmez. KEİ terimi kronikliği ifade eder ve AEİ'den ayırt edilmelidir [1].</li> </ul>
<b>Sıralı kan akışı</b>	Kollateraller hariç olmak üzere ayağa doğrudan arteriyel akım.
<b>Fonksiyonel durum</b>	Hastanın temel ihtiyaçlarını karşılamak, normal rollerini yerine getirmek, sağlığı ve refahını korumak için gereken normal günlük aktiviteleri gerçekleştirme yeteneği. Yürüme yeteneği, işlevsel durumun bir parçasıdır.
<b>Cansız ekstremite</b>	Ekstremitede veya ekstremitenin bir kısmında motor fonksiyon kaybı, nörolojik fonksiyon ve doku bütünlüğünün tedavi ile geri kazanılamayacağı durumu.
<b>Kurtarılabilir ekstremite</b>	Ekstremitenin tedavi edilirse, canlılığını koruyabilen ve motor işlevini ayağın ağırlık taşıyan kısmında koruma potansiyeli olan durumu

### İntermitant klaudikasyon

Bu hastalarda iskemi/reperfüzyon (I/R) geliştiği her zaman, yürümeyi hızını azaltmaları ve/veya yürümeyi durdurmaları gerekir. Bu, gün boyunca birçok kez ve bir yıl boyunca binlerce kez gerçekleşir. Etkilenen baldırdaki ateroskleroz, koroner ya da serebrovasküler hastalıkla ilişkili olmayan kas ağrısının, klaudikasyonlu hastalarda artan kardiyovasküler riskin, rastlantısal olduğunu düşünmek mantıklı değildir. En azından, bu durumu açıklayabilen, ağrının fizyopatolojisine bağlı başka fenomenlerin olabileceğini düşünmek mümkündür [7]. Klaudikasyon sırasında geçici olarak iskemik hale gelen kas kütlelerinde oluşan I/R, oksidatif stres sürecini tetikleyebilir. Bu durum, Jennings ve arkadaşları tarafından, miyokardın deneysel bir çalışmasında tarif edilene benzer [6]. Miyokardda I/R'nin neden olduğu kitlesel hücre hasarının varlığı, Zimmerman ve arkadaşları tarafından [47] kalsiyum paradoksu olarak tanımlanmıştır. Bu paradoksta,  $Ca^{2+}$  içermeyen kardiyoplejik çözeltinin uygulanmasından sonra, sıçan kardiyomiyositlerinde masif nekroz

ile gözlenen membran hasarı, ardından fizyolojik konsantrasyonda kalsiyum ile salın çözeltisi kullanılarak reperfüzyon izlenmiştir.



Şekil 2.1. İskemi/reperfüzyon (I/R) fenomeni; serbest radikal üretimi ve neden oldukları yaralanma [7].

Aterosklerozun altta yatan fizyopatolojik mekanizmalarını ve PAH'ta intermitant klaudikasyon bulgusunu anlamak [48], tüm sürecin farkında olmak, koruma ve tedavi stratejileri önermek için esastır.

Stenoz yokluğunda ve egzersiz sırasında, sistemik basınca ve damar direnciyle ilişkili olan arteriyel akım, periferik rezistansların azalmasına bağlı olarak kasların ihtiyaçlarına uyum sağlayabilir. Dolaşımda dar bir bölge varken, Poiseuille'in yasası, diğer faktörlerin yanı sıra yarıçap, uzunluk ve kan viskozitesinin de dolaşımı etkileyebileceğini hatırlatır. Yarıçap, basınçtaki düşüşü belirleyen ilkel faktördür, çünkü %50'lik bir çapraz darlık, direnci 16 ile çarpmak anlamına gelmektedir. Lezyonun uzunluğu küçük bir öneme sahip olsa da, birbiri ardına kritik seviyede olmayan 2 stenoz akış üzerinde bir etkiye sahip olacaktır [49, 50]. Kritik arteriyel stenozda distal dolaşımın azaldığı kabul edilir. Bu kavram stenoz ile distal

akış hızı ve miktarındaki azalma ile ilgilidir. Bu, bir arteriyel stenozun istirahatte kritik olmayabileceği, ancak egzersiz sırasında kritik olabileceği anlamına gelir. İstirahatte, femoral arterdeki kan akış hızı, 10 ila 20 cm/sn arasındadır [51]. Bununla birlikte yürürken akış hızı kolayca 150 cm/sn'a çıkar.

İK'nın şiddeti Fontaine veya daha yeni Rutherford sistemlerine göre sınıflandırılır.

Fontaine sınıflandırması [8];

Evre 1: Asemptomatik dönem (Hastaların %75'i)

Evre 2: Efora bağlı yakınmalar, Klaudikasyon (Cladictio intermittans)

Evre 2a: Yürüme mesafesi 200 metreden uzun olanlar (Yaşam standartını etkilemeyen)

Evre 2b: Yürüme mesafesi 200 metreden kısa olanlar (Yaşam standartını etkileyen)

Evre 3: İstirahatte olan iskemik yakınmalar, ağrı

Evre 4: Nekroz/Gangren/Doku kaybı

Rutherford sınıflandırması ise [1];

Derece	Kategori	Klinik
0	0	Asemptomatik
I	1	Hafif klaudikasyon
	2	Orta klaudikasyon
	3	Şiddetli klaudikasyon
II	4	İstirahat ağrısı
III	5	Minör doku kaybı
	6	Majör doku kaybı

### Kritik ekstremite iskemisi

KEİ, istirahatte meydana gelen ekstremite ağrısı veya etkilenen ekstremiteye kan akışının ciddi şekilde azalması nedeniyle ekstemite kaybı olarak tanımlanır [8]. KEİ, ekstremite tarafından ihtiyaç olan oksijeni sağlamak için yetersiz kan akışına bağlı, dolaşımının

yetersizliğinden sonra ortaya çıkar, sonuçta istirahat ağrılarına veya bacakların trofik lezyonlarına veya her ikisine birden yol açan patofizyolojik olaylar gelişir [9]. Bundan dolayı PAH'ın ayırt edici belirtisi olmasına rağmen PAH'ın "son aşaması" olarak kabul edilir.

KEİ tanımına ilişkin uluslararası fikir birliği şu şekildedir: kronik, iskemik, dinlenme ağrılı, ülserli ya da gangrenli bir hasta, objektif olarak kanıtlanmış bir periferik damar tıkalı hastalığa sahiptir [1]. KEİ, distal arter ağacının akut tıkanması ile karıştırılmamalıdır, bunun yerine kronik zamanda ortaya çıkan bir hastalık sürecidir. Tedavi edilmezse, distal ekstremitelerde yeterli kan akışı olmaması ve oksijenasyona bağlı sekonder ekstremitte kaybına yol açar. KEİ'nin PAH'ın ciddi bir belirtisi olduğu göz önüne alındığında, bu hastalar Fontaine sınıflandırmasının (evre III-IV) veya Rutherford sınıflandırmasının (4-6 derece) daha ciddi seviyelerinde sınıflandırılır. Ancak son çalışmalar, KEİ'nin her zaman bu sınıflandırma sistemlerinin çeşitli aşamalarında ilerlemediğini göstermiştir [10]. PAH dağılımında bu hastaların hangi seviyeye denk geldiğine bakılmaksızın, KEİ hastalarının en kötü PAH formundan etkilendiği ve hastalığın erken saptanması gerektiği belirtilmiştir. Cerrahi ve cerrahi olmayan tedavilerin optimize edilmesine yönelik yaklaşımların tıbbi forumda yüksek öncelikli olması gerektiği kabul edilebilir. KEİ tanılı hastalarda belirgin morbidite görülür, kardiyovasküler olay oranları semptomatik koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalardakinden fazladır [52].

KEİ olan hastalarda, kardiyovasküler iskemik olayların devam etmesi, sadece PAH olanlara göre daha fazladır [8]. KEİ'li hastalar PAH'lı toplam hasta sayısının yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Bu hastalarda genel mortalite 5 yılda %50'ye ve 10 yılda %70'e yaklaşmaktadır [53, 54]. Postoperatif mortalite ve majör ekstremitte amputasyonu da önemlidir. Son zamanlarda yapılan bir meta-analiz incelemesinde KEİ için %11,6 gibi yüksek oranlar gösteren bypass greftleri içeren 31 çalışma bildirilmiştir [55]. 2009 yılında yapılan bir çalışmada, alt ekstremitte bypassından sonraki 1 yılda amputasyon oranları, KEİ olan hastalarda %12, klaudikasyonlu hastalarda %1 olarak bulunmuştur [56]. Bertele ve arkadaşları 1999'da KEİ'li 1586 hastadan oluşan geniş bir prospektif, çok merkezli, kohort çalışmada, 6 aylık amputasyon oranını %12 ve 1 yıllık mortalite oranını %19,1 olarak gözlemlemiştir [57]. Aslında, KEİ tanısı alan hastaların gözlemsel çalışmaları, 1 yılda bunu ortaya koymaktadır. Hastaların sadece %50'si hala semptomatik olmalarına rağmen

amputasyondan uzak dururken, %25'i büyük amputasyon gerektirmektedir. Geri kalan %25'lik kısım ise kaybedilecek hasta grubudur [1].

KEİ'ye genellikle obstrüktif aterosklerotik hastalık neden olur. Bununla birlikte, KEİ'ye ayrıca ateroskleroz veya tromboembolik hastalık, vaskülit, tromboz, hiper pıhtılaşma durumları, tromboangiitis obliterans ile ilgili kistik adventisyal hastalık, popliteal tuzaklanma veya travma neden olabilir [8]. Etiyolojiden bağımsız olarak, KEİ'nin patofizyolojisi, çevre dokuların yanı sıra makrovasküler ve mikrovasküler sistemleri etkileyen kronik ve karmaşık bir süreçtir.

*Kritik ekstremite iskemisinin patofizyolojisi*.[58]

#### **Makrovasküler değişiklikler**

Ateroskleroz

Arterial stenoz

Anjiyogenez

Arteriogenez

Artmış vasküler endotel hücre faktörü

Artmış stromal hücre kaynaklı faktör (SDF-1)

Artmış CXC kemokin reseptörü

Vazomotor paraliz

Arteriel yeniden modellenme

Azalan duvar kalınlığı

Azalan kesit alanı

Azalan duvar lümen oranı

Artmış deri perfüzyonu

Ödem

#### **Mikrovasküler değişiklikler**

Azalan nitrik oksit üretimi

Artmış reaktif oksijen türleri

Artmış peroksinitrit üretimi

Artmış platelet aktivasyonu

Artmış lökosit adezyonu

Mikrovasküler tromboz

Prekapiller arteriol yıkılması

Bozulan oksijen alışverişi

Başlangıçta iskemiye verilen vücut tepkisi anjiyogenez veya kılcak filizlenmenin yanı sıra arteriyojenezi de içerir. Böylece, kritik iskemik olan ekstremiteye kan akışının artmasına yardımcı olmak için, önceden mevcut olan yolların genişlemesi uyarılır [59, 60]. Bu cevaplar ekstremiteye gerekli miktarda kan akışı ve oksijen ilemede başarısız olursa, KEİ tanılı hastalarda arteriyollerin maksimal olarak damarlı hale gelmesine ve provazodilatuar uyaranlara duyarsız kalmasına neden olur. Vazomotor paralizi olarak adlandırılan bu durumun, damarlarında problem olan hastalarda vazo gevşeme (vazorelaxing) faktörlerine

kronik olarak maruz kalmanın bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, KEİ hastalarında, kontrol vakalarına kıyasla, kan damarlarının duvar kalınlığı, kesit alanı ve duvar lümen oranı azalır [60]. Bu değişiklikler, hastalarda önemli bir sorun olan ödeme yol açar. Ek olarak, KEİ tanılı hastalar sıklıkla iskemik dinlenme ağrılarını hafifletmek için ekstremitelerini bağımlı bir konumda tutarlar. Bu durum bozulmuş vazomotor kontrolü ile birlikte, ödemin daha da şiddetlenmesine yol açar. Ödem, ekstremitenin distal kısmı içindeki hidrostatik basıncı artırır, zaten zarar görmüş kılcal damarları sıkıştırır ve besinlerin dokuya difüzyonunu bozar [60]. Makrovasküler değişikliklere ek olarak mikrovasküler disfonksiyon ortaya çıkar. Endotel, vasküler tonu modüle ederek, vasküler geçirgenliği kontrol ederek ve bir antitrombojenik bariyer görevi görerek kan damarının bütünlüğünü korur. Makroskopik hastalıktan kaynaklanan kronik iskemi, endotel hücrelerinin yapısında, fonksiyonunda ve basınç azaltmada değişikliklere neden olur, bu da mikrovasküler adaptasyonlar ile sonuçlanır. Bu endotel disfonksiyonu ekstremitelerde, kılcal damarlar içinde mikrotrombozlara neden olur ve ödem oluşumunu artırır. Ayrıca, endotel travma, serbest radikal üretimi, uygun olmayan trombosit aktivasyonu ve lökosit yapışmasına neden olur [60]. Sonuç, kılcal seviyedeki doku oksijen alışverişinin engellenmesi ve daha az etkili olmasıdır.

#### **2.1.4. Periferik arter hastalığı tanılama yöntemleri**

Hasta hikayesinde PAH tanısından şüphelenildiğinde, kardiyovasküler hastalığın diğer belirtilerini tespit etmek için tam bir inceleme yapılır. Üst ekstremitte periferik nabızları palpe edilmeli ve kan basıncı kontrol edilmelidir. Kalp ritmini değerlendirmek için kardiyak oskültasyon da yapılmalıdır. Abdominal muayene, karın seviyesinin üzerinde pulsatil ve geniş kitle olarak hissedilen abdominal aort anevrizmasını tanımlamak için önemlidir. Periferik dolaşımı incelerken, çatlak cilt, saç dökülmesi, tırnak hasarı, ülserasyon ve kangren gibi klinik belirtileri ayrıntılı incelemek amacıyla her iki alt ekstremitte pelvisten ayaklara kadar gözlemlenmelidir [2]. Diyabetli bir hastada, anormal ayak şekli ve kallus oluşumu belirtileri aramak da önemlidir [61]. Ekstremitte sıcaklığı ve kılcal dolun süresi de değerlendirilmelidir.

Periferik vasküler muayenenin kilit bileşeni, periferik nabız palpasyonudur. Alt ekstremitte, proksimalden distale, femoral, popliteal, posterior tibial ve anterior tibial / dorsalis pedis nabız bölgelerini içerir. Nüfusun %10 ila %15'inde dorsalis pedis'in konjenital bir yokluğu vardır, bu nedenle muayenede bulunmaması ve diğer muayene bulguları ile ilişkisinin ele



alınması gerekir. Klinikte, alt ekstremitte nabızlarını ortaya çıkarmak genellikle zordur, bu nedenle ayak bileği basıncı da ölçülmelidir [2].

### Ayak bileği brakiyal indeks

İstirahat ABİ, yatar pozisyonda, Doppler cihazı kullanılarak, kollarda (brakiyal arterler) ve ayak bileklerinde (dorsalis pedis ve posterior tibial arterler) sistolik kan basıncının ölçülmesiyle elde edilen basit, invaziv olmayan bir testtir. Her bacağın ABİ'si dorsalis pedis basıncı veya posterior tibial basıncın, sağ veya sol kol brakiyal kan basıncına bölünmesiyle hesaplanır [62].

#### ABİ değeri sınıflandırmaları[63]

>1,4	Kalsifikasyon, damar sertleşmesi
1,0-1,4	Normal
0,9-1,0	Kabul edilebilir
0,8-0,9	Hafif şiddetle damar hastalığı
0,4-0,8	Orta şiddetle damar hastalığı
0,4>	Ciddi damar hastalığı

### Yürüyüş bandı egzersiz testi

ABİ testinin bir sınırlaması, İK'lı bazı hastaların istirahatte stenotik bir alanda basınç düşüşü yaşamaması ve bu nedenle hastalarda normal bir skor elde edilmesidir. Bununla birlikte, egzersiz ile artan akış hızı, bu tür lezyonları hemodinamik olarak daha fark edilebilir hale getirir. Egzersiz yürüyüş bandı testi, bacak semptomları ile ilişkili fonksiyonel kısıtlamaları objektif olarak ölçmek için önemlidir. Semptomatik hastada, istirahat ABİ değerleri normal veya sınırda olduğunda, alt ekstremitte PAH tanısını koymada yararlıdır [64-69]. Egzersiz testi, hastanın yürüme anında gözlemini ve ağrının başladığı mesafeyi belirlemeyi içerir. ABİ'de egzersiz sonrası meydana gelen %15 ila %20 düşüş PAH tanısıdır [1].

### Transkutanöz oksijen basınç ölçümü

Transkutanöz oksijen basınç ölçümü (TkBO<sub>2</sub>), cilt oksijenasyonunu ölçmek için invaziv olmayan bir yöntemdir ve alt ekstremitte iskemisinin ileri aşamalarında, iskemik ülserlerin

iyileşme olasılığını değerlendirmek amacıyla faydalı olabilir. 30 mm Hg'den daha az bir TkBO<sub>2</sub>, zayıf yara iyileşmesiyle ilişkilidir. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda, 20 mm Hg'den daha düşük bir TkBO<sub>2</sub>'nin ayak ülseri olan diyabetik hastalarda erken yara iyileşmesinde birkaç kat artış sağladığını gözlemlemişlerdir [70].

### Doppler ultrason taraması

Görüntülemenin birincil amacı revaskülarizasyon için uygun olan bir arteriyel lezyonu tanımlamaktır. Doppler ultrason taraması (DUT), bir damardan kan akışının yönünü ve hızını belirleyen invaziv olmayan bir görüntüleme tekniğidir. Damar içindeki türbülanslı alanları ve hastalıklı bir bölümdeki hız değişimini belirleme yeteneği, PAH derecesini objektif olarak değerlendirmesini sağlar. Aynı zamanda damarda oluşan sızıntılar da değerlendirilebilir. Bu bilgi, hasta için geçerli olan tedavi türünü belirlemek için kullanılabilir. Noninvaziv, hazır durumda, yüksek hassasiyet (%88-%90) ve özgüllüğe (%96-%99) sahip olmasıyla, BKPDC tarafından, Birleşik Krallık'ta revaskülarizasyon düşünülmekte olan tüm hastalar için birinci basamak görüntüleme yöntemi olarak tanıtılmıştır ve taramaları net olan birçok hastada daha fazla görüntüleme yönteminin gerekli olmadığı belirtilmiştir [71].

### Bilgisayarlı tomografi anjiyografi

Bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA), alt ekstremitte arterlerinin tüm bölgelerinde PAH değerlendirmesi için son derece hassastır. Hem doğru tanımlanmış hemodinamik olarak anlamlı lezyonlar hem de %50'den fazla stenoz ve tıkanmaları doğru bir şekilde ayırt eder. BTA'nın doğruluğu önceki çalışmalarda bildirilenden daha yüksek olabilir, çünkü tüm çalışmalar referans standardı olarak digital subtraksiyon anjiyografi (DSA) kullanmıştır. Ancak çift planlı görüşlerin anjiyografik olarak derecelendirmek için kullanılıp kullanılmadığını bildirmemiştir. Bilgisayarlı tomografi rekonstrüksiyonları 3 boyutlu değerlendirmeye izin verdiği için, BTA tarafından önemli bir hastalık tespit edilebilir ancak DSA tarafından belirlenemez. Bu nedenle yanlış-pozitif BTA sonuçlarına ve düşük bir spesifikliğe yol açar [72].

Yapılan birçok çalışmada, spektrum yanlılığı ve seçim yanlılığı gibi yanlılık kaynakları yer almış olabilir. Bununla birlikte, BTA, intra-arteriyel DSA ile karşılaştırıldığında ağırlıklı

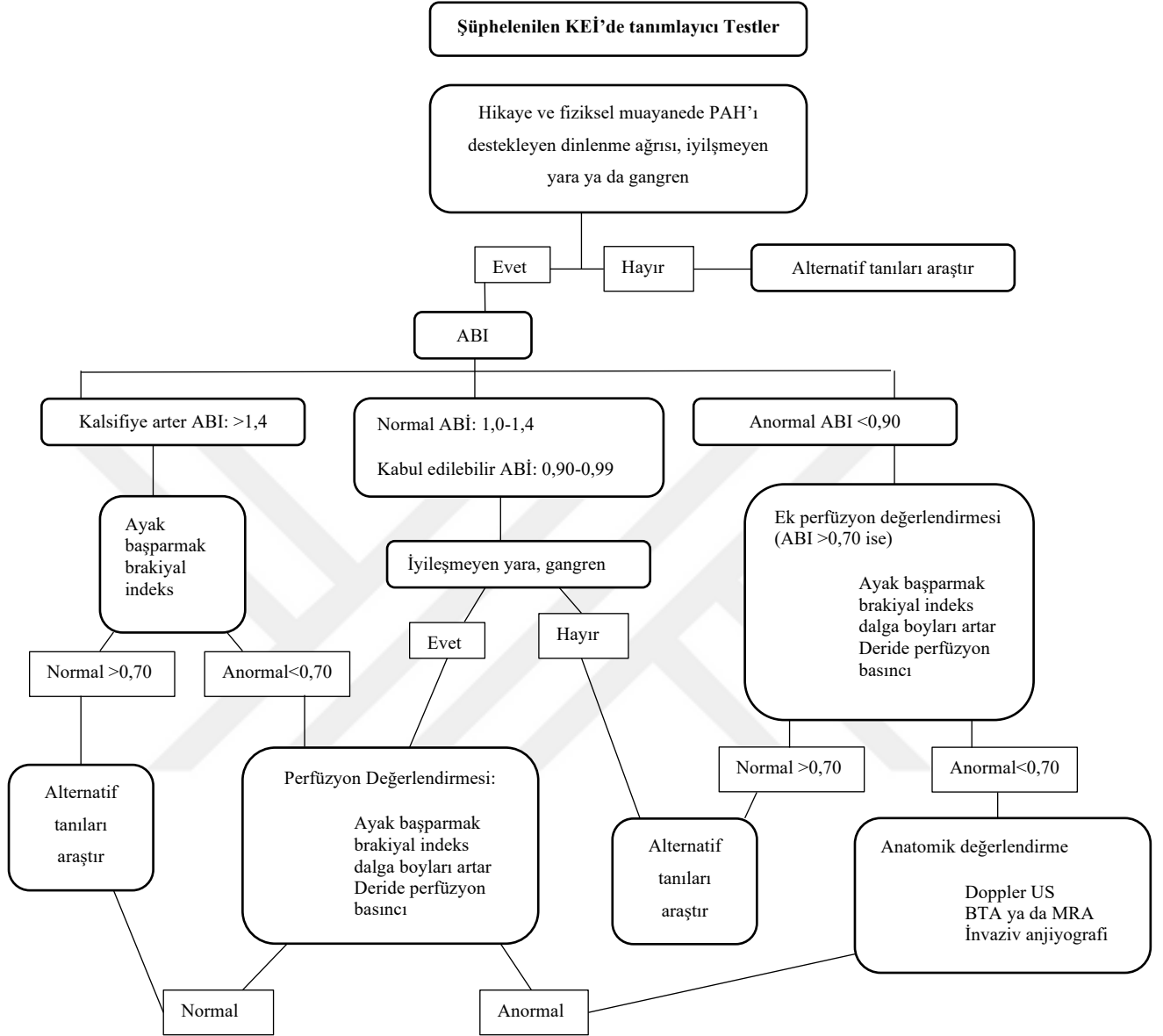
olarak klaudikasyonlu hastalarda hastalık derecesini ayırt etmek için yüksek duyarlılık ve özgüllüğü olan güvenilir bir görüntüleme yöntemidir [72].

Çizelge 2.1. Normal fizyolojik testlerle bacak ağrısı veya klaudikasyon için alternatif teşhisler (PAH ile ilgili olmayan) [1]

Durum	Lokalizasyon	Karakteristik	Egzersiz etkisi	Dinlenme etkisi	Pozisyon etkisi	Diğer karakteristikleri
Semptomatik Baker Kisti	Diz arkası, baldır aşağısı	Şişkinlik, gerginlik	Egzersizle semptom	İstirahatte semptom	Yok	Aralıklı değil
Venöz klaudikasyon	Bütün bacakta, baldırda daha kötü	Gergin, yanıcı ağrı	Yürüme sonrası	Yavaş yavaş azalır	Elestasyonla hızlanan rahatlama	İliofemoral derin ven trombozu hikayesi, ödem, venöz darlık işaretleri
Kronik kompartman sendrom	Baldır kaslarında	Gergin, yanıcı ağrı	Fazla egzersiz sonrası	Çok yavaş azalır	Dinlenme ile rahatlama	Tipik olarak ağır kaslı atletlerde
Spinal stenoz	Bilateral kalçada, arka bacakta	Ağrı, zayıflık	Klaudikasyon taklit edebilir	Rahatlayabilir fakat toparlanma uzun sürer	Lumbal fleksiyon ile rahatlar	Ayakta ve gövde ekstansiyonu ile artar
Sinir kökü basısı	Bacak aşağısına yayılır	Keskin ağrı	Oturma, ayakta durma ve yürüme ile azalır	Genellikle vardır	Pozisyon değişimin-den etkilenir	Bel problemi hikayeleri, oturmada kötüleşme
Kalça artrit	Kalça laterali gergin	Rahatsız edici ağrı	Değişken egzersiz derece sonrası	Hızlı olmayan rahatlama	Ağırlık verilmediğinde rahatlama	Dejeneratif artrit hikayesi
Ayak, ayak bileği artiti	Bilek, ayak, ark	Acı verici ağrı	Değişken egzersiz derece sonrası	Hızlı olmayan rahatlama	Ağırlık verilmeme ile rahatlayabilme	Aktivite seviyesi ile ilişkili semptom dinlenmede ağrı



Şekil 2.3. Şüpheli KEİ tanısında tanımlayıcı testler [5]



### 2.1.5. Periferik arter hastalığı tedavi yöntemleri

PAH tanılı hastalar, kardiyovasküler iskemik olayları azaltmak ve fonksiyonel durumu iyileştirmek için yapısal egzersiz ve yaşam tarzı değişikliği de dahil olmak üzere kapsamlı bir tedavi programı almalıdır [5]. Tüm tedavi planları, risk faktörlerinin agresif modifikasyonunu içermelidir. Buna sigara bırakma, kilo kaybı, diyet, hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet, homosistein, inflamasyon, antiplatelet ilaç tedavisi, egzersiz ve dahildir [1, 11]. KEİ için ise endovasküler revaskülarizasyon yöntemi ve cerrahi revaskülarizasyon yöntemi kullanılmaktadır [5].

### Sigara bırakma

Sigara içmek, periferik ateroskleroz için belirgin bir risk artışı ile ilişkilidir. Paket / yıl sayısı, hastalık şiddeti, artmış amputasyon riski, periferik greft tıkanması ve mortalite ile ilişkilidir. Bu ilişkiler göz önüne alındığında, sigarayı bırakma, koroner arter hastalığı (KAH) için olduğu gibi PAH yönetiminin de temel taşı olmuştur [73].

Solunum fonksiyonlarında azalma olan orta yaşlı sigara içicilerinde, sigarayı bırakma konusunda doktor tavsiyesi, resmi bir bırakma programı ve nikotin replasmanı ile birleştiğinde, normal bakım grubundaki sadece %5 bırakma oranı ile karşılaştırıldığında bu grupta 5 yılda %22 bırakma oranı belirlenmiştir [74]. Sigarayı bırakmanın, klaudikasyonun semptomlarını etkileyen rolü net değildir. Araştırmalar sigara bırakmanın tüm hastalarda olmasa da, bazı hastalarda artmış yürüme mesafesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, kardiyovasküler riskleri, amputasyon ve ilerleme riskini azaltmak için hastalar öncelikle sigarayı bırakmaya teşvik edilmelidir, ancak bırakıldıktan hemen sonra iyileşmiş semptomlar vaat edilmemelidir [23].

Gerhard – Harman ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı rehberde göre öneriler aşağıda belirtilmiştir [5]:

- Sigara ya da diğer tütün ürünleri kullanan PAH tanılı hastalara, her kontrole geldiklerinde bırakma yönünde öneri verilmez.
- PAH tanılı hastalar sigarayı bırakmaları için ilaç tedavisini içeren, sigara bırakma programlarına yönlendirilmelidir.
- PAH tanılı hastaların evde, iş yerinde ve sosyal ortamlarda, çevresel tütün ürünlerine maruz kalması önlenmelidir.

### Kilo kaybı ve diyet

Fazla kilolu hastalar (vücut kitle indeksi [VKİ] 25-30) veya obez olanlar VKİ> 30), kalori alımını azaltan, karbonhidrat kısıtlaması ve artan egzersiz ile negatif kalori dengesini sağlayarak kilo verme konusunda danışmanlık almalıdırlar [1].

## Hiperlipidemi

PAH için bağımsız risk faktörleri arasında yüksek düzeyde; toplam kolesterol, LDL kolesterol, trigliseritler ve lipoprotein (a) seviyeleri bulunmaktadır. PAH gelişimi için koruyucu faktörler, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol ve apolipoprotein (a-1) seviyelerinin yükselmesidir. PAH'ta LDL kolesterol seviyelerini düşürmek için statin kullanımını destekleyen doğrudan kanıtlar Kalp Koruma Çalışmasından (KKÇ) gelmektedir [75]. KKÇ, PAH'lı hastalarda (daha önce miyokard enfarktüsü veya inme olmasa bile) agresif LDL düşürmenin, kardiyovasküler olaylarda (miyokard infarktüsü, inme ve vasküler ölüm) belirgin bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. İstenilen lipit seviyelerine ulaşmak için diyet değişikliği ilk yaklaşım olmalıdır, ancak çoğu durumda yalnızca diyet, lipit seviyelerini istenilen değerlere düşüremez; bu nedenle farmakolojik tedavi gerekli olacaktır. Statin tedavisinin geniş bir hasta grubundaki yeni bir meta-analizi, LDL kolesterol seviyesindeki 1 mmol / L'lik (38.6 mg / dL) bir azalmanın, majör kardiyovasküler olay riskinde %20'lik bir düşüşle ilişkili olduğu sonucuna varmıştır [76].

PAH'daki lipid bozukluklarının yönetimi için güncel öneriler, <2.59 mmol / L (<100 mg / dL) LDL kolesterol seviyesine ulaşmak ve artan trigliserit ve düşük HDL paternini tedavi etmektir. ACC / AHA kılavuzları, PAH'lı tüm hastalarda ve yüksek risk altındakilerde <2.59 mmol / L LDL kolesterol seviyesine ulaşma, genel tedavi hedefi olarak önerilmektedir. Asıl amaç LDL kolesterol seviyesi <1,81 mmol / L (<70 mg / dL) olmalıdır [8]. LDL kolesterolün tam olarak hesaplanamadığı yüksek trigliserit seviyelerine sahip PAH tanılı hastalarda, HDL-kolesterol seviyesi <3.36 mmol / L (<130 mg / dL) olmalıdır [77].

Norgren ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı konsensusa göre öneriler aşağıda belirtilmiştir [1]:

- Tüm semptomatik PAH hastalarının düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterollerini <2.59 mmol / L (<100 mg / dL) altına düşürülmelidir.
- PAH tanılı ve diğer vasküler hastalık öyküsü olan (örn. KAH) hastalarda LDL kolesterol seviyelerinin <1.81 mmol / L (<70 mg / dL) seviyesine düşürülmesi gerekir.

- PAH tanılı ve kardiyovasküler hastalığın başka klinik kanıtları olmayan tüm asemptomatik hastaların LDL-kolesterol seviyelerinin  $<2.59$  mmol / L ( $<100$  mg / dL)'ye düşürülmesi gerekir.
- LDL'nin doğru olarak hesaplanamadığı yüksek trigliserit seviyelerinde bulunan hastalarda, LDL seviyesi doğrudan ölçülmeli ve yukarıda listelenen değerlere göre tedavi edilmelidir. Alternatif olarak, HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) kolesterol seviyesinin  $<3.36$  mmol / L ( $<130$  mg / dL) ve yüksek riskli hastalarda seviye  $<2.59$  mmol / L ( $<100$  mg / dL) olması gerekir.
- Diyet değişikliği, anormal lipid seviyelerini kontrol etmek için ilk müdahale olmalıdır.
- Semptomatik PAH hastalarında, kardiyovasküler olay riskini azaltmak için statin gibi LDL kolesterol seviyesini düşüren primer ajanlar olmalıdır.
- Bu lipid fraksiyonlarında anormallikleri olan PAH tanılı hastalarda, HDL-kolesterol seviyelerini yükseltmek ve düşük trigliserit seviyelerini düşürmek için fibratlar ve / veya niasin göz önünde bulundurulmalıdır.

### Hipertansiyon

Hipertansiyon, PAH için iki ile üç kat artmış risk ile ilişkilidir. Hipertansiyon kılavuzları, ateroskleroza olan hastalarda, PAH'ı belirterek kan basıncının agresif tedavisini destekler. Bu yüksek risk grubundaki mevcut öneri; hastada kan basıncının, diyabet veya böbrek yetmezliği varsa  $<130/80$  mmHg, yoksa  $<140/90$  mmHg olmasıdır [78, 79]. Çoğu hasta istenen kan basıncı hedeflerine ulaşmak için birden fazla ajana ihtiyaç duymaktadır. Anjiyotensin converting enzim (ACE) inhibitör ilaçları yüksek riskli gruplarda kan basıncını düşürmenin ötesinde PAH'ta fayda göstermiştir. Bu durum, PAH'lı 4046 hastada KSÖD (Kalp Sonuçlarını Önleme Değerlendirmesi) çalışmasından elde edilen spesifik sonuçlar ile belgelenmiştir [80]. Beta-adrenerjik bloke edici ilaçlar, daha önce klaudikasyon semptomlarının kötüleşmesi ihtimalinden dolayı PAH'ta kullanılmamaktaydı. Bu durum, randomize çalışmalar tarafından ortaya çıkmamıştır. Bu nedenle, beta adrenerjik bloke edici ilaçlar, klaudikasyonlu hastalarda güvenle kullanılabilir [81].

Norgren ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı konsensusa göre öneriler aşağıda belirtilmiştir [1]:



- Hipertansiyonu olan tüm hastalar, aynı zamanda diyabet veya böbrek yetmezliği varsa, <140/90 mmHg veya <130/80 mmHg olarak kontrol edilen kan basıncına sahip olmalıdır.
- PAH'ta hipertansiyon tedavisi için Avrupa kılavuzlarına uyulmalıdır.
- Tiazidler ve ACE inhibitörleri, PAH'ta kardiyovasküler olay riskini azaltmak için kan basıncını düşürücü ilaç olarak düşünülmelidir.
- Beta-adrenerjik bloke edici ilaçlar PAH'ta kontraendikedir.
- Hipertansiyon ve PAH hastalarında, miyokard infarktüs, inme, kalp yetmezliği ve kardiyovasküler ölüm riskini azaltmak için antihipertansif tedavi uygulanmalıdır [5].
- PAH'lı hastalarda, anjiyotensin dönüştüren enzim inhibitörlerinin veya anjiyotensin reseptör blokerlerinin kullanılması, kardiyovasküler iskemik olay riskini azaltmak için etkili olabilir [5].

### Diyabet

Diyabet, PAH riskini yaklaşık üç ile dört kat ve klaudikasyon riskini iki kat artırır. Diyabetli hastaların çoğunda PAH gelişimine katkıda bulunan diğer kardiyovasküler risk faktörleri (sigara, hipertansiyon ve dislipidemi) vardır. Diyabet ayrıca periferik nöropati ile ilişkilidir ve enfeksiyona direnç azalır, bundan dolayı da ayak ülseri ve ayak enfeksiyonları riskinin artmasına neden olur [1]. Mevcut Amerika Diyabet Derneği rehberleri, genel olarak tüm diyabet hastaları için bir hedef olarak % 7'den daha az bir HbA1c önermektedir [82].

Norgren ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı konsensusa göre öneriler aşağıda belirtilmiştir [1]:

- PAH ve diğer kardiyovasküler hastalık bulgularına sahip hastalara, kardiyovasküler olay risklerini azaltmak için folat takviyeleri verilmemelidir.
- KEİ'li hastalarda ekstremitte bulgularını azaltmak için glisemik kontrol yararlı olabilir.

### Homosistein

Yüksek plazma homosistein düzeyi bağımsız PAH için bir risk faktörüdür. Folat ile desteklenmiş ve / veya B vitaminleri, homosistein seviyelerini düşürebilirken,

kardiyovasküler olayları önlemede yararları için üst düzey kanıtlar eksiktir. Bu nedenle bu tedavi henüz önerilmemektedir [83-86].

### İnflamasyon

İnflamasyon belirteçleri ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların gelişimi ile ilişkilendirilmiştir [1].

### Antiplatelet ilaç tedavisi

Aspirin / asetilsalisilik asit (ASA), kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda açık yararları olan sekonder korunma için iyi bilinen bir antiplatelet ilacıdır. Antitrombotik Deneme Uzmanları İşbirliği'nden çok sayıda yayın, kardiyovasküler hastalıkları olan hastaların, aspirin / ASA kullanımı ile takip eden kardiyovasküler olaylarda %25'lik bir düşüş yaşayacağı sonucuna varmıştır [87]. Bu meta-analiz ayrıca düşük doz aspirin / ASA'nın (75-160 mg) koruyucu olduğunu ve gastrointestinal kanama açısından daha yüksek aspirin / ASA dozlarından daha güvenli olduğunu açıkça göstermiştir [87]. Bu nedenle, mevcut öneriler kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda düşük doz aspirin / ASA kullanımını desteklemektedir. Daha yeni bir meta-analizde, PAH verileri sadece aspirin / ASA değil aynı zamanda klopidogrel, tiklopidin, dipiridamol ve pikotamid kullanılarak yapılan denemelerle birleştirilmiştir ve PAH'lı tüm alt gruplarda iskemik olaylarda %23 oranında belirgin bir düşüş olmuştur. Aspirin / ASA'nın etkinliği, sadece PAH ve kardiyovasküler hastalık bir arada bulunduğu eşit bir şekilde gösterilmesine rağmen, antiplatelet ilaçlar genel PAH tedavisinde kullanılmaktadır [88]. Pikotamid, trombosit tromboksan A2 sentezini inhibe eden ve diyabetli PAH'lı hasta alt grubunda mortaliteye neden olan tromboksan reseptörlerini antagonize eden bir antiplatelet ilaçtır [89]. Bu çalışmada, ilaç 2 yıl, tüm nedenlere bağlı ölümleri önemli ölçüde azaltmıştır, ancak ölümcül olmayan kardiyovasküler olayların görülme sıklığını azaltmamıştır. Bu verilere dayanarak, pikotamid konusunda öneride bulunulmadan önce daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir [89]. PAH'lı hastalarda yapılan birkaç denemede tiklopidin değerlendirilmiş ve miyokard infarktüsü, inme ve vasküler ölüm riskini azalttığı bildirilmiştir [90]. Bir çalışmada klopidogrel kullanılmıştır ve semptomatik PAH popülasyonunda, miyokard enfarktüsü, inme ve vasküler ölüm riskini azaltmak için etkili olduğu gösterilmiştir [91]. Akut koroner hastalarında yapılan son yayınlar, aspirin / ASA ve klopidogrel ile yapılan kombinasyon

tedavisinin, sadece aspirin / ASA ile yapılan tedavilerden daha etkili olduğunu, ancak daha fazla majör kanama riski olduğunu göstermiştir [92].

Gerhard – Harman ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı rehberine göre öneriler aşağıda belirtilmiştir [5]:

- Semptomatik PAH hastalarında myokard infarktüs (MI), inme ve vasküler ölümleri azaltmak için yalnız aspirin (günde 75-325 mg aralığında) veya klopidogrel (günde 75 mg) tedavisi önerilmektedir
- PAH'lı asemptomatik hastalarda (ABI<0.90), antiplatelet tedavisi MI, inme veya vasküler ölüm riskini azaltmak için uygundur.
- Sınırdaki ABI'li asemptomatik hastalarda (0.91-0.99), antiplatelet tedavisinin MI, inme veya vasküler ölüm riskini azaltmada yararı belirsizdir.
- Semptomatik PAH hastalarında kardiyovasküler iskemik olay riskini azaltmada ikili antiplatelet tedavisinin (aspirin ve klopidogrel) etkinliği tespit edilmemiştir.
- Semptomatik PAH hastalarında, ikili antiplatelet tedavi (aspirin ve klopidogrel) alt ekstremitelerde revaskülarizasyonu sonrası ekstremitelerde ile ilişkili olayların riskini azaltmak için makul olabilir.

### Egzersiz

PAH tanılı hastalar için önemli bir tedavi öğesidir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, denetimli egzersiz programlarının, klaudikasyon için ilk tedavi olarak etkinliğini destekleyen veriler gelişmeye devam etmektedir [93-102]. 18 aydan [103, 104] 7 yıla kadar [105] uzun süreli takipleri olan denemeler, klaudikasyonu olan hastalarda süpervizör kontrolünde egzersizin kalıcı faydasını göstermiştir. Egzersizi sınırlandıran kardiyovasküler hastalıklara sahip, amputasyon veya tekerlekli sandalyeye bağımlılık ve egzersizi önleyen diğer büyük komorbiditeler gibi egzersiz için mutlak kontrendikasyonlar için taranan hastalarda, PAH'ta denetimli egzersiz için risk-fayda oranı, mükemmel bir güvenli profil göstermektedir [105-111]. PAH tanılı hastalar için ev programını ya da grup egzersizini destekleyen çalışmalar, kontrollü egzersiz programlarını destekleyen çalışmalardan daha yenidir. Grup ya da ev programı yaklaşımını destekleyen çalışmalar güçlü kanıtlar sağlamıştır [107, 108, 112-115]. Eğitilmemiş grup ya da evde yürüme

programında, klaudikasyonlu hastalara daha fazla yürümek için genel öneriler sunulmaktadır [116].

PAH için egzersiz programı [5]:

- Kontrol altında egzersiz programı
  - Bir hastane veya ayakta tedavi tesisinde gerçekleştirilmektedir.
  - Tedavi yöntemi olarak aralıklı yürüme egzersizini kullanır.
  - Bağımsız veya kardiyak rehabilitasyon programı dahilinde olabilir.
  - Doğrudan tecrübeli sağlık personeli (ler) tarafından denetlenir.
  - Eğitim en az 30-45 dakika / seans olarak gerçekleştirilir. Seanslar haftada en az 3 kez, en az 12 hafta boyunca gerçekleştirilir.
  - Eğitim, aralıklı yürüme süreleri ile orta ila maksimum klodikasyon arasında olup, dinlenme süreleri ile değişmektedir.
  - Isınma ve soğuma süreleri her yürüyüş seansı öncesinde ve sonrasında yapılır.
- Grup ya da ev egzersiz programı
  - Klinik ortamda değil, hastanın kişisel ortamında gerçekleştirilir.
  - Hasta, sağlık personeli rehberliği ile kendi kendini yönetmektedir.
  - Sağlık personelleri, denetlenen programına benzer bir egzersiz düzeni belirler.
  - Hasta danışmanlığı, programın nasıl başlatılacağı, sürdürüleceği ve yürüme zorluğunun nasıl ilerletileceğinin (mesafeyi veya hızı artırarak) anlaşılmasını sağlar.
  - Sağlık koçluğu veya etkinlik izleyicilerinin kullanımı gibi davranış değişikliği teknikleri içerebilir.

Gerhard – Harman ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı rehberine göre öneriler aşağıda belirtilmiştir [5]:

- Klaudikasyon olan hastalarda, fonksiyonel durumu, yaşam kalitesini iyileştirmek ve bacak semptomlarını azaltmak için kontrollü bir egzersiz programı önerilmektedir.
- Kontrollü bir egzersiz programı olası revaskülarizasyondan önce klaudikasyon için bir tedavi seçeneği olarak tartışılmalıdır.

- PAH hastalarında, davranış değişikliği teknikleriyle yapılandırılmış bir grup veya ev egzersiz programı, yürüme yeteneğini ve fonksiyonel durumu iyileştirmede faydalı olabilir.
- Klaudikasyonlu hastalarda, üst ekstremitte ergometresi, bisiklet ve ağrısız veya düşük yoğunluklu yürüme dahil, yürüme sırasındaki orta ila maksimum klaudikasyonu önleyen alternatif egzersiz terapileri, yürüme yeteneğini ve fonksiyonel durumu iyileştirmede faydalı olabilir.

### Endovasküler revaskülarizasyon

Klaudikasyonu tedavi etmek için endovasküler teknikler balon dilatasyon (anjiyoplasti), stentler ve atektomidir. Endovasküler tedavi için seçilen teknik, lezyon özellikleri (anatomik yerleşim, lezyon uzunluğu, kalsifikasyon derecesi) ve operatör deneyimi ile ilgilidir. Hemodinamik açıdan anlamlı olduğu düşünülen lezyonlar üzerinde revaskülarizasyon yapılır ve endovasküler tedavi için seçilen stenozların distal ekstremitte için sınırlı bir perfüzyonu sınırlama olasılığı yeterli olmalıdır. Anjiyografi ile %50 ila %75 çapta darlık hemodinamik olarak anlamlı olmayabilir. Lezyonların anlamlı olup olmadığını belirlemek için istirahat veya provoke edilen intravasküler basınç ölçümleri kullanılabilir [117, 118]. Çok sayıda randomize kontrollü çalışma, endovasküler prosedürleri, kontrollü veya kontrolsüz egzersiz programları olsun veya olmasın çeşitli tıbbi tedavi kombinasyonlarıyla karşılaştırmıştır [103, 104, 119-134]. Bu denemelerde farklı noktalar kullanılmış ve farklı düzeylerde anatomik hastalık dağılımı olan hastalar kaydedilmiştir. Uzun süreli açıklığın aortoiliakta, femoropopliteal segmentten daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, femoropopliteal hastalık için daha fazla lezyon uzunluğu, darlıktan öte tıkanma, çoklu ve yaygın lezyonların varlığı, düşük kaliteli akış, diyabet, kronik böbrek hastalığı, böbrek yetmezliği ve sigara kullanımı ile dayanıklılığın azaldığı belirtilmiştir [135-138].

### Cerrahi revaskülarizasyon

Sistemik analizler, cerrahi işlemlerin klaudikasyon için etkili bir tedavi yöntemi olarak yaşam kalitesi ve yürüme parametreleri üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu, ancak diğer tedavilere kıyasla ameliyatın etkinliğini destekleyen seyrek kanıtlar belirlediği sonucuna varmıştır [119, 139, 140]. Her ne kadar cerrahi girişimler için semptom ve açıklık,

daha az invaziv endovasküler tedaviler için olanlardan daha üstün olsa da, cerrahi müdahaleler, olumsuz perioperatif olaylarda daha fazla risk ile de ilişkilidir [56, 141-146]. Bu nedenle tedavi seçimi, hastanın hedefleri, perioperatif risk ve beklenen faydalar temelinde kişiselleştirilmelidir. Kludikasyon için cerrahi prosedürler genellikle, a) cerrahi olmayan tedaviden yeterli fayda elde etmeyen, b) operasyonla dayanıklı bir yapı elde etmek için uygun arteriyel anatomiye sahip olan ve c) perioperatif olayların kabul edilebilir riskine sahip olan hastalara uygulanabilir olmasıdır.

**Çizelge 2.2. KEİ tedavisi: Cerrahi veya endovasküler revaskülarizasyonda dikkat edilmesi gerekenler**

<b>Cerrahi Revaskülarizasyonda Dikkat Edilmesi Gereken Bulgular</b>	<b>Örnekler</b>
Endovasküler tedavi ile teknik başarısızlık veya düşük dayanıklılık ile ilişkili faktörler	Derin femoral arterin kökeni dahil, ortak femoral arter içeren lezyon Tek segmentli otojen ven kanalına uygun bir hastada diz altı popliteal ve / veya infrapopliteal arterleri içeren uzun segment lezyonu Çoklu anatomik seviyelerde endovasküler revaskülarizasyon gerektiren difüz çok seviyeli hastalık Endovasküler tedavinin bulunduğu yerde darlık veya yoğun kalsifiye lezyon bölgesine yakın küçük çaplı hedef arter
Cerrahi revaskülarizasyon ile hat içi kan akışının daha sonraki başarısını engelleyen veya karmaşık hale getirebilecek endovasküler tedavi	Ayak bileğine distal tek damar akıntısı
<b>Endovasküler Revaskülarizasyonda Dikkat Edilmesi Gereken Bulgular</b>	<b>Örnekler</b>
Hasta komorbiditelerinin varlığı, hastaları cerrahi revaskülarizasyon nedeniyle perioperatif komplikasyon riski altında bırakabilir. Bu hastalarda, anatomiden bağımsız olarak endovasküler bir ilk yaklaşım kullanılmalıdır.	Koroner iskemi, kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği, şiddetli akciğer hastalığı ve kronik böbrek hastalığı dahil olmak üzere hasta komorbiditeleri
Hastalığı çoklu seviyelerde ve dinlenme ağrısı olan hastalara, endovasküler-birinci yaklaşımın bir parçası olarak aşamalı bir yaklaşım sergilenebilir.	Öncelikle akış içi hastalık ele alınabilir ve eğer klinik faktörler veya hasta güvenliği tüm hastalıklı bölümleri tek bir ayarda ele almayı önlüyorsa, akış dışı hastalık gerektiğinde aşamalı bir şekilde ele alınabilir.
Bypass greftleri için uygun otolog ven olmayan hastalar	Bazı hastalarda önceki koroner arter bypass ameliyatı için toplanan damarlar vardır ve kanal olarak kullanmak için yeterli kalan damarları yoktur. Benzer şekilde, hastalar daha önce safen ven hasarı geçirmemiş olabilir, fakat mevcut ven yetersiz çaptadır.

Yüzeyel femoral ve proksimal popliteal arterler, klodikasyonu olan bireylerde en sık görülen stenoz veya tıkanıklık anatomik bölgeleridir. Femoral-popliteal bypass bu nedenle klodikasyon için en yaygın cerrahi prosedürlerden biridir. Kanal tipi ve popliteal arter anastomoz bölgesi (diz üstü veya altında) femoral-popliteal bypass ile ilişkili sonuçların ana belirleyicileridir. Sistematik analizler ve meta-analizler, popliteal arter bypass için otojen ven ve prostetik greftler için net ve tutarlı primer açıklık yararını belirlemiştir [147, 148].

## **2.2. Osteopatik Manuel Tedavi**

### **2.2.1. Osteopatik manuel tedavinin tarihçesi**

Osteopatik manuel tedavinin kurucusu Andrew Taylor Still, 6 Ağustos 1828'de Jonesville'de doğdu. Herşeyin kusursuz yaratıcısı olarak Tanrı'ya güçlü bir inanç geliştirdi. Bundan dolayı insan vücudu dahil tüm yaratımın mükemmel olduğu inancına sahipti. Mükemmel bir vücudun kendini iyileştirebileceğini ve içinde bunun için gerekli araçları içereceğini belirtti [15].

Still, genç bir çocukken, şiddetli baş ağrısı yaşadı. Böyle bir baş ağrısı sırasında bir gün, babasının kendisi için bir ağaç dalına asmış olduğu salıncakta oturmaya başladı. Ağrı hissettiğinde, tahtayı salıncaktan çıkardı ve boynunun arkasını tahtanın üzerine koyduğu battaniyeye koyarak yere yattı. Acısı hafifledi ve uykuya daldı. Uyandığında, baş ağrısı gitmişti. Bunu, her baş ağrısı meydana geldiğinde yaptı ve aynı sonucu elde etti. Bu gözlem daha sonra osteopatik manuel tedavi gelişimine katkıda bulunan sinir sisteminin vücut mekaniğine katılımı ile ilgili fikirlere katkıda bulunmuştur [15].

Still, tıp alanında bir çırak olarak eğitim gördü. Kansas City'de resmi bir eğitim talep etmesine rağmen Missouri eyaleti tarafından doktor derecesi verildi. İç Savaş sırasında Kansas milislerine katıldı ve kaptandan büyük rütbeye yükseldi. Milislerde yaptığı hizmet sırasında, manipülasyon hakkında ilk bilgilerini edindi. Birlik ile savaşan Avrupalı paralı askerler, İngiltere'de ve 19. yüzyılda Avrupa'nın diğer bölgelerinde popüler olan "bonsetter"lardan bahsettiler. 1850'lerde ve 1860'larda, Amerikan tıp pratisyenleri sık sık kötü bir şekilde eğitildi ve hastalıkların nedenlerini çok az anladılar. Çok azı tıp fakültesi eğitimine sahipti ve hatta bugünün standartlarına göre son derece ilkel eğitime sahip olanlar vardı. Still, mevcut olan tedavilerin kötü sonuçları olmadan tahminde bulunma ve hastayı

sağlıklı hale getirecek sistematik bir tedavi yöntemi geliştirmeye başladı. Büyük ölçüde kas-iskelet sistemi ile çalıştı ve vasküler, lenfatik sistemlerin önemini kabul etti. Doğal bağışıklığa, vücudun kendini iyileştirmek için kendi eczanesine sahip olduğuna inanıyordu. Vücudun dolaşım ve sinir sistemini birbiri ile uyum içinde tutmak için bir manipülasyon şekli geliştirdi. 22 Haziran 1874'te, osteopatik manuel tedavi bayrağını dalgalandırmaya başladı. Yaşadığı kasaba halkı, hastalardan elde ettiği mucizevi sonuçları görene kadar insanları dış çiftliklerde tedavi uyguladı. Başarıları arttıkça, şöhreti büyüdü ve yeni tedaviler için büyük kalabalıklar toplandı. Still'e yeni şifa yöntemini öğretmek için birçok istek geldi. İlk önce bir hastanın oğullarına öncülük ederek öğretmeye çalıştı ama kavramlarını anlamadıklarında başarısız oldu. Bu onun osteopatik manuel tedavinin yalnızca kendi yapabileceği bir şey olduğuna inanmasına neden oldu ancak daha sonra kendi oğullarına öğretmekte başarılı oldu. Daha sonra Baker, Kansas'taki Baker Üniversitesi'nde enstitü kurmaya çalıştı ama başarısız oldu. 1892'de, küçük iki odalı bir bina satın aldı ve Missouri Kirksville'deki Amerikan Osteopati Okulu (ASO) olarak eğitime başladı. İlk sınıfı, 5'i kadından oluşan 22 öğrenci ile 1893'te mezun oldu. Bu durum tarihte sıra dışı bir olay olarak yerini aldı (Resim 2.2.). Dr. Still, bir yıl eğitimin yeterli olmadığını anladı ve müfredatı 2 yıla, sonrasında 3 yıla çıkardı. İlk yılda sadece anatomi ve osteopatik manipülasyonlar anlatıldı [15].



Resim 2.2. Dr. Still ve ilk öğrencileri 1892 [16]



### 2.2.2. Osteopatik manuel tedavinin temel prensipleri

Osteopatik tıp sadece geleneksel Batı tıbbı ve osteopatik manipülasyonların bir birleşimi değildir. Aksine, osteopatik tıbbın prensipleri ve felsefesi sadece manipülatif tedaviler için değil aynı zamanda bireyin sağlık bakımını da tamamlamak için geçerlidir. Osteopatik ilkeler ve felsefe, sağlık, hastalığın önlenmesi ve tedavi özellikleri ile herkese hitap eder.

Amerikan Mirası Sözlüğü, bir felsefeyi "ampirik yöntemlerden ziyade mantıksal akıl yürütmeye dayalı şeylerin niteliğini sorgulama" olarak tanımlar. Kirksville, Missouri'deki Kirksville Tıp Fakültesi komitesi ve Osteopatik Tıp Fakültesi'ndeki osteopatik fakülte komitesi 1953'te aşağıdaki felsefeleri geliştirdi ve ortak olarak kabul etti. [15].

Bu felsefelerden birincisi, "vücut bir bütündür". İnsan vücudu ayrı bir parça koleksiyonu olarak değil, bir bütün olarak işlev görür. Vücudun parçalarını birleştiren fasya, kasları, organları ve tüm vücudu baştan ayağa destekleyen ve birleştiren bir zemin maddesi olarak işlev gören derin lifli bir dokudur. Osteopatik manuel tedavi aynı zamanda kişinin zihin, beden ve ruhtan oluşan bir bütün olduğu ile ilgilidir. Zihinsel sağlık durumunun bedensel işlevler üzerindeki etkisi ve bunun tersi, kendi başına bir çalışma psikosomatiğidir [15].

İkinci felsefe, "yapı ve fonksiyon birbiri ile ilişki içerisindedir". Herhangi bir vücut parçası, yapısı tarafından belirtilen bir fonksiyonu yerine getirir. Yapı fonksiyonu yönettiğinden, benzer şekilde anormal yapı da işlev bozukluğuna neden olur. Fonksiyon ayrıca yapıyı değiştirir. Anormal fonksiyon ayrıca ilgili yapıların değişmesine neden olur, sonucunda da disfonksiyon gelişir [15].

Prensiplerden üçüncüsü "vücut, kendi kendini düzenleyen mekanizmalara sahiptir". Nöronal refleks mekanizmaları vücut fonksiyonlarını sürekli izler. Hormonal yollar kendi kendini düzenlemeye katılır. Hipotalamus tarafından salgılanan hormonlar, hipofizden salgılananları regüle eder, bu durum da son organ ürünlerinin salınmasına neden olur. Bu ürünler sırayla geri bildirim sağlar ve hipotalamik-hipofiz aksının aktivitesini düzenler. Bu hormonal yollar vücudun kendi kendini düzenlemesinde rol alan karmaşık endokrin sistemin bir parçasıdır. Kalp ve böbrekler gibi birçok organ kan akışını düzenleyebilir. Bu vasküler otonöregülasyon, organın değişen vasküler durum ayarında uygun kan akışını sürdürmesini sağlar [15].

Son prensip ise, “vücut kendini savunmak ve onarmak için doğal bir kapasiteye sahiptir”. Vücut ayrıca yapı ve fonksiyona saldırı ve yaralanmaları uyarılma, telafi etme yeteneğine de sahiptir. Deri, organlara, yüzeylere ve derin yapılara koruma sağlar. Sıcaklık düzenlemesi, bazı atıkların giderilmesi ve iletilmesi, damarlar ve sinirler tarafından sağlanır. Deri, kaslar, bağlar, kemikler ve diğer kas-iskelet yapıları aktiviteler veya travmalar nedeniyle oluşan kuvvetleri dağıtabilir. Bazı sistemlerin fazlalığı, eksik olan bir organın diğeri tarafından telafi edilmesine, normal veya normal işleyişe yakın çalışmasına izin verir [15].

### 2.2.3. Osteopatik manuel tedavide dolaşım modeli

Dolaşım modeli, oksijenin ve besin maddelerinin iletilmesi ve hücrel atık ürünlerinin uzaklaştırılması yoluyla hücre dışı ortamların korunması ve geliştirilmesi ile ilgilidir. Bu modelde, klinik amaç doku sağlığını olumlu yönde etkilemek için vücut sıvılarının akışını veya dolaşımını engelleyen temel doku streslerini tanımlamak ve ortadan kaldırmaktır [19]. OMT'nin terapötik uygulaması, solunum mekaniğini, dolaşımı ve vücut sıvılarının akışını etkileyen somatik işlev bozukluklarına yöneliktir. Bu modelde kullanılan tekniklerin birçoğu, lenfatik sistemle ilişkili homeostatik mekanizmaları geliştirmek üzere tasarlanmıştır ve farklı görevlere ve mekanizmalara sahip olmalarına rağmen, genel olarak "lenfatik teknikler" olarak adlandırılır [16]. Lenfatik teknikler, lenfatik dolaşımında engelleri kaldırmak ve lenf akışını arttırmak için tasarlanmış tekniklerdir. Lenfatik tedavilerin amacı, lenfatik sistemin işlevsel kapasitesini arttırmak için, vücutta sıvı dengesinin korunması, dokuların saflaştırılması ve temizlenmesi ile bağışıklık tepkisinin arttırılmasını içerir. Lenfatik sistem doku beslenmesinde ve makro besin maddelerinin gastrointestinal sistemden ve interstisyel sıvılardan emilmesinde de rol oynadığından, lenfatik işlevi arttıran tedaviler doku beslenmesini teorik olarak iyileştirebilir [16].

Dolaşım modeli, sistemik disfonksiyon tedavisinde kullanılan üç koldan biridir. Burada koordine edilmiş osteopatik manuel tedavi, homeostazı geliştirmeyi sağlar [18]. Bir organ, arteriyel, venöz ve lenfatik sistemleri ayrıca sempatik ve parasempatik inervasyonları içeren dolaşımdan etkilenebilir. Terapatik manuel manipölasyonlar dolaşımı arttırmaya yardımcı olur ve periferik vasküler dokuya kan akımında artış sağlar. Bu etkilere nitrik oksit (NO) neden olduğu bilinmektedir [149]. Salomon ve ark. [150] laboratuvarında elde ettikleri veriye göre eksiz edilmiş nöral ve vasküler dokunun mekanik uyarılması, NO salınımını uyarır

görüşüne varmışlardır. Manuel tekniklerle kas yapısının fizyolojik sınırlarda uyarılması, NO sentaz enzim aktivasyonuna, ardından kısa süre içerisinde NO salınımına neden olmaktadır. Kısa sürede salınan NO etkisi özellikle vasküler yapılarda daha uzun bir süreli fizyolojik mekanizmalara neden olabilmektedir. NO, endotel ve immünoisit aktivasyonunu ve yapışmasını azaltarak düzenler, böylece vazodilatasyon dahil hayati fizyolojik aktiviteler gerçekleştirir [151]. Bu durum, kanın akım miktarının artmasına neden olan pozitif bir geri bildirim mekanizması olarak işlev görebilir [150]. NO kaynaklı vazodilatasyon neticesinde organizma mikroorganizmalardan ve hipertansiyon gibi fizyolojik bozukluklardan korunma potansiyeline ulaşır. NO tarafından modüle edilen vazodilatasyon, aynı zamanda endotel disfonksiyonunu azaltır [151].

Kuchera tarafından geliştirilen dolaşım modelinde, karın bölgesi için büyük damar gövdeleri, abdominal aortun önünde ve dolayısıyla omurganın önünde yer almaktadır. Spinal kolonun ilgili segmentinin uyarılması, bağlı organların arteriyel beslenmesini uyarır. Gastrointestinal sistemin organları, vena kava içine akmadan önce kanlarını karaciğerden aşağı portal ven içine akıtır. Portal ven, karaciğer veya diyaframı olumlu yönde etkileyen teknikler gastrointestinal sistemden venöz drenajı iyileştirir. Lenfatik drenajı destekleyen tüm teknikler organın trofik durumunu iyileştirir (diyafram teknikleri, büyük manevra gibi). Vagus veya sakral parasempatik bölgeyi tedavi eden tekniklerin iç organlar üzerinde harmonize edici bir etkisi vardır. [17],

Literatürde manuel terapi uygulamalarının sistemik dolaşıma katkısı olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır [12, 13, 152-158] ancak PAH tanılı hastalarda, OMT uygulanan sadece bir çalışmaya rastlanmıştır [13]. İlgili çalışmada, hastaların ABİ, fonksiyonel performans, yaşam kalitesi ve bazı kan parametreleri değerlendirilmiştir. Etkilenen ekstremitelerde arter çapı ve debisi ile ilgili herhangi bir inceleme yapılmamıştır. OMT'nin NO kaynaklı vazodilatör etkileri göz önüne alındığında, PAH tanılı hastalarda dolaşımı artırabileceği, arter çap ve debisini değiştirebileceği düşüncesiyle yola çıkılarak bu çalışma planlanmıştır. Çalışmamız, OMT uygulaması sonrası arter çap ve debisine yönelik değerlendirmenin olduğu ilk çalışma özelliğini taşımaktadır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

PAH tanılı hastalarda Osteopatik Manuel Tedavinin (OMT) arteriel dolaşım üzerini etkisini incelemek amacıyla yapılan randomize kontrollü, çift kör klinik çalışma için, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 10.04.2017 tarih ve 24074710-11 sayılı karar ile gerekli izin alındı (Ek-1).

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Radyoloji Anabilim Dalı ve Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü'nde yürütülen çalışmada, Gazi Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvuran bireylerden dâhil edilme kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmak için gönüllü olan hastalar, femoral arter çap ve debiyi Renkli Doppler Ultrasonografi ile değerlendirmek için Radyoloji kliniğine alındı. Burada radyoloji uzmanı tarafından gerekli değerlendirmeler yapılarak kaydedildi. Değerlendirmeden sonra, osteopatik manuel tedavi uygulamaları konu ile ilgili 1350 saatlik özel eğitim almış ve final sınavını geçmiş bir fizyoterapist tarafından Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü'nde yapıldı. Yaklaşık 30 dakika süren dolaşım modeli uygulamasından sonra hastaya bir sonraki seans ile ilgili randevu verildi. Hastaya haftada 2 kez olacak şekilde 8 seanslık bir tedavi uygulaması yapıldı. 8 seanslık tedavi uygulamasından sonra hasta tekrar değerlendirilmek için radyoloji kliniğine gönderildi. 8 seans tedavi uygulamasından sonra kliniğe yönlendirilen hastalar tekrar değerlendirilerek veriler kaydedildi.

#### 3.1. Bireyler

Klinik çalışmaya, Periferik arter hastalığı (PAH) tanısı alan 28 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü çalışma hakkında bilgilendirildi. Çalışmaya katılan hastalardan, (Ek-2) bilgilendirilmiş gönüllü olur formları ile gönüllülük esasına dayalı onamları alındı. Periferik arter hastalığı tanısı alan hastaların 14'ü osteopatik manuel tedavi grubuna (OMTG), 14'ü kontrol grubuna (KG) rastgele olacak şekilde dağıtıldı. Hastaların çalışma süresince standart olarak önerilen medikal tedavilerine devam etmeleri istendi. Çift kör olarak planlanan bu çalışmada, radyolojik değerlendirmeyi yapan hekim, bireyin hangi gruba ait olduğundan, hastalar da hangi gruba dahil olduklarından habersizdi.

### 3.1.1. Dahil edilme kriterleri

- Yaşları 35-65 arasında olan erkek/kadın hastalar
- Periferik vasküler hastalığı klinik başlangıcı en az 3 ay olan hastalar
- ABİ değeri 0,4-1,4 arasında olan hastalar
- Fontaine sınıflandırma sistemine göre Evre 2b'ye kadar olan hastalar

### 3.1.2. Dahil edilmeme kriterleri

- Son 3 ay içinde vasküler ya da endovasküler cerrahi geçiren hastalar
- Unstabil anjinası olan hastalar
- Myokard enfarktüs (MI) geçiren hastalar
- İnme geçirmiş hastalar
- Kalp yetmezliği olan hastalar
- Belirgin karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan (Diyalize bağlı vs) hastalar
- Akut enfeksiyon rahatsızlığı olan
- Neoplazili hastalar

## 3.2. Yöntem

### 3.2.1. Değerlendirmeler

#### Demografik bilgiler

Bireylerin ad, soyad, cinsiyet, yaş, boy, vücut ağırlığı, özgeçmiş, soygeçmiş, kullandığı ilaçlar, ilaçları kullanma süresi, tanı konulma tarihi, sigara kullanma durumu, sigara kullanıyor ise günlük miktarı, açık yara varlığı gibi bilgileri içeren değerlendirme formu dolduruldu (Ek-3).

#### Fontaine sınıflaması

Hastada İK hangi aşamasında olduğunu belirlemek için, uzman hekim tarafından hastanın yürüme mesafesi ve ağrı yakınma durumu değerlendirilerek, hangi evrede olduğu kaydedildi [8].

Evre 1: Asemptomatik dönem (Hastaların %75'i)

Evre 2: Efora bağlı yakınmalar, Klaudikasyon (Cladicio intermittans)

Evre 2a: Yürüme mesafesi 200 metreden uzun olanlar (Yaşam standartını etkilemeyen)

Evre 2b: Yürüme mesafesi 200 metreden kısa olanlar (Yaşam standartını etkileyen)

Evre 3: İstirahatte olan iskemik yakınmalar, ağrı

Evre 4: Nekroz/Gangren/Doku kaybı

### Femoral arter çap ve debisi

Femoral arter çapı ve arter debisi; Logic P5 GE cihazı ile 11L lineer prob kullanılarak uzman radyolog tarafından değerlendirildi. Değerlendirmede, incelenecek damarın B mode ile duvar kontur özellikleri değerlendirilip çapı ölçüldü. Renkli doppler inceleme ile damarın renk dolumu, patensisi, akım yönü ve türbülans içerip içermediği değerlendirildi. Spektral inceleme ile pik sistolik ve end diastolik akım hızları ile akım paterni ve debisi ölçüldü [159] (Resim 3.1.).



Resim 3.1. Renkli doppler inceleme

### Altı dakika yürüme testi

Test sırasında, hastadan koşmadan yürüyebileceği en hızlı şekilde yürütmesi istenir ve 6 dakika sonunda yürüdüğü toplam mesafe ölçülmektedir. Yürüme alanı en az 30 m uzunluğunda olmalıdır. Test sırasında standardize edilmiş uyarılar kullanılmaktadır. Göğüs ağrısı, tolere edilemeyen dispne, bacak krampları, aşırı yorgunluk, terleme ve solgunluk durumunda test derhal sonlandırılmaktadır. Test sırasında durmak ve dinlenmek mümkündür.

Kişi, test öncesi en az 10 dakika oturarak istirahat ettirildi. Test, hastane koridorunda 30mlik bir mesafe belirlenerek ve saat kronometresi kullanılarak yapıldı. Test sırasında standardize edilmiş sözel uyarılar her dakikada bir verildi. Altı dakika boyunca hastaların kendi yürüme tempolarında olabildiğince hızlı yürümeleri istendi. Test sırasında nefes darlığı vb. rahatsızlık hissetmeleri durumunda istedikleri zaman yavaşlayabilecekleri veya durup dinlenebilecekleri anlatıldı. Test sonucunda hastanın, altı dakika sonunda yürüdüğü toplam mesafe kaydedildi [160].

### Kısa form 36-KF-36 (Short Form 36 - SF-36)

Fiziksel fonksiyon, rol kısıtlamaları (fiziksel ve emosyonel sorunlara bağlı), sosyal fonksiyon, mental sağlık, vitalite (enerji), ağrı ve sağlığın genel olarak algılanması gibi sağlığın 8 boyutunu 36 madde ile incelemektedir. Ölçek bir kendini değerlendirme ölçeğidir ve hasta tarafından kısa sürede doldurulabilmektedir. Ölçek yalnızca tek bir toplam skor yerine, her bir alt ölçek için ayrı ayrı toplam puan vermektedir ve puanlar 0-100 arasında değişmektedir. 100 puan sağlık durumunu gösterirken, 0 puan kötü sağlık durumunu göstermektedir [161]. Bireylerden son 4 hafta içinde buldukları duruma göre anketi doldurmaları istendi ve veriler kaydedildi.

### Uluslararası fiziksel aktivite anketi (UFAA) (International physical activity questionnaire - IPAQ)

IPAQ, yetişkinlerin fiziksel aktivite ve sedanter hayat biçimlerini tespit etmek için kısa ve uzun form şeklinde tasarlanmıştır. 1998-1999, 6 kıtada bulunan toplam 12 ülke ve 14 araştırma merkezinde IPAQ test-retest yöntemiyle güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları

yapılmıştır. Bu çalışmalar neticesinde IPAQ fiziksel aktiviteyi belirlemek için güvenilir ve geçerli bir yöntem olduğu açıklanmıştır [162]. Ölçeğin Türkiye’de geçerlik ve güvenilirlik çalışması 2005 yılında Öztürk tarafından yapılmıştır [163].

Kısa form (7 soru); yürüme, orta şiddetli ve şiddetli aktivitelerde harcanan zaman ve otururken harcanan zaman hakkında bilgi sağlamaktadır. Kısa formun toplam skorunun hesaplanması yürüme, orta şiddetli aktivite ve şiddetli aktivitenin süre (dakikalar) ve frekans (günler) toplamını içermektedir. Aktiviteler için gerekli olan enerji MET-dakika skoru ile hesaplanır. Yürüme skoru için yürüme süresi 3.3 MET ile çarpılacaktır. Orta düzeyde şiddetli aktivite için 4 MET, şiddetli fiziksel aktivite için ise 8 MET değeri alınacaktır. Fiziksel aktivite düzeyleri 3 kategoride belirlenmektedir. İnaktif olanlar (< 600 MET-dk/hf), fiziksel aktivite düzeyi düşük olanlar (600-3000 MET-dk/hf), fiziksel aktivite düzeyi yeterli olan ise (>3000 MET-dk/hf) şeklinde kategorize edilmiştir. Bireylerin son bir hafta içinde buldukları fiziksel duruma göre anketteki soruları doldurmaları istendi ve veriler kaydedildi.

#### Vizüel analog skalası (VAS)

VAS sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılır. 100 mm lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımını yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi ağrı durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istenir. Örnek olarak, ağrı için bir uca hiç ağrım yok, diğer uca çok şiddetli ağrı yazılır ve hasta kendi o anki durumunu bu çizgi üzerinde işaretler. Ağrının hiç olmadığı yerden hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin uzunluğu hastanın ağrısını belirtir [164]. Bireylerden içinde buldukları ana karşılık gelen duyguyu skala üzerinde X işareti ile işaretlemeleri istendi. İşaret konulan nokta mesafesi cetvel ile milimetre olarak ölçüldü.



### 3.2.2. Uygulamalar

#### Osteopatik manuel tedavide dolaşım modeli

##### *Osteopatik manuel tedavi grubu*

OMT grubunda uygulanan tüm teknikleri toplam süresi 30 dakikadır. Ekstremitelerde kullanılan teknikler her iki ekstremiteye de uygulandı.

Oksipital gevşetme: Hastaya, parasempatik düzenlemeyi sağlayarak, vazodilatasyonu uyarmak için oksipital bölgeye gevşetme uygulandı. Hasta sırtüstü yatış pozisyonunda, fizyoterapist hastanın baş tarafında, her iki elinin parmak uçlarını oksipital kaslar ile temasta olacak şekilde yerleştirdi. Üç dakika boyunca sabit bir şekilde uygulandı [17] (Resim 3.2.).



Resim 3.2. Oksipital gevşetme için uygulama

Supraklavikular gevşetme: Hastada subclavian arteri etkileyen fasial gerginliği rahatlatmak için supraklavikular gevşetme uygulandı. Hasta sırtüstü yatış pozisyonunda, fizyoterapist hastanın baş tarafında, her iki elinin baş parmağını supraklavikuler oluğa gelecek şekilde yerleştirdi. Üç dakika boyunca sabit bir itme ile dokuların gevşemesini bekledi [17] (Resim 3.3.).



Resim 3.3. Supraklavikular gevşetme için uygulama

Sternum mobilizasyon: Hastanın arteriel dolaşımını uyarmak için sternal bölgeye mobilizasyon uygulandı. Hasta sırtüstü yatış pozisyonunda, fizyoterapist hastanın baş tarafında, her iki elinin tenar kısmını sternal çentiğe yerleştirdi. Üç dakika boyunca distale doğru küçük mobilizasyonlar uyguladı [17] (Resim 3.4.).



Resim 3.4. Sternum mobilizasyon için uygulama

Omentum minus gevşetme: Abdominal aorta bina basıncı azaltmak amacıyla, abdominal aortun geçiş bölgesi ve peritonun bir parçası olan omentum minusa fasiyal gevşetme uygulandı. Hasta sırtüstü yatış pozisyonunda ve dizleri yastıkla desteklenmiş şekilde, fizyoterapist hastanın baş tarafında, her iki elinin 4 parmağını (hastanın boyutuna göre 3 parmağını) hastanın her iki kostasının birleştiği yerin biraz altına yerleştirdi. Üç dakika boyunca sabit bekleyerek dokunun gevşemesini bekledi [17] (Resim 3.5.).



Resim 3.5. Omentum minus gevşetme için uygulama

Karaciğer pompalama: Hastanın portal ven dolaşımını ve genel venöz dolaşımını düzenlemek için karaciğere mobilizasyon uygulandı. Hasta sırtüstü yatış pozisyonunda ve dizleri yastıkla desteklenmiş şekilde, fizyoterapist hastanın sağ tarafında, elini 8-12. Kostalara yerleştirerek (altında karaciğer var) yumuşak itme hareketleriyle üç dakika boyunca karaciğere mobilizasyon uyguladı [17] (Resim 3.6.).



Resim 3.6. Karaciğer pompalama için uygulama

Diyafraam mobilizasyonu: Diyafragma kasının solunumla birlikte üstlendiği dolaşım sistemi üzerine pompa etkisi nedeniyle, simetrik olarak çalışması için mobilizasyon uygulandı.

Hasta sırtüstü yatış pozisyonunda ve dizleri yastıkla desteklenmiş şekilde, fizyoterapist hastanın sağ tarafında, her iki elini kostaların altına yerleştirdi. Hastadan normal solunum paternini uygulamasını istendi. Solunum sırasında kostaların açılma ve kapanma durumları palpe edilerek, her iki tarafın eşitlenmesi için üç dakika boyunca, solunum süresince inspiyum/ ekspiyum yönünde mobilizasyon uygulandı [17] (Resim3.7.).



Resim 3.7. Diyafram mobilizasyon için uygulama

Grand manevra (Büyük manevra): Solunumla birlikte uygulanan bu teknik, diyafragma kasının pompalama etkisiyle birlikte, merkezden periferine doğru gönderilen ani uyarının periferik dolaşımı etkileme prensibine dayanır. Hasta sırtüstü yatış pozisyonunda ve dizleri yastıkla desteklenmiş şekilde, fizyoterapist hastanın sağ tarafında, sırtı hastaya dönük şekilde her iki elini abdominal kasların yapışma yerine yerleştirdi. Hastadan derin abdominal inspirasyon yapması ve sonrasında ekspirasyon yapması istendi. Hasta ekspirasyon yaparken fizyoterapist hastanın abdominal fasyasını her iki eliyle birlikte, fasyanın izin verdiği ölçüde kraniale doğru çekti. 3 ya da 4 kez insipasyon-ekspirasyon döngüsünden sonra hasta inspirasyon yaparken, fizyoterapist aniden her iki elini de fasyadan çekerek bir gevşetme sağladı [17] (Resim 3.8.).



Resim 3.8. Büyük manevra için uygulama

Kalça genel osteopatik manuel tedavi: Eklemlere yapılan mobilizasyonun, çevre dokuları ve eklemi rahatlatarak dolaşımda pompalama etkisi yaratmasına bağlı periferde dolaşımı uyarmak için uygulandı. Hasta sırtüstü yatış pozisyonunda, fizyoterapist hastanın sağ tarafında, hastanın sağ kalçasını 90° fleksiyona gelecek şekilde pozisyonladı. 90 sn süresince hastanın kalçasına rotasyonel mobilizasyonlar uyguladı. Hastanın sol kalçası için de fizyoterapist hastanın sol tarafına geçerek 90 sn mobilizasyonlar uyguladı [16] (Resim 3.9.).



Resim 3.9. Kalça genel osteopatik manuel tedavi

Diz genel osteopatik manuel tedavi: Hasta sırtüstü yatış pozisyonunda, fizyoterapist hastanın sağ tarafında, hastanın sağ dizini yarım fleksiyona gelecek şekilde pozisyonladı. 90 sn süresince hastanın sağ dizine rotasyonel mobilizasyonlar uyguladı. Hastanın sol dizini için de



fizyoterapist hastanın sol tarafına geçerek 90 sn mobilizasyonlar uyguladı [16] (Resim 3.10.).



Resim 3.10. Diz genel osteopatik manuel tedavi

Ayak bileği genel osteopatik manuel tedavi: Hasta sırtüstü yatış pozisyonunda, fizyoterapist hastanın ayak ucu tarafında, hastanın sağ ayak bileğini her iki eliyle kavrayarak 90sn süresince rotasyonel mobilizasyonlar uyguladı. Sol ayak bileği için aynı işlem tekrarlandı [16] (Resim 3.11.).



Resim 3.11. Ayak bileği genel osteopatik manuel tedavi

### *Kontrol grubu*

Kontrol grubundaki hastalar çalışma süresince normal medikal tedavilerine devam etti. Kontrol grubundaki hastalara herhangi bir uygulama yapılmadı. İlk görüşme sonrası ve 4 hafta sonra değerlendirmeleri yapıldı ve veriler kaydedildi. Son değerlendirmeler yapıldıktan sonra da rutin medikal tedavilerine devam etmeleri istendi.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Çalışmadan elde edilen verilerin analizinde ve tabloların oluşturulmasında SPSS® (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 22 kullanıldı. Tedavi ve kontrol grupları ayrı ayrı incelendi. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılması için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma uygun olan veriler için ortalama±standart sapma ( $Ort \pm SS$ ), olmayanlar için medyan (Minimum-Maximum) değerleri tanımlayıcı olarak verildi. Grup içi analizlerde, normal dağılım şartını sağlayan değerler için Paired T Test, sağlamayan değerler için Wilcoxon Testi uygulandı. Gruplar arası karşılaştırmada ise normal dağılım şartını sağlayan değerler için Student T Test, sağlamayan değerler için Mann Whitney U Testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi  $p < 0.05$  olarak değerlendirildi. Çalışmanın gücü, post hoc power analizi sonucuna göre her grupta 14 birimin olması ve tip I hatanın 0.05 kabul edilmesi durumunda 0.699 bulundu.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Tanımlayıcı İstatistik Bulguları

Osteopatik manuel terapi (OMT) grubunda 10 erkek (%35,7), 4 kadın (%14,3) ve kontrol grubunda 10 erkek (%35,7), 4 kadın (%14,3) yer aldı. Çalışmaya katılan kişilerin demografik özellikleri birbirine benzerdi ( $p>0,05$ ). Kişilerin demografik özellikleri Çizelge 4.1'de belirtilmiştir. Gruplara göre tanılanan ekstremitte dağılımı Çizelge 4.2.'de gösterilmiştir. Hastaların %35,7'si (10 hasta) kronik sigara kullanıcısıydı.

Çizelge 4.1. Demografik özellikler

	OMT (n=14) Ort±SS	Kontrol (n=14) Ort±SS	P
Yaş (yıl)	54,57±9,15	54,00±7,42	0,857
Boy (cm)	168,64±8,80	168,28±7,47	0,909
Vücut ağırlığı (kg)	75,64±16,33	78,46±11,20	0,599
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26,43±4,67	27,95±5,48	0,436

OMT: Osteopatik manuel terapi grubu VKİ: Vücut kütle indeksi

Çizelge 4.2. Gruplara göre tanılanan ekstremitte dağılımı

	OMT	Kontrol
Sağ (n)	5	8
Sol (n)	6	4
Bilateral (n)	3	2
Toplam (n)	14	14



## 4.2. Tanılanan Ekstremiteye Göre Arter Çapı, Debisi ve Yürüme Mesafesi Değerlerinin Grup İçi Değişimi

### 4.2.1. Tanılanan ekstremiteye göre osteopatik manuel terapi grubunda arter çapı, debisi ve yürüme mesafesi değişimi

Osteopatik manuel terapi grubunda, tanılanan ekstremitedeki arter çap, debi ve yürüme mesafesi değerlendirilmiştir. Sağ tanılı ve sol tanılı hastaların yürüme mesafelerinde uygulama öncesine göre fark vardır ( $p < 0,05$ ) (Çizelge 4.3.).

Çizelge 4.3. Tanılanan ekstremiteye göre osteopatik manuel terapi grubunda arter çapı, debisi ve yürüme mesafesi değişimi

			Uygulama Öncesi Ort±SS Medyan (min-max)	Uygulama Sonrası Ort±SS Medyan (min-max)	Değişim Ort±SS Medyan (min-max)	t,Z	p
Çap (mm)	Sağ tanılı (n=5)	Sağ	7,3±1,6	7,9±1,5	-0,6±1,4	t=0,991	0,378
		Sol	7,8±1,9	8,1±1,9	-0,3±1,7	t=0,350	0,744
	Sol tanılı (n=6)	Sağ	6,1 (6-7)	6,4±1,2	-0,1±0,9	t=0,142	0,893
		Sol	5,9 (5,1-8,5)	6,6±1,1	-0,5±0,6	t=1,909	0,115
	Bilateral (n=3)	Sağ	6,5±1,5	7,3±1,8	1,0 (0,5-1,0)	Z=1,633	0,102
		Sol	7,0 (7,0-8,5)	7,3±1	0,0 (0,0-0,5)	Z=1,000	0,317
Debi (ml/dk)	Sağ tanılı (n=5)	Sağ	389±139,4	530±132,9	-141±125,7	t=2,508	0,066
		Sol	500±177,8	610±322,1	-110±393,1	t=0,626	0,565
	Sol tanılı (n=6)	Sağ	390,8±181,3	297,5 (290,0-520,0)	54,2±179,8	t=0,738	0,494
		Sol	344,2±154,1	406,7±118,8	-62,5±81,2	t=1,885	0,118
	Bilateral (n=3)	Sağ	480 (180-485)	541,7±298,3	-160,0±127,7	t=2,171	0,162
		Sol	675 (200-750)	406,7±202,5	3,3±97,8	t=0,059	0,958
Yürüme mesafesi (m)	Sağ tanılı (n=5)		484,3±91,1	538,1±72,2	-53,8±30,9	t=3,898	<b>0,018</b>
	Sol tanılı (n=6)		277±188,3	375±205,4	-98,1±64,2	t=3,740	<b>0,013</b>
	Bilateral tanılı (n=3)		525,3 (178,2-527,7)	464±111,4	53,6±89,9	t=1,033	0,410

Sağ ve sol tanılı hastalarda, etkilenen ekstremitede arter çapı artmış olmasına rağmen uygulama öncesine göre fark yoktur ( $p>0,05$ ). Etkilenen ekstremitede arter debisi değerlendirildiğinde, tüm hastalarda tanılanan ekstremitelerinde debi artışı olmuş fakat öncesiyle kıyaslandığında fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Çizelge 4.3.).

#### 4.2.2. Tanılanan ekstremiteye göre kontrol grubunda arter çapı, debisi ve yürüme mesafesi değişimi

Çizelge 4.4. Tanılanan ekstremiteye göre kontrol grubunda arter çapı, debisi ve yürüme mesafesi değişimi

			Uygulama Öncesi Ort±SS Medyan (min-max)	Uygulama Sonrası Ort±SS Medyan (min-max)	Değişim Ort±SS Medyan (min-max)	t,Z	p
Çap (mm)	Sağ tanılı (n=8)	Sağ	6,1±1,2	5,9±1,2	0,3±0,6	t=1,201	0,269
		Sol	6,6±1,4	6,4±1,3	0,2±0,9	t=0,563	0,591
	Sol tanılı (n=4)	Sağ	7,2±0,9	6,8 (6,0-7,5)	0,4±0,5	t=1,760	0,177
		Sol	7,1±0,5	7,0±0,7	0,0 (0,0-0,5)	Z=1,000	0,317
	Bilateral (n=2)	Sağ	7,8 (7,5-8,0)	7,0 (6,0-8,0)	0,8 (0,5-2,0)	Z=0,447	0,655
		Sol	8,5 (8,0-9,0)	7,3 (5,5-9,0)	1,3 (1,0-3,5)	Z=0,447	0,655
Debi (ml/dk)	Sağ tanılı (n=8)	Sağ	275,3±80,1	272,5±75,6	2,8±53,4	t=0,149	0,886
		Sol	300,9±82,4	278,1±35,4	22,8±92,6	t=0,697	0,508
	Sol tanılı (n=4)	Sağ	367,5±115,1	345±104,5	22,5±25,0	t=1,800	0,170
		Sol	355±47,4	307,5±94,3	7,5 (5,0-180,0)	Z=1,289	0,197
	Bilateral (n=2)	Sağ	547,5 (475,0-620,0)	742,5 (620-865)	195 (245-145)	Z=1,342	0,180
		Sol	442,5 (310,0-575,0)	557,5 (545-570)	115(5,0-235,0)	Z=0,447	0,655
Yürüme mesafesi (m)	Sağ tanılı (n=8)		298,2±172,0	301,3±191,6	3,1±30,5	t=0,288	0,782
	Sol tanılı (n=4)		228,2±171	244,3±172,1	9,2 (7,0-39,0)	Z=1,826	0,068
	Bilateral tanılı (n=2)		457,1 (262,2-651,9)	456,1 (251-661,2)	0,9 (9,3-11,2)	Z=0,447	0,655

Kontrol grubunda, tanılanan ekstremitedeki arter çap, debi ve yürüme mesafesi değerlendirilmiştir.

Arter çap ve debisine bakıldığında sağ, sol ve bilateral tanılı hastalarda ilk değerlendirmeye göre fark yoktur ( $p>0,05$ ). Yürüme mesafelerine bakıldığında ise tüm hastalarda yürüme mesafesi artmıştır fakat ilk değerlendirmeye göre fark yoktur ( $p>0,05$ ) (Çizelge 4.4.).

### 4.3. Osteopatik Manuel Tedavi ve Kontrol Grubunda Arter Çap, Debi ve Yürüme Mesafesinin Grup İçi Değişimi

OMT ve kontrol gruplarında arter çap, debi ve yürüme mesafesinin grup içi değişimi değerlendirilmiştir. OMT grubunda, çap ve debi ortalamaları artmıştır ancak uygulama öncesiyle kıyaslandığında bu fark anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Çizelge 4.5.). Kontrol grubunda çap ortalamaları değişmezken, debi ortalamaları azalmıştır. Her iki grupta da yürüme mesafeleri artmıştır ve OMT grubundaki artış istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ) (Çizelge 4.5.).

Çizelge 4.5. OMT ve kontrol grubunda arter çap, debi ve yürüme mesafesi değişimi

			Uygulama Öncesi Ort±SS Medyan (min-max)	Uygulama Sonrası Ort±SS Medyan (min-max)	Değişim Ort±SS Medyan (min-max)	t,Z	p
OMT (n=14)	Çap	Sağ	6.7 ± 1.2	7.2 ± 1.5	-0.4 ± 1.0	t=1.561	0.143
		Sol	7.2 ± 1.5	7.0 ± 1.6	-0.3 ± 1.0	t=0.368	0.368
	Debi	Sağ	388.2 ± 152.7	449.6 ± 180.6	-61.4 ± 175.1	t=0.212	0.212
		Sol	449.6 ± 180.6	442.5 (175.0-1150.0)	-60.0(255.0-775.0)	Z= 0.942	0.346
	Yürüme mesafesi		379.6 ± 178.1	521.5 (38.7-597.0)	-72.7 ± 60.3	t=4.510	<b>0.001</b>
Kontrol (n=14)	Çap	Sağ	6.7 ± 1.2	6.3 ± 1.2	0.0 (-0.5-2)	Z= 1.725	0.084
		Sol	7.0 ± 1.3	6.7 ± 1.3	0.0 (-1-3.5)	Z=0.564	0.573
	Debi	Sağ	340.5 ± 129.4	322.5 (155-865)	5.0 (-245-70)	Z= 0.035	0.972
		Sol	336.6 ± 97.4	300 (190-570)	5.0 (-235-180)	Z= 0.805	0.421
	Yürüme mesafesi		300.9 ± 184.1	307.1 ± 194.3	-9.2 (-40-63)	Z=1.664	0.096

#### 4.4. Tanılanan Ekstemiye Göre Osteopatik Manuel Tedavi ve Kontrol Grubunda Arter Çap, Debi ve Yürüme Mesafesi Değişiminin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Çizelge 4.6. Tanılanan ekstemiye göre osteopatik manuel tedavi ve kontrol grubunda arter çap, debi ve yürüme mesafesi değişiminin gruplar arası karşılaştırılması

Tanılanan Ekstremitte		OMT	Kontrol	t, Z	p
		Ort±SS Medyan (min-max)	Ort±SS Medyan (min-max)		
Sağ		(n=5)	(n=8)		
Çap	Sağ	-0.6 ± 1.4	0.3 ± 0.6	t=1.587	0.141
	Sol	-0.3 ± 1.7	0.2 ± 0.9	t=0.624	0.546
Debi	Sağ	-141.0 ± 125.7	2.8 ± 53.4	t=2.901	<b>0.014</b>
	Sol	-110.0 ± 393.1	22.8 ± 92.6	t=0.938	0.368
Yürüme Mesafesi		-53.8 ± 30.9	-3.1 ± 30.5	t=2.904	<b>0.014</b>
Sol		(n=6)	(n=4)		
Çap	Sağ	-0.1 ± 0.9	0.4 ± 0.5	t= 0.945	0.372
	Sol	-0.5 ± 0.6	0 (0-0.5)	Z=2.054	0.067
Debi	Sağ	54.2 ± 179.8	22.5 ± 25	t= 0.343	0.740
	Sol	-62.5 ± 81.2	7.5 (-5-180)	Z= 1.919	0.067
Yürüme Mesafesi		-98.1 ± 64.2	-9.2 (-39.0- -7.0)	Z= 1.706	0.114
Bilateral		(n=3)	(n=2)		
Çap	Sağ	-1.0 (-1.0- -0.5)	0.8 (-0.5-2)	Z= 1.521	0.200
	Sol	0.0 (0.0-0.5)	1.3 (-1-3.5)	Z= 0.000	1.000
Debi	Sağ	-160.0 ± 127.7	-195.0 (-245.0- -145.0)	Z= 0.000	1.000
	Sol	-3.3.0 ± 97.8	-115.0 (-235.0 -5.0)	Z= 0.577	0.800
Yürüme Mesafesi		-53.6 ± 89.9	0.9 (-9.3-11.2)	Z= 0.577	0.800

OMT ve kontrol grubunda tanılanan ekstremiteye göre çap, debi ve yürüme mesafesi karşılaştırılmıştır. İki grupta sağ tanılı hastalar karşılaştırıldığında, etkilenen ekstremitedeki çap, OMT grubunda artarken kontrol grubunda azalmıştır. Her iki gruptaki arter debisi

karşılaştırıldığında OMT grubunda artış daha fazladır ve uygulama öncesine göre fark vardır ( $p<0,05$ ). Yürüme mesafesi sağ tanılı hastalarda her iki grupta da artmıştır. OMT grubundaki artış daha fazladır ve uygulama öncesine göre fark vardır ( $p<0,05$ ). Sol tanılı hastalar karşılaştırıldığında ise, sol ekstremitedeki çap, debi ve yürüme mesafesi kontrol grubuna göre daha fazla artmıştır ancak uygulama öncesine göre istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Bilateral tanılı hastalar karşılaştırıldığında, çap, debi ve yürüme mesafesinde artış olmuştur fakat uygulama öncesine göre fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Çizelge 4.6.).

#### 4.5. Osteopatik Manuel Tedavi ve Kontrol Grubunda Arter Çap, Debi ve Yürüme Mesafesi Değişiminin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Çizelge 4.7. Osteopatik manuel tedavi ve kontrol grubunda arter çap, debi ve yürüme mesafesi değişiminin gruplar arası karşılaştırılması

		OMT (n=14)	Kontrol (n=14)		
		Ort±SS	Ort±SS	Z	p
		Medyan (min-max)	Medyan (min-max)		
Çap	Sağ	-0.4 ± 1.0	0.0 (-0.5-2.0)	2.271	<b>0.024</b>
	Sol	-0.3 ± 1.0	0.0 (-1.0-3.5)	1.274	0.227
Debi	Sağ	-61.4 ± 175.1	5.0 (-245.0-70.0)	1.266	0.210
	Sol	-60.0 (-775.0-255.0)	5.0 (-235.0 -180.0)	1.517	0.137
Yürüme Mesafesi		-72.7 ± 60.3	-9.2 (-40.0-63.0)	2.804	<b>0.004</b>

OMT ve kontrol grubunda arter çap, debi ve yürüme mesafesi değişimleri karşılaştırılmıştır. OMT grubunda, sağ ve sol çap, sağ ve sol debi ve yürüme mesafesi kontrol grubuna göre daha fazla artış göstermiştir. Sağ çap ve yürüme mesafesinde uygulama öncesine göre fark vardır ( $p<0,05$ ) (Çizelge 4.7.).

#### 4.6. Osteopatik Manuel Tedavi ve Kontrol Grubunda Yaşam Kalitesinin Grup İçi Değişimi

OMT ve kontrol grubunda yaşam kalitesinin grup içi değişimlerine bakıldığında, OMT grubunda ağrı skoru azalırken ( $p<0,05$ ), kontrol grubunda fiziksel fonksiyon skoru artmıştır ( $p<0,05$ ) (Çizelge 4.8.).

Çizelge 4.8. OMT ve kontrol grubunda yaşam kalitesinin grup içi değişimi

		Uygulama Öncesi Ort±SS Medyan (min-max)	Uygulama Sonrası Ort±SS Medyan (min-max)	Değişim Ort±SS Medyan (min-max)	t,Z	p
<b>OMT</b> (n=14)	Fiziksel fonksiyon	53.9 ± 20.6	53.9 ± 20.6	-2.9 ± 13.1	t=0.815	0.430
	Fiziksel rol güçlüğü	25 (0-100)	50 (0-100)	-12.5 (-100-50)	Z= 1.246	0.213
	Emosyonel rol güçlüğü	33.3 (0-66.7)	50 (0-100)	-11.9 ± 33.6	t=1.325	0.208
	Enerji /Canlılık/ Vitalite	33.6 ± 17.9	33.6 ± 17.9	-9.3 ± 17.1	t=2.034	0.063
	Ruhsal sağlık	44 ± 17.3	44 ± 17.3	-2.9 ± 16.0	t=0.670	0.515
	Sosyal işlevsellik	62.5 (12.5-87.5)	54.5 ± 25.8	-6.3 ± 31.3	t=0.747	0.468
	Ağrı	42 ± 26.6	67.5 (0-100)	-21.3 (-45-10)	Z= 2.534	<b>0.011</b>
	Genel sağlık algısı	36.8 ± 12	36.8 ± 12	-12.5 (-25-25)	Z= 1.268	0.205
<b>Kontrol</b> (n=14)	Fiziksel fonksiyon	51.8 ± 24.6	58.2 ± 24.3	-2.5 (-20.0-0.0)	Z= 2.379	<b>0.017</b>
	Fiziksel rol güçlüğü	75.0 (0.0-100.0)	75.0 (0-100)	0.0 (-25.0-25.0)	Z= 0.000	1.000
	Emosyonel rol güçlüğü	52.4 ± 28.4	66.7 (0-100)	0.0 (-33.3-33.3)	Z= 1.476	0.140
	Enerji /Canlılık/ Vitalite	48.9 ± 21.0	47.9 ± 20.4	0.0 (-10.0-20.0)	Z=0.406	0.684
	Ruhsal sağlık	56.9 ± 18.8	57.4 ± 17.4	0.0 (-16.0-16.0)	Z= 0.213	0.832
	Sosyal işlevsellik	61.6 ± 26.6	65.2 ± 26.0	0.0 (-25.0-0.0)	Z= 1.633	0.102
	Ağrı	50.4 ± 19.3	46.3 ± 23.3	0.0 (-22.5-45.0)	Z= 0.944	0.345
	Genel sağlık algısı	39.3 ± 14.3	38.2 ± 20.1	1.1 ± 10.6	t= 0.378	0.711

#### 4.7. Osteopatik Manuel Tedavi ve Kontrol Grubunda Yaşam Kalitesinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

OMT ve kontrol grubunda yaşam kalitesi gruplar arası karşılaştırıldığında, ağrı ve enerji/canlılık/vitalite skorları OMT grubunda daha pozitif yöndedir ( $p<0,05$ ) (Çizelge 4.9.).

Çizelge 4.9. OMT ve kontrol grubunda yaşam kalitesinin gruplar arası karşılaştırılması

	OMT (n=14)	Kontrol (n=14)		
	Ort±SS	Ort±SS	Z	p
	Medyan (min-max)	Medyan (min-max)		
Fiziksel fonksiyon	-2.9 ± 13.1	-2.5 (-20.0-0.0)	0.631	0.541
Fiziksel rol güçlüğü	-12.5 (-100-50)	0.0 (-25.0-25.0)	0.414	0.701
Emosyonel rol güçlüğü	-11.9 ± 33.6	0.0 (-33.3-33.3)	0.049	0.982
Enerji /Canlılık/ Vitalite	-9.3 ± 17.1	0.0 (-10.0-20.0)	2.018	<b>0.050</b>
Ruhsal sağlık	-2.9 ± 16.0	0.0 (-16.0-16.0)	0.211	0.839
Sosyal işlevsellik	-6.3 ± 31.3	0.0 (-25.0-0.0)	0.954	0.376
Ağrı	-21.3 (-45.0-10.0)	0.0 (-22.5-45.0)	2.377	<b>0.021</b>
Genel sağlık algısı	-12.5 (-25.0-25.0)	1.1 ± 10.6	1.910	0.062

#### 4.8. Osteopatik Manuel Tedavi ve Kontrol Grubunda VAS ve IPAQ Değerleri Grup İçi Değişimi

OMT ve kontrol grubunda VAS ve IPAQ skorları değerlendirilmiştir. OMT ve kontrol grubunda aktivite ve dinlenme anındaki ağrı azalmıştır fakat OMT grubunda ağrıdaki azalma daha fazladır ( $p<0,05$ ). Toplam fiziksel aktivite skoru her iki grupta benzer şekilde artmıştır ( $p>0,05$ ) (Çizelge 4.10.).

Çizelge 4.10. OMT ve kontrol grubunda VAS ve IPAQ değerleri grup içi değişimi

		Uygulama Öncesi Ort±SS Medyan (min-max)	Uygulama Sonrası Ort±SS Medyan (min-max)	Değişim Ort±SS Medyan (min-max)	t,Z	p
OMT (n=14)	VAS Aktivite	53.0 ± 31.4	33.9 ± 22.1	19.1 ± 28.2	t= 2.532	<b>0.025</b>
	VAS Dinlenme	4.0 (0.0-69.0)	2.0 (0.0-48.0)	7.2 ± 9.2	t= 2.932	<b>0.012</b>
	IPAQ Toplam	765.5 (99.0-16053.0)	803.5 (0.0-8994.0)	54.0 (-4842.0-15162.0)	Z= 0.471	0.638
Kontrol (n=14)	VAS Aktivite	46.4 ± 25.2	45.9 ± 21.7	3.0 (-62.0-25.0)	Z= 1.574	0.116
	VAS Dinlenme	37.7 ± 30.1	28.9 ± 28.9	6.0 (-73.0-58.0)	Z= 1.714	0.086
	IPAQ Toplam	1039.5 (0.0-8316.0)	1386.0 (0.0-9702.0)	0.0 (-4047.0-3732.0)	Z= 0.968	0.333

#### 4.9. Osteopatik Manuel Tedavi ve Kontrol Grubunda VAS ve IPAQ Değerleri Gruplar Arası Karşılaştırılması

OMT ve kontrol grubunda VAS ve IPAQ skorları karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da aktivite ve dinlenme ağrısı azalmış, fiziksel aktivite artmıştır ancak iki grup arasında fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Çizelge 4.11.).

Çizelge 4.11. Osteopatik manuel tedavi ve kontrol grubunda VAS ve IPAQ değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	OMT	Kontrol	t, Z	p
	Ort±SS	Ort±SS		
	Medyan (min-max)	Medyan (min-max)		
VAS aktivite	19.1 ± 28.2	3.0 (-62.0 -25.0)	Z= 1.680	0.094
VAS dinlenme	7.2 ± 9.2	6.0 (-73.0 -58.0)	Z= 0.368	0.734
IPAQ Toplam	54.0 (-4842.0-15162.0)	0.0 (-4047.0-3732.0)	Z= 0.805	0.427





## 5. TARTIŞMA

PAH tanılı hastalarda OMT uygulamasının arteriel dolaşım üzerine etkisini incelemek amacıyla yapılan bu çalışmanın sonunda, OMT uygulamasının, tanılı ekstremitelerde arteriel çap ve debiyi artırdığı ve hastanın tedavi sonrası yürüme mesafesinin arttığı tespit edilmiştir. OMT grubunda aktivite ve dinlenme anındaki ağrı, tedavi öncesiyle kıyaslandığında anlamlı derecede azaldığı belirlenmiştir. OMT ve kontrol grubu yaşam kalitesi bakımından karşılaştırıldığında ise, OMT grubunda ağrı ve enerji/canlılık/vitalite parametrelerinde istatistiksel olarak belirgin bir fark saptanmıştır.

PAH tanılı hastaların tedavisinde amaç, semptomları azaltarak hastanın bozulan yaşam kalitesini iyileştirmek, vasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır [11]. PAH'ta tedavi olarak, sigara bırakma, diyet, hipertansiyon ve diyabete karşı korunma, inflamatuvar durumları azaltma, egzersiz, endovasküler ve cerrahi revaskülarizasyon yöntemleri kullanılmaktadır. Literatürde manuel terapi uygulamalarının sistemik dolaşıma katkısı olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır [12, 13, 152-158]. Bu manuel terapi uygulamalarından biri de OMT'dir. OMT, solunum mekaniğini, dolaşımı ve vücut sıvılarının akışını etkileyen somatik işlev bozukluklarına yönelik bir tedavi şeklidir. Kullanılan tekniklerin birçoğu, dolaşım sistemiyle ilişkili homeostatik mekanizmaları geliştirmek üzere tasarlanmıştır. Lenfatik tedavilerin amacı, arteriyel, venöz ve lenfatik sistemin işlevsel kapasitesini arttırarak, vücutta sıvı dengesinin ve bağışıklık tepkisinin artmasını sağlamaktır. Lenfatik sistem, doku beslenmesinde ve makro besin maddelerinin gastrointestinal sistemden ve interstisyel sıvılardan emilmesinde de rol oynadığından, lenfatik işlevi arttıran tedavilerin pek çok dolaşımsal patolojide iyileştirici etkisi olduğu söylenebilir [16]. Osteopatik manuel tedavinin lenfatik dolaşıma katkıları olduğu literatürde gösterilmiş fakat PAH'ta kullanıldığı sadece bir çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmada da arter çap ve debisine yönelik bir değerlendirme bulunmamaktadır. Çalışmamız literatürde OMT'nin arter çap ve debisine yönelik değerlendirmesini içeren ilk çalışmadır.

Hodge ve ark. [156], abdominal lenfatik pompalama tekniğinin hem torasik hem de mezenterik kanal lenfindeki lökositleri arttırıp arttırmadığı ve mezenterik lenf nodlarının bu lökosit kaynağı olup olmadığını tespit etmeyi amaçladıkları çalışmalarında, köpeklerde abdominal lenfatik pompalama tekniği kullanılmış ve sonrasında torasik ve mezenterik lenf ölçümleri alınmıştır. Alınan veriler sonucunda, lenfatik pompalama tekniğinin,

enfeksiyonun temizlenmesini hızlandırabilecek immün yanıtları uyarabildiğini ortaya koymuştur. Ayrıca lenfatik pompalama tekniğinin lökositlerin lenfatik dolaşıma geçişini arttırdığını göstermişlerdir. Bu çalışmadan elde edilen bilgilerle bağışıklığı geliştirmek için abdominal lenfatik pompalama tekniğinin kullanımının bir tedavi seçeneği olabileceğini bildirmişlerdir.

Huff ve ark. [165], lenfatik pompalama tedavisinin köpeklerde gözleendiği gibi lenf akışını ve lökosit konsantrasyonunu artırıp arttırmayacağını belirlemek için bir rat modeli geliştirmeyi amaçlamışlardır. 10 rat kullanılarak yapılan çalışmada, ratlara abdominal lenfatik pompalama tekniği kullanılmış ve sonrasında santral dolaşımdaki lökosit sayımına bakılmıştır. Lenfatik pompalama tedavisinin, merkezi dolaşımda lökosit sayısını arttırdığını ve bağırsakla ilişkili lenfositleri merkezi dolaşım lenfine taşıdığını belirtmişlerdir.

Hodge yaptığı bir başka derlemede [166] ise, lenfatik ve bağışıklık sistemini güçlendirmek için lenfatik pompalama tekniğinin kullanımını destekleyen klinik ve temel bilim çalışmalarını yorumlamıştır. Derlemede yer alan araştırmalarda, pnömoni ve bağışıklık sisteminin tedavisine bu yolla katkı sağlanabileceği ve hastalara yararı olan potansiyel mekanizmaları tartışmıştır. Derleme sonucunda, yapılan klinik çalışmaların, lenfatik pompalama tekniğinin artan kan lökosit sayısı, bakteriyel antijenlere karşı antikor yanıtları, bağışıklık kazandırma, intravenöz antibiyotik tedavisi ve hastanede kalış süresinin kısalması ile ilişkili olduğu fikrini desteklediğini belirtmiştir. Son zamanlarda yapılan hayvan çalışmalarının lenfatik pompalama tekniğinin lenfatik ve bağışıklık sistemini güçlendirdiği ve zatürreye karşı koruduğu hipotezini desteklediğini belirtmiştir. Lenfatik pompalama tekniğinin, bağışıklık sistemi tarafından bakteri yok etme yeteneğini artırdığını kantitatif olarak tanımlanmadığını bildiren Hodge, pnömoni tedavisi sırasında lenfatik pompalama tekniğinin sebep olduğu koruma mekanizmalarının etkinliğini belirlemek için hayvan modellerini kullanan ilave klinik araştırmaların gerekli olduğunu belirtmiştir.

Bilindiği gibi, antijene spesifik reseptörleri taşıyan olgun lenfositler, periferik veya ikincil lenfoid organları boyunca lenf sisteminde yer almaktadırlar. Ardından lenfatik damarlar yoluyla kan dolaşımına geri döndüğü bilinmektedir. Çoğu adaptif immün yanıt, dolaşımdaki lenfositlerin, antijen sunan hücrenin yüzeyindeki spesifik antijenleri tanıdığında başlatıldığı bilgisini destekler [19]. Periferik dolaşımı regüle edici manuel uygulamaların hem kan hem de lenf dolaşımını ve dolaşımdaki savunma hücre sayısını artırması sonucu immün sistemi

desteklediği söylenebilir. Bu çalışmanın sonucunda da böyle bir manuel uygulama neticesinde dolaşımın arttığı damar çap ve debi artışı ile ortaya konulmuştur. Ayrıca bu artışın sonucu olarak hastaların yürüyüş mesafelerinin de artması bu durumun fonksiyona da yansıdığını göstermektedir.

Schander ve ark. [167], lenfatik pompalama tekniğinin inflamatuvar mediatörleri lenfatik dolaşıma mobilize edip etmeyeceğini belirlemeyi amaçladıkları araştırmalarında köpeklere abdominal lenfatik pompalama tekniği uygulamışlar ve sonrasında torasik ve mezenterik lenf örneği olarak, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 ve TNF- $\alpha$  değerlerini kaydetmişlerdir. Araştırmanın sonunda, lenfatik pompalama tedavisinin lenfteki kemokin, sitokin ve reaktif oksijen ve azot türlerinin akışını geçici olarak arttırdığını göstermişler ve bu bulguların lenfatik pompalama tedavisinin geçici olarak torasik ve mezenterik lenf akışını ve lökosit konsantrasyonlarını arttırdığını gösteren önceki sonuçlar ile uyumlu olduğunu belirtmişlerdir.

Yapılan bu çalışmada PAH tanılı hastalarda OMT uygulamasının savunma hücrelerinin sayısı, immün mediatörler, sitokinler, kemokinler, nitrik oksit ve reaktif oksijen türleri gibi vasküler etkileri olan parametreler üzerine etkilerini belirlemeyi amaçlamadık. Ancak damar çap ve kanda debi artışına neden olabilecek olası mekanizmaların bu parametrelerle doğrudan ilişkili olabileceği pek çok yayında gösterilmektedir [165-167]. Biz de elde ettiğimiz bu sonucun bu maddelerin herbirinin sebep olduğu pek çok mekanizma kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

Yine Schander ve ark. [168] tekrarlanan lenfatik pompalama tedavisinin torasik lenfte lenfatik akış, lenf lökosit sayıları ve enflamatuvar mediatör konsantrasyonları üzerindeki etkilerini ölçmeyi amaçladıkları bir diğer çalışmalarında ise, 5 köpekte uygulama öncesinde, uygulamanın dördüncü dakikasında ve uygulamadan iki saat sonra lenf örneği alınmış ardından iki saatlik dinlenme periyodu sonrasında ikinci bir uygulama yapmışlardır. Lenfatik pompalama tedavisi arka arkaya yapıldığında, torasik lenf akışını, torasik lökositleri, lökosit akımını, sitokin ve kemokinlerin akımını arttırdığını belirtmişlerdir. Sonuç olarak lenfatik pompalama tedavisinin lökositlerin lenf içine girişini teşvik etmesi ve enflamatuvar mediatörleri içeren lenf havuzlarını merkezi lenfatik dolaşım içine harekete geçirmesi için 2 saatlik bir süre içinde tekrarlanabileceğini göstermişlerdir. Bu bulgunun,

manuel stimülasyonun ardından lenf oluşum kinetiği hakkında yeni bilgiler sağladığını ifade etmişlerdir. Ayrıca, lenfatik pompalama tedavisinin süresi ve sıklığı ile ilgili klinik kılavuzların [169, 170] tutarsız ve kötü tanımlandığını belirterek, bu çalışmadan elde edilen bilgiler, osteopatik doktorlar ve diğer manuel tıp uygulayıcıları tarafından enfeksiyon ve ödem tedavisi sırasında lenfatik pompalama tedavisinin daha standart ve agresif bir şekilde kullanılmasını teşvik edebileceği sonucuna varmışlardır.

ABI, PAH semptomlarının yokluğunda vasküler bölgelerdeki aterosklerozun bir göstergesi olduğundan, kardiyovasküler olaylar ve fonksiyonel bozukluk için tanımlayıcı bir yöntem olarak kullanılmaktadır [62]. Parmanter ve ark. [98], yapmış olduğu meta analizde, PAH hastalarında egzersiz grupları ile kontrol gruplarının kıyaslandığı çalışmalarda ABI değerlerinde herhangi bir değişiklik olmadığını belirtmişlerdir.

Jardine ve ark. [12], diz osteoartriti olan hastalarda, osteopatik manuel tedavinin yüzeysel femoral arter direncine olan etkisini incelemişlerdir. Fasiyal kısıtlamaları ve diyaframlardaki gerilimleri dengelemeye odaklanan tedavinin yüzeysel femoral arterdeki direnç miktarını azalttığını göstermişlerdir. Bu veriler osteopatik manuel tedavi tekniklerinin alt ekstremitenin kan akış dinamikleri üzerinde doğrudan ve ani bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada, manuel terapi prosedürleri hem fasiyal dokuların değerlendirilmesini hem de daha sonra fasiyal kısıtlamaların serbest bırakılmasını içerdiğinden, direnç miktarındaki düşüşe göre kan akışında önemli bir fark elde etmişlerdir.

Cerritelli ve ark. [171], uzun süreli kardiyovasküler hastalıkları önlemek için klinik uygulamada rutin olarak kullanılan klinik parametrelerin gözlenmesi yoluyla OMT ve hipertansiyon arasındaki doğrudan ilişkiyi araştırmışlardır. OMT grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, OMT'nin, inflamatuvar etkilerin oluşumunu azaltarak, intima-media kalınlığı ve kan basıncı değerlerinde gelişmelere yol açtığını kaydetmişlerdir. OMT'nin ayrıca kardiyovasküler sistemden etkilenen sempatik sinir sisteminin işlevselliğini, spinal kordun fizyolojik işlevini yeniden yapılandırarak artırabileceğini belirtmişlerdir.

Thomaz ve ark. [14], kalp yetmezliği olan hastalarda, osteopatik manuel tedavinin damardaki direnç miktarı, kalp hızı ve kan basıncı üzerine akut tepkisini değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmalarında, hastalara kraniyal, miyofasial ve viseral osteopati tekniklerini uygulamışlar. OMT grubu, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, bir seans OMT sonrası

hemen ölçülen parametrelerde anlamlı bir fark gözlenmediğini, sonuçta tek seanslık OMT'nin kalp yetmezliği tanılı hastalarda kan akımını etkilemediğini ifade etmişlerdir. Elde ettikleri bu bulguları da hasta popülasyonu, otonom sinir sistemindeki değişiklikler, kalp yetmezliği hastalarının vasküler regülasyonu, kullandıkları ilaçlar ve sadece bir seans OMT sonrası damardaki dirence duyarlı olmayan kan akış ölçümü ile açıklamışlardır.

Lombardini ve ark. [13] ise PAH tanılı hastalarda osteopatik manuel tedavinin ABİ, yaşam kalitesi ve fiziksel performans üzerine etkisini inceledikleri araştırmalarında tüm parametrelerde gelişme kaydedildiğini göstermişlerdir. Diğer manuel tedavilerin yanı sıra OMT'nin dolaşıma yardımcı olduğunu ve periferik vasküler dokuda kan akışında artış sağladığını bildirilmişlerdir. Ancak ilgili çalışmada uygulanan OMT yönteminin daha genel bir uygulamayı içermesine rağmen hastalarda ABİ, yaşam kalitesi ve fiziksel performans üzerine olumlu etkileri olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada ise OMT'nin dolaşım modeline yönelik mobilizasyonlar tercih edilmiş ve bunun sonucunda arter çapı, debisi ve yürüme mesafesi olumlu etkilenmiştir. Backer ve ark. [149] bu etkinin kısmen nitrik oksit (NO) tarafından modüle edilebildiğini, Salamon ve ark. [150] da fiziksel manipülasyonun, NO sentaz enziminin endotel tarafından aktive olan NO salınımını hızlandırdığını destekleyen bir çalışma ile ortaya koymuşlardır.

Walkowski ve ark. [152] ise, sağlıklı bireylerde OMT'nin dolaşımdaki sitokin ve lökosit seviyelerinde hızlı bir değişiklik yapma ihtimalini araştırdıkları çalışmalarında, lenfatik, splenik ve hepatik pompalama tekniklerinden oluşan 7 dakikalık tedavi uygulamışlardır. Kan alım işlemini ise uygulamadan bir saat önce, uygulamadan 5 ve 30 dakika sonra yapmışlardır. Yapılan analizler sonrasında OMT öncesi değerlerle karşılaştırıldığında, tedaviden 1 saat sonra sadece OMT grubunda diğer çalışmaların aksine NO seviyelerinde küçük ama anlamlı bir düşüş gözlemlendiğini, OMT ile kontrol grubu arasında ise CRP seviyelerinde bir fark gözlenmediğini belirtmişlerdir. Ancak aynı çalışmada, farklı immün modülatör mediatörlerde açığa çıkan cevaplarla, OMT'nin immün sistemi destekleyici bir tedavi seçeneği olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir.

NO sadece bir immün, vasküler ve nöral sinyal molekülü değil, aynı zamanda antibakteriyel ve antiviral etkileri olan bir maddedir [151, 172, 173]. NO'nun vasküler etkilerine bakıldığında, endotel aktivasyonunu düzenlediği ve salınımı arttığında vazodilatator etki oluşturduğu bilinmektedir. Bu NO kaynaklı vazodilatasyon, bir dokuyu hem

mikroorganizmalardan hem de hipertansiyon gibi fizyolojik bozukluklardan koruma potansiyeline sahiptir [150].

OMT alan hastalar, kas yapısının fizyolojik manipülasyonu ile gelişen periferik vazodilatasyon, cildin ısınması, kalp atış hızının düşmesi gibi sonuçlarla, bir iyilik hissi yaşadıklarını ifade etmektedirler. Bu sürece gevşeme tepkisi denir. OMT'nin kan ve lenf akışındaki kısıtlamaları kaldırarak, solunum mekaniğini optimize ederek ve sempatik ve parasempatik sinir sistemleri arasındaki dengeyi yeniden sağlayarak iç dengeyi geliştirdiği belirtilmektedir [16]. Osteopatik manipülasyon için potansiyel mekanizma incelendiğinde, otonom sinir sistemi yoluyla kompleks merkezi sinir sisteminin gevşemesinin yanı sıra, periferik nörovasküler süreçlerin önemli olduğu görülmektedir. NO'nun tüm bu mekanizmalarda, vazodilatasyondaki artış rolünden dolayı, temel öneme sahip olduğu düşünülmektedir [174-176]. Çalışmamızda da OMT'nin NO sentezini indüklemiş olma ihtimali sonucunda periferde oluşan vazodilatasyon etkileri hastaların arter çap ve debilerinde artışla sonuçlanmış ve klinik olarak fonksiyonları ve yaşam kalitelerine de yansımıştır. Literatürde manuel tedavinin gerek hayvan çalışmalarında gerekse insan çalışmalarında sistemik dolaşıma katkıda bulunduğu açıkça görülmektedir. Çalışmamızda da, periferik arter hastalığı tanılı hastalara 8 seans uygulanan OMT sonrasında, tanılanan ekstremitelerde arter çap ve debi değerlerinde klinik olarak anlamlı artışlar saptanmıştır. Ayrıca bu artış altı dakika yürüme mesafelerinde de artışa neden olmuştur. Çalışma sonucumuzu destekler nitelikte literatürde araştırmalar bulunmaktadır. Mesela Lombardini ve ark. [13] denetimli egzersiz programları kullanılan önceki kohort çalışmalarındaki [177, 178] gibi OMT hastalarında daha uzun yürüme mesafeleri kaydetmişlerdir.

Egzersiz uygulamaları ile ilgili çalışmalara bakıldığında İsmail ve ark. [179], PAH hastalarında aralıklı aktivitelerin daha uygun olduğunu ve dinlenme aralıklarını kısaltarak elde edilen programın kullanılmasını önermiştir. Yine kalp yetmezliği hastalarında yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizlerin ideal olduğunu belirtmişlerdir. McGuigan ve ark. [180], orta-yüksek yoğunluklu egzersizlerin, Parmanter ve ark. [181] ise yüksek yoğunluklu egzersizlerin, altı dakika yürüme mesafelerini artırdığına yönelik sonuçlar elde etmişlerdir.

McDermott ve ark. [182], fonksiyonel yürüme performansının (altı dakika yürüme mesafesi gibi), günlük yaşamda daha iyi fiziksel aktivite seviyeleri ile ilişkili olduğu, periferik arter hastalarının koşu bandında yürüme yeteneğini artıran, aynı zamanda altı dakikalık yürüyüş

mesafesini artıran bir egzersiz programını tamamlamalarının uygun olduğunu belirtmişlerdir.

Fakhyr ve ark. [183], endovasküler cerrahi sonrası kontrollü egzersiz programı verilen hastalarla sadece egzersiz programı verilen 210 hastanın yürüme mesafesini değerlendirdikleri çalışmada, endovasküler revaskülarizasyon sonrası egzersiz verilen grup ağrısız yürüme mesafesinde, fiziksel kapasite değerlerinde anlamlı artış elde etmişlerdir.

Literatüre bakıldığında PAH tedavisinde kullanılan endovasküler ve cerrahi revaskülarizasyon tekniklerinin ve egzersiz programlarının yürüme mesafelerine katkıda bulunduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Hastalarda periferik dolaşımın azalmasından dolayı, aktivite sırasında kasa yeterli oksijen gidemediğinden kasta daha kısa sürede yorgunluk meydana gelmektedir. Kasa giden kan miktarının artması ve dolayısıyla beslenmesinin ve oksijenasyonunun artması sonucu yorgunluk meydana gelme süresinin uzadığı ve buna bağlı olarak yürüme mesafesinin arttığı bilinmektedir. OMT'nin periferde vazodilatör etkisi olduğu yukarıda da izah edilen araştırmalarda olduğu gibi bilinmektedir. Çalışmamızda da OMT grubunda yürüme mesafesinin uygulama sonrasında anlamlı düzeyde artmış olduğu görülmektedir.

Ramos ve ark. [184], venöz yetmezliği olan menopoiz sonrası hastalarda, iki ayrı tedavi yöntemi olarak miyofasiyal gevşetme tedavisi ve konvansiyonel kinesiterapinin venöz kan dolaşımı, ağrı ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini belirlemeyi amaçlamışlardır. Bu doğrultuda 40-75 yaşları arasında miyofasiyal gevşetme ve kinesiterapi grubu olarak 65 hastayı çalışmaya dahil etmişler ve kan basıncı, venöz dönüş miktarı, ağrı ve yaşam kalitesini değerlendirmişlerdir. Kinesiterapi grubuna, venöz dolaşıma destek olan egzersizler verilmiş, miyofasiyal gevşetme grubuna ise uyluk ön, arka, dış yan ve iç yanına triceps surae gevşetme için eller kullanılarak tedavi uygulamışlardır. Uygulamalar sonrası yapılan değerlendirmelerde miyofasiyal gevşetme grubunda, kinesiterapi grubuna göre venöz kan akımı, ağrı ve kan basıncı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar kaydetmişlerdir. Sonuç olarak, myofasiyal gevşetme tedavisi, kronik venöz yetmezliği olan postmenopozal hastaların alt ekstremitelerinde venöz dönüşü arttırmada konvansiyonel kinesiterapinin yararlarına ek katkıda bulunabileceğini ve kan basıncını düşürerek, venöz dönüş hızını arttıracığını savunmuşlardır. Dolayısıyla myofasiyal gevşetme tedavisi ile



egzersiz tedavisinin bir arada kullanılmasının, ağrı semptomlarını ve yaşam kalitesini iyileştirmede daha etkili olacağını ifade etmişlerdir.

Lombardini ve ark. [13] OMT'nin klinik iyileşmesi ile yaşam kalitesi algısının artması arasındaki ilişkiyi daha önce yapılan çalışmalarda [185, 186] kullanılan SF-36 ile değerlendirmişler ve PAH hastalarında fiziksel sağlıkta, egzersiz uygulamaları ile yapılan çalışmalardaki [187] iyileşmelere benzeyen önemli iyileşmeler kaydetmişlerdir.

Literatürde pek çok çalışmada [13, 184], egzersizin ve manuel terapi yaklaşımlarının ağrıyı azalttığı ve yaşam kalitesini arttırdığını bildirmiştir. Çalışmamızda da OMT grubunda ağrı değerleri tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı derece azalmış ve ağrının azalmasına bağlı kişinin yaşam kalitesinde artışla sonuçlanmıştır. Ağrıda azalma ve dolayısıyla yaşam kalitesindeki artışın kişinin fonksiyonel kapasitesinde de artışa katkıda bulunabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızın sonunda var olduğunu düşündüğümüz limitasyonlardan birincisi, OMT uygulamasının kan parametreleri üzerine etkisinin çalışılmamış olmasıdır. OMT'nin dolaşım mekanikleri ve immün sistemi etkileyen bazı kan parametrelerini değiştirebildiği bilinmektedir. Fakat çalışmamızda herhangi bir kan parametre değerlendirmesi yapılmamıştır. İkinci olarak, gruplar arasında cinsiyete göre dağılım eşitken, grup içindeki dağılım eşit değildir. Araştırmamızda bu eşitsizlikten dolayı cinsiyete göre bir yorum yer almamaktadır. Ayrıca, uygulanan tedavinin uzun süreli etkilerinin takip edilememiş olması da bir limitasyon olarak tanımlanabilir. Son olarak, bazı bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına rağmen, klinik olarak anlamlılık elde edilmiştir. Vaka sayısının azlığının buna neden olduğunu düşünülmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Periferik arter hastalarında, OMT uygulaması arter çap, debi ve yürüme mesafesini arttırmakta olup, ağrıyı azaltmaktadır. Bu sonuçlar, H<sub>1</sub> hipotezimizi desteklemektedir.

- Periferik arter hastalığı tanılı hastalara uygulanan OMT, hastanın tanılanan ekstremitesinde arter çap ve debi değerlerinde klinik olarak anlamlı artışlar sağlamaktadır.
- Periferik arter hastalığı tanılı hastalara uygulanan OMT, hastanın yürüme mesafesini arttırmaktadır.
- Periferik arter hastalığı tanılı hastalara uygulanan OMT, hastanın fiziksel aktivite düzeyine etkisi olmamıştır. Fakat ölçümün yapıldığı anketin kişinin son bir hafta içindeki aktivitesini sorgulaması ve kişinin o haftaya özgü emosyonel durumu, genel sağlık durumu ve iklim koşulları ile fiziksel aktivitesinin doğrudan ilintili olması sebebiyle böyle bir sonuç gözlemlenmiş olabilir.
- Periferik arter tanılı hastalara uygulanan OMT, hastanın ağrısını azaltmaktadır. Azalan ağrı sonucunda da hastanın yaşam kalitesini arttırmaktadır.
- Tüm bu sonuçlarla hem arterial, hem venöz hem de lenf sistemi ile ilgili problemi olan hastalara OMT uygulamaları bir tedavi seçeneği olarak akla gelmelidir.



## KAYNAKLAR

1. Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J. A., Nehler, M. R., Harris, K. A., Fowkes, F. G., Group, T. I. W., Bell, K., Caporusso, J., Durand-Zaleski, I., Komori, K., Lammer, J., Liapis, C., Novo, S., Razavi, M., Robbs, J., Schaper, N., Shigematsu, H., Sapoval, M., White, C., White, J., Clement, D., Creager, M., Jaff, M., Mohler, E., 3rd, Rutherford, R. B., Sheehan, P., Sillesen, H., Rosenfield, K. (2007). Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 33 Suppl 1(1, Supplement), S1-75.
2. Mascarenhas, J. V., Albayati, M. A., Shearman, C. P., Jude, E. B. (2014). Peripheral arterial disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 43(1), 149-66.
3. Robbin, S., Cotran, R., Kumar, V., & Collins, T. (1999). Pathological basis of disease. In: Har Cocert Asia: Saunders Company.42
4. Kannel, W. B., Wilson, P. W. (1995). An update on coronary risk factors. *Med Clin North Am*, 79(5), 951-71.
5. Gerhard-Herman, M. D., Gornik, H. L., Barrett, C., Barshes, N. R., Corriere, M. A., Drachman, D. E., Fleisher, L. A., Fowkes, F. G. R., Kinlay, S., Lookstein (2017). 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 69(11), 1465-1508.
6. Jennings, R. B., Sommers, H. M., Smyth, G. A., Flack, H. A., Linn, H. (1960). Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol*, 70, 68-78.
7. Vaquero Morillo, F. (2016). The impact of peripheral arterial disease: A proposal for a new classification. *Cir Esp*, 94(5), 266-73.
8. Hirsch, A. T., Haskal, Z. J., Hertzner, N. R., Bakal, C. W., Creager, M. A., Halperin, J. L., Hiratzka, L. F., Murphy, W. R., Olin, J. W., Puschett, J. B., Rosenfield, K. A., Sacks, D., Stanley, J. C., Taylor, L. M., Jr., White, C. J., White, J., White, R. A., Antman, E. M., Smith, S. C., Jr., Adams, C. D., Anderson, J. L., Faxon, D. P., Fuster, V., Gibbons, R. J., Halperin, J. L., Hiratzka, L. F., Hunt, S. A., Jacobs, A. K., Nishimura, R., Ornato, J. P., Page, R. L., Riegel, B., American Association for Vascular, S., Society for Vascular, S., Society for Cardiovascular, A., Interventions, Society for Vascular, M., Biology, Society of Interventional, R., Guidelines, A. A. T. F. o. P., American Association of, C., Pulmonary, R., National Heart, L., Blood, I., Society for Vascular, N., TransAtlantic Inter-Society, C., Vascular Disease, F. (2006). ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary *J Am Coll Cardiol*, 47(6), 1239-312.
9. Hernando, F., Conejero, A. M. (2007). Peripheral artery disease: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Revista Espanola De Cardiologia*, 60(9), 969-982.

10. White, J. V., Rutherford, R. B., & Ryjewski, C. (2007). *Chronic subcritical limb ischemia: a poorly recognized stage of critical limb ischemia. Seminars in vascular surgery*, 20(1), 62-67
11. Conte, S. M., Vale, P. R. (2018). Peripheral Arterial Disease. *Heart Lung Circ*, 27(4), 427-432.
12. Jardine, W. M., Gillis, C., Rutherford, D. (2012). The effect of osteopathic manual therapy on the vascular supply to the lower extremity in individuals with knee osteoarthritis: A randomized trial. *International Journal of Osteopathic Medicine*, 15(4), 125-133.
13. Lombardini, R., Marchesi, S., Collebrusco, L., Vaudo, G., Pasqualini, L., Ciuffetti, G., Brozzetti, M., Lupattelli, G., Mannarino, E. (2009). The use of osteopathic manipulative treatment as adjuvant therapy in patients with peripheral arterial disease. *Man Ther*, 14(4), 439-43.
14. Thomaz, S. R., Teixeira, F. A., de Lima, A., Cipriano Junior, G., Formiga, M. F., Cahalin, L. P. (2018). Osteopathic manual therapy in heart failure patients: A randomized clinical trial. *J Bodyw Mov Ther*, 22(2), 293-299.
15. DiGiovanna, E. L., Schiowitz, S., Dowling, D. J. (2005). An osteopathic approach to diagnosis and treatment, Lippincott Williams & Wilkins, 54-58.
16. Association, A. O. (2010). Foundations of osteopathic medicine, Lippincott Williams & Wilkins, 1065.
17. Hebgen, E. J. (2011). Visceral manipulation in osteopathy. Thieme, 175-199.
18. Kuchera, M. L., Kuchera, M. L., Do, F., Kuchera, W. A. (1994). Osteopathic considerations in systemic dysfunction, Greyden Press LLC.
19. Degenhardt, B. F., Kuchera, M. L. (1996). Update on osteopathic medical concepts and the lymphatic system. *J Am Osteopath Assoc*, 96(2), 97-100.
20. Murabito, J. M., Evans, J. C., Nieto, K., Larson, M. G., Levy, D., Wilson, P. W. (2002). Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J*, 143(6), 961-5.
21. Selvin, E., Erlinger, T. P. (2004). Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*, 110(6), 738-43.
22. Fowkes, F. G., Housley, E., Cawood, E. H., Macintyre, C. C., Ruckley, C. V., Prescott, R. J. (1991). Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol*, 20(2), 384-92.
23. Willigendael, E. M., Teijink, J. A., Bartelink, M. L., Peters, R. J., Buller, H. R., Prins, M. H. (2005). Smoking and the patency of lower extremity bypass grafts: a meta-analysis. *J Vasc Surg*, 42(1), 67-74.

24. Ambrose, J. A., Barua, R. S. (2004). The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*, 43(10), 1731-7.
25. Selvin, E., Marinopoulos, S., Berkenblit, G., Rami, T., Brancati, F. L., Powe, N. R., Golden, S. H. (2004). Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 141(6), 421-31.
26. Adler, A. I., Stevens, R. J., Neil, A., Stratton, I. M., Boulton, A. J., Holman, R. R. (2002). UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25(5), 894-9.
27. Murabito, J. M., D'Agostino, R. B., Silbershatz, H., Wilson, W. F. (1997). Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation*, 96(1), 44-9.
28. Newman, A. B., Siscovick, D. S., Manolio, T. A., Polak, J., Fried, L. P., Borhani, N. O., Wolfson, S. K. (1993). Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*, 88(3), 837-845.
29. Vainas, T., Stassen, F. R., de Graaf, R., Twiss, E. L., Herngreen, S. B., Welten, R. J., van den Akker, L. H., van Dieijen-Visser, M. P., Bruggeman, C. A., Kitslaar, P. J. (2005). C-reactive protein in peripheral arterial disease: relation to severity of the disease and to future cardiovascular events. *J Vasc Surg*, 42(2), 243-51.
30. Marui, N., Offermann, M. K., Swerlick, R., Kunsch, C., Rosen, C. A., Ahmad, M., Alexander, R. W., Medford, R. M. (1993). Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene transcription and expression are regulated through an antioxidant-sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest*, 92(4), 1866-74.
31. Libby, P. (2002). Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420(6917), 868-74.
32. Farzaneh-Far, A., Rudd, J., Weissberg, P. L. (2001). Inflammatory mechanisms. *Br Med Bull*, 59(1), 55-68.
33. Murrant, C. L. (2008). Structural and functional limitations of the collateral circulation in peripheral artery disease. *J Physiol*, 586(24), 5845.
34. Shah, P. K. (2003). Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol*, 41(4 Suppl S), 15S-22S.
35. Albayati, M. A., Shearman, C. P. (2013). Peripheral arterial disease and bypass surgery in the diabetic lower limb. *Med Clin North Am*, 97(5), 821-34.
36. Doweik, L., Maca, T., Schillinger, M., Budinsky, A., Sabeti, S., Minar, E. (2003). Fibrinogen predicts mortality in high risk patients with peripheral artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 26(4), 381-6.

37. Jude, E. B., Eleftheriadou, I., Tentolouris, N. (2010). Peripheral arterial disease in diabetes--a review. *Diabet Med*, 27(1), 4-14.
38. Taylor, G. (2011). Anti-Slave Trade Drama in England: 1786–1808. *South African Theatre Journal*, 13(1), 8-19.
39. Lonn, E., Yusuf, S., Arnold, M. J., Sheridan, P., Pogue, J., Micks, M., McQueen, M. J., Probstfield, J., Fodor, G., Held, C., Genest, J., Jr., Heart Outcomes Prevention Evaluation, I. (2006). Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*, 354(15), 1567-77.
40. Khawaja, F. J., Kullo, I. J. (2009). Novel markers of peripheral arterial disease. *Vasc Med*, 14(4), 381-92.
41. Volpato, S., Vigna, G. B., McDermott, M. M., Cavalieri, M., Maraldi, C., Lauretani, F., Bandinelli, S., Zuliani, G., Guralnik, J. M., Fellin, R., Ferrucci, L. (2010). Lipoprotein(a), inflammation, and peripheral arterial disease in a community-based sample of older men and women (the InCHIANTI study). *Am J Cardiol*, 105(12), 1825-30.
42. McDermott, M. M., Mehta, S., Greenland, P. (1999). Exertional leg symptoms other than intermittent claudication are common in peripheral arterial disease. *Archives of Internal Medicine*, 159(4), 387-392.
43. Hirsch, A. T., Criqui, M. H., Treat-Jacobson, D., Regensteiner, J. G., Creager, M. A., Olin, J. W., Krook, S. H., Hunninghake, D. B., Comerota, A. J., Walsh, M. E., McDermott, M. M., Hiatt, W. R. (2001). Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*, 286(11), 1317-24.
44. McDermott, M. M., Greenland, P., Liu, K., Guralnik, J. M., Criqui, M. H., Dolan, N. C., Chan, C., Celic, L., Pearce, W. H., Schneider, J. R., Sharma, L., Clark, E., Gibson, D., Martin, G. J. (2001). Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA*, 286(13), 1599-606.
45. Creager, M. A., Belkin, M., Bluth, E. I., Casey, D. E., Jr., Chaturvedi, S., Dake, M. D., Fleg, J. L., Hirsch, A. T., Jaff, M. R., Kern, J. A., Malenka, D. J., Martin, E. T., Mohler, E. R., 3rd, Murphy, T., Olin, J. W., Regensteiner, J. G., Rosenwasser, R. H., Sheehan, P., Stewart, K. J., Treat-Jacobson, D., Upchurch, G. R., Jr., White, C. J., Ziffer, J. A. (2012). Key data elements and definitions for peripheral atherosclerotic vascular disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards. *J Am Coll Cardiol*, 59(3), 294-357.
46. Rutherford, R. B., Baker, J. D., Ernst, C., Johnston, K. W., Porter, J. M., Ahn, S., Jones, D. N. (1997). Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg*, 26(3), 517-38.
47. Zimmerman, A. N., Hulsmann, W. C. (1966). Paradoxical influence of calcium ions on the permeability of the cell membranes of the isolated rat heart. *Nature*, 211(5049), 646-7.

48. Hiatt, W. R., Armstrong, E. J., Larson, C. J., Brass, E. P. (2015). Pathogenesis of the limb manifestations and exercise limitations in peripheral artery disease. *Circ Res*, 116(9), 1527-39.
49. Karayannacos, P. E., Talukder, N., Nerem, R. M., Roshon, S., Vasko, J. S. (1977). The role of multiple noncritical arterial stenoses in the pathogenesis of ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 73(3), 458-69.
50. Flanigan, D. P., Tullis, J. P., Streeter, V. L., Whitehouse, W. M., Jr., Fry, W. J., Stanley, J. C. (1977). Multiple subcritical arterial stenoses: effect on poststenotic pressure and flow. *Ann Surg*, 186(5), 663-8.
51. Lewis, P., Psaila, J. V., Morgan, R. H., Davies, W. T., Woodcock, J. P. (1990). Common femoral artery volume flow in peripheral vascular disease. *Br J Surg*, 77(2), 183-7.
52. Caro, J., Migliaccio-Walle, K., Ishak, K. J., Proskorovsky, I. (2005). The morbidity and mortality following a diagnosis of peripheral arterial disease: long-term follow-up of a large database. *BMC Cardiovasc Disord*, 5(1), 14.
53. Nehler, M. R., Hiatt, W. R., Taylor Jr, L. M. (2003). Is revascularization and limb salvage always the best treatment for critical limb ischemia?. *J Vasc Surg*, 37(3), 704-708.
54. Watelet, J., Soury, P., Menard, J. F., Plissonnier, D., Peillon, C., Lestrat, J. P., Testart, J. (1997). Femoropopliteal bypass: in situ or reversed vein grafts? Ten-year results of a randomized prospective study. *Ann Vasc Surg*, 11(5), 510-9.
55. Albers, M., Romiti, M., Brochado-Neto, F. C., De Luccia, N., Pereira, C. A. (2006). Meta-analysis of popliteal-to-distal vein bypass grafts for critical ischemia. *J Vasc Surg*, 43(3), 498-503.
56. Goodney, P. P., Likosky, D. S., Cronenwett, J. L., Vascular Study Group of Northern New, E. (2009). Predicting ambulation status one year after lower extremity bypass. *J Vasc Surg*, 49(6), 1431-9 e1.
57. Bertele, V., Roncaglioni, M. C., Pangrazzi, J., Terzian, E., Tognoni, E. G. (1999). Clinical outcome and its predictors in 1560 patients with critical leg ischaemia. Chronic Critical Leg Ischaemia Group. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 18(5), 401-10.
58. Varu, V. N., Hogg, M. E., Kibbe, M. R. (2010). Critical limb ischemia. *J Vasc Surg*, 51(1), 230-41.
59. Tang, G. L., Chang, D. S., Sarkar, R., Wang, R., Messina, L. M. (2005). The effect of gradual or acute arterial occlusion on skeletal muscle blood flow, arteriogenesis, and inflammation in rat hindlimb ischemia. *J Vasc Surg*, 41(2), 312-20.
60. Coats, P., Wadsworth, R. (2005). Marriage of resistance and conduit arteries breeds critical limb ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 288(3), H1044-50.



61. Bhattacharya, V., Stansby, G. (2011). *Postgraduate Vascular Surgery: The Candidate's Guide to the FRCS*, Cambridge University Press,
62. Aboyans, V., Criqui, M. H., Abraham, P., Allison, M. A., Creager, M. A., Diehm, C. (2012). Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 126(24), 2890-2909.
63. Sinescu, M. (2014). The Role of Ankle-Brachial Index for Predicting Peripheral Arterial Disease. *Medica- a Journal of Clinical Medicine*, 9(3), 295-302.
64. Laing, S. P., Greenhalgh, R. M. (1980). Standard exercise test to assess peripheral arterial disease. *Br Med J*, 280(6206), 13-6.
65. Mahe, G., Pollak, A. W., Liedl, D. A., Cohoon, K. P., Mc Carter, C., Rooke, T. W., Wennberg, P. W. (2015). Discordant Diagnosis of Lower Extremity Peripheral Artery Disease Using American Heart Association Postexercise Guidelines. *Medicine (Baltimore)*, 94(31).
66. Nicolai, S. P., Viechtbauer, W., Kruidenier, L. M., Candell, M. J., Prins, M. H., Teijink, J. A. (2009). Reliability of treadmill testing in peripheral arterial disease: a meta-regression analysis. *J Vasc Surg*, 50(2), 322-9.
67. Raines, J. K., Darling, R. C., Buth, J., Brewster, D. C., Austen, W. G. (1976). Vascular laboratory criteria for the management of peripheral vascular disease of the lower extremities. *Surgery*, 79(1), 21-9.
68. Stein, R., Hriljac, I., Halperin, J. L., Gustavson, S. M., Teodorescu, V., Olin, J. W. (2006). Limitation of the resting ankle-brachial index in symptomatic patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med*, 11(1), 29-33.
69. Sumner, D. S., Strandness Jr, D. E. (1969). The relationship between calf blood flow and ankle blood pressure in patients with intermittent claudication. *Surgery*, 65(5), 763-771.
70. Pecoraro, R. E., Ahroni, J. H., Boyko, E. J., Stensel, V. L. (1991). Chronology and determinants of tissue repair in diabetic lower-extremity ulcers. *Diabetes*, 40(10), 1305-13.
71. Collins, R., Burch, J., Cranny, G., Aguiar-Ibanez, R., Craig, D., Wright, K., Berry, E., Gough, M., Kleijnen, J., Westwood, M. (2007). Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. *BMJ*, 334(7606), 1257.
72. Met, R., Bipat, S., Legemate, D. A., Reekers, J. A., Koelemay, M. J. (2009). Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 301(4), 415-24.

73. Critchley, J. A., Capewell, S. (2003). Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*, 290(1), 86-97.
74. Anthonisen, N. R., Skeans, M. A., Wise, R. A., Manfreda, J., Kanner, R. E., Connett, J. E., Lung Health Study Research, G. (2005). The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*, 142(4), 233-9.
75. Bulbulia, R., Bowman, L., Wallendszus, K., Parish, S., Armitage, J., Collins, R. (2007). Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg*, 45(4), 645-654. e1.
76. Baigent, C., Keech, A., Kearney, P.M., Blackwell, L., Buck, G., Pollicino, C., Kirby, A., Sourjina, T. (2005). Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 366(9493), 1267-1278.
77. Smith, S. C., Blair, S. N., Bonow, R. O., Brass, L. M., Cerqueira, M. D., Dracup, K., Fuster, V., Gotto, A., Grundy, S. M. (2001). AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*, 38(5), 1581-1583.
78. Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo, J. L., Jr., Jones, D. W., Materson, B. J., Oparil, S., Wright, J. T., Jr., Roccella, E. J., National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. (2003). The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 289(19), 2560-72.
79. Zanchetti, A., Cifkova, R., Fagard, R., Kjeldsen, S., Mancia, G., Poulter, N., Rahm, K.H., Rodicio, J.L., Ruizlope, L.M., Staessen, J., van Zwi- ten, P., Waeber, B., Williams, B. (2003). 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 21(6), 1011-1053.
80. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study, Yusuf, S., Sleight, P., Pogue, J., Bosch, J., Davies, R., Dagenais, G. (2000). Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*, 342(3), 145-53.
81. Radack, K., Deck, C. J. (1991).  $\beta$ -adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 151(9), 1769-1776.

82. American Diabetes Association (2008). Standards of medical care in diabetes—2008. *Diabetes care* 31(Supplement 1), S12-S54.
83. Bonnaa, K. H., Njolstad, I., Ueland, P. M., Schirmer, H., Tverdal, A., Steigen, T., Wang, H., Nordrehaug, J. E., Arnesen, E., Rasmussen, K., Investigators, N. T. (2006). Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 354(15), 1578-88.
84. Lonn, E., Yusuf, S., Malcolm, J., A., Sheridan, P.(2006). Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*, 354(15), 1567-1577.
85. Lonn, E., Held, C., Arnold, J. M., Probstfield, J., McQueen, M., Micks, M., Pogue, J., Sheridan, P., Bosch, J., Genest, J., Yusuf, S., Investigators, H.-. (2006). Rationale, design and baseline characteristics of a large, simple, randomized trial of combined folic acid and vitamins B6 and B12 in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-2 trial. *Can J Cardiol*, 22(1), 47-53.
86. Khandanpour, N., Loke, Y. K., Meyer, F. J., Jennings, B., Armon, M. P. (2009). Homocysteine and peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 38(3), 316-22.
87. Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002). Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 324(7329), 71-86.
88. Clagett, G. P., Sobel, M., Jackson, M. R., Lip, G. Y., Tangelder, M., Verhaeghe, R. (2004). Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 126(3 Suppl), 609S-626S.
89. Neri Serneri, G. G., Coccheri, S., Marubini, E., Violi, F., Drug Evaluation in Atherosclerotic Vascular Disease in Diabetics Study, G. (2004). Picotamide, a combined inhibitor of thromboxane A2 synthase and receptor, reduces 2-year mortality in diabetics with peripheral arterial disease: the DAVID study. *Eur Heart J*, 25(20), 1845-52.
90. Janzon, L., Bergqvist, D., Boberg, J., Boberg, M., Eriksson, I., Lindgarde, F., Persson, G., Almgren, B., Fagher, B., Kjellstrom, T., et al. (1990). Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre Study. *J Intern Med*, 227(5), 301-8.
91. Gent, M.(1996). A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*, 348(9038), 1329-1339.
92. Yusuf, S., Tognoni, G., Mehta, S.R., Chrolavicius, S., Anand, A. Avezum, N. Awan, M., Bertrand, A., Budaj, L. (2001). Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 345(7), 494-502.

93. Stewart, K. J., Hiatt, W. R., Regensteiner, J. G., Hirsch, A. T. (2002). Exercise training for claudication. *N Engl J Med*, 347(24), 1941-51.
94. Regensteiner, J. G., Steiner, J. F., Hiatt, W. R. (1996). Exercise training improves functional status in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*, 23(1), 104-15.
95. Regensteiner, J. G. (1997). Exercise in the treatment of claudication: assessment and treatment of functional impairment. *Vasc Med*, 2(3), 238-42.
96. Pilz, M., Kandioler-Honetz, E., Wenkstetten-Holub, A., Doerrscheidt, W., Mueller, R., Kurz, R. (2014). Evaluation of 6-and 12-month supervised exercise training on strength and endurance parameters in patients with peripheral arterial disease. *Wien Klin Wochenschr*, 126(11-12), 383-389.
97. Brenner, I., Parry, M., Brown, C. A. (2012). Exercise interventions for patients with peripheral arterial disease: a review of the literature. *Phys Sportsmed*, 40(2), 41-55.
98. Parmenter, B. J., Dieberg, G., Smart, N. A. (2015). Exercise training for management of peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*, 45(2), 231-44.
99. Parmenter, B. J., Dieberg, G., Phipps, G., Smart, N. A. (2015). Exercise training for health-related quality of life in peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Vasc Med*, 20(1), 30-40.
100. Lane, R., Ellis, B., Watson, L., Leng, G. C. (2014). Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*, 7.
101. Hiatt, W. R., Regensteiner, J. G., Hargarten, M. E., Wolfel, E. E., Brass, E. P. (1990). Benefit of exercise conditioning for patients with peripheral arterial disease. *Circulation*, 81(2), 602-9.
102. Fakhry, F., Spronk, S., de Ridder, M., den Hoed, P. T., Hunink, M. G. (2011). Long-term effects of structured home-based exercise program on functional capacity and quality of life in patients with intermittent claudication. *Arch Phys Med Rehabil*, 92(7), 1066-73.
103. Murphy, T. P., Cutlip, D. E., Regensteiner, J. G., Mohler, E. R., 3rd, Cohen, D. J., Reynolds, M. R., Massaro, J. M., Lewis, B. A., Cerezo, J., Oldenburg, N. C., Thum, C. C., Jaff, M. R., Comerota, A. J., Steffes, M. W., Abrahamsen, I. H., Goldberg, S., Hirsch, A. T. (2015). Supervised exercise, stent revascularization, or medical therapy for claudication due to aortoiliac peripheral artery disease: the CLEVER study. *J Am Coll Cardiol*, 65(10), 999-1009.
104. Murphy, T. P., Cutlip, D. E., Regensteiner, J. G., Mohler, E. R., Cohen, D. J., Reynolds, M. R., Massaro, J. M., Lewis, B. A., Cerezo, J., Oldenburg, N. C., Thum, C. C., Goldberg, S., Jaff, M. R., Steffes, M. W., Comerota, A. J., Ehrman, J., Treat-Jacobson, D., Walsh, M. E., Collins, T., Badenhop, D. T., Bronas, U., Hirsch, A. T., Investigators, C. S. (2012). Supervised exercise versus primary stenting for

- claudication resulting from aortoiliac peripheral artery disease: six-month outcomes from the claudication: exercise versus endoluminal revascularization (CLEVER) study. *Circulation*, 125(1), 130-9.
105. Fakhry, F., Rouwet, E. V., den Hoed, P. T., Hunink, M. G., Spronk, S. (2013). Long-term clinical effectiveness of supervised exercise therapy versus endovascular revascularization for intermittent claudication from a randomized clinical trial. *Br J Surg*, 100(9), 1164-71.
  106. Treat-Jacobson, D., Bronas, U. G., Leon, A. S. (2009). Efficacy of arm-ergometry versus treadmill exercise training to improve walking distance in patients with claudication. *Vasc Med*, 14(3), 203-13.
  107. Gardner, A. W., Parker, D. E., Montgomery, P. S., Blevins, S. M. (2014). Step-monitored home exercise improves ambulation, vascular function, and inflammation in symptomatic patients with peripheral artery disease: a randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc*, 3(5), 1-11.
  108. Gardner, A. W., Parker, D. E., Montgomery, P. S., Scott, K. J., Blevins, S. M. (2011). Efficacy of quantified home-based exercise and supervised exercise in patients with intermittent claudication: a randomized controlled trial. *Circulation*, 123(5), 491-8.
  109. Guidon, M., McGee, H. (2013). One-year effect of a supervised exercise programme on functional capacity and quality of life in peripheral arterial disease. *Disabil Rehabil*, 35(5), 397-404.
  110. Saxton, J. M., Zwierska, I., Blagojevic, M., Choksy, S. A., Nawaz, S., Pockley, A. G. (2011). Upper- versus lower-limb aerobic exercise training on health-related quality of life in patients with symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*, 53(5), 1265-73.
  111. Gommans, L. N., Fokkenrood, H. J., van Dalen, H. C., Scheltinga, M. R., Teijink, J. A., Peters, R. J. (2015). Safety of supervised exercise therapy in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg*, 61(2), 512-518.
  112. Collins, T. C., Lunos, S., Carlson, T., Henderson, K., Lightbourne, M., Nelson, B., Hodges, J. S. (2011). Effects of a home-based walking intervention on mobility and quality of life in people with diabetes and peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 34(10), 2174-9.
  113. McDermott, M. M., Domanchuk, K., Liu, K., Guralnik, J. M., Tian, L., Criqui, M. H., Ferrucci, L., Kibbe, M., Jones, D. L., Pearce, W. H., Zhao, L., Spring, B., Rejeski, W. J. (2012). The Group Oriented Arterial Leg Study (GOALS) to improve walking performance in patients with peripheral arterial disease. *Contemp Clin Trials*, 33(6), 1311-20.
  114. McDermott, M. M., Liu, K., Guralnik, J. M., Criqui, M. H., Spring, B., Tian, L., Domanchuk, K., Ferrucci, L., Lloyd-Jones, D., Kibbe, M., Tao, H., Zhao, L., Liao, Y., Rejeski, W. J. (2013). Home-Based Walking Exercise Intervention in Peripheral

Artery Disease: A Randomized Clinical Trial Walking Program and Peripheral Artery Disease Walking Program and Peripheral Artery Disease. *JAMA*, 310(1), 57-65.

115. McDermott, M. M., Guralnik, J. M., Criqui, M. H., Ferrucci, L., Zhao, L., Liu, K., Domanchuk, K., Spring, B., Tian, L., Kibbe, M., Liao, Y., Lloyd Jones, D., Rejeski, W. J. (2014). Home-based walking exercise in peripheral artery disease: 12-month follow-up of the GOALS randomized trial. *J Am Heart Assoc*, 3(3), 1-11.
116. Mays, R. J., Rogers, R. K., Hiatt, W. R., Regensteiner, J. G. (2013). Community walking programs for treatment of peripheral artery disease. *J Vasc Surg*, 58(6), 1678-87.
117. Tetteroo, E., van Engelen, A. D., Spithoven, J. H., Tielbeek, A. V., van der Graaf, Y., Mali, W. P. (1996). Stent placement after iliac angioplasty: comparison of hemodynamic and angiographic criteria. Dutch Iliac Stent Trial Study Group. *Radiology*, 201(1), 155-9.
118. Udoff, E. J., Barth, K. H., Harrington, D. P., Kaufman, S. L., White, R. I. (1979). Hemodynamic significance of iliac artery stenosis: pressure measurements during angiography. *Radiology*, 132(2), 289-93.
119. Malgor, R. D., Alahdab, F., Elraiyah, T. A., Rizvi, A. Z., Lane, M. A., Prokop, L. J., Phung, O. J., Farah, W., Montori, V. M., Conte, M. S., Murad, M. H. (2015). A systematic review of treatment of intermittent claudication in the lower extremities. *J Vasc Surg*, 61(3 Suppl), 54-73.
120. Whyman, M. R., Fowkes, F. G. R., Kerracher, E. M. G., Gillespie, I. N., Lee, A. J., Housley, E., Ruckley, C. V. (1997). Is intermittent claudication improved by percutaneous transluminal angioplasty? A randomized controlled trial. *J Vasc Surg*, 26(4), 551-557.
121. Whyman, M. R., Fowkes, F. G. R., Kerracher, E. M. G., Gillespie, I. N., Lee, A. J., Housley, E., Ruckley, C. V. (1996). Randomised controlled trial of percutaneous transluminal angioplasty for intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 12(2), 167-172.
122. Vemulapalli, S., Dolor, R. J., Hasselblad, V., Subherwal, S., Schmit, K. M., Heidenfelder, B. L., Patel, M. R., Schuyler Jones, W. (2015). Comparative Effectiveness of Medical Therapy, Supervised Exercise, and Revascularization for Patients With Intermittent Claudication: A Network Meta-analysis. *Clin. Cardiol*, 38(6), 378-386.
123. Taft, C., Karlsson, J., Gelin, J., Jivegård, L., Sandström, R., Arfvidsson, B., Dahllöf, A. G., Lundholm, K., Sullivan, M. (2001). Treatment Efficacy of Intermittent Claudication by Invasive Therapy, Supervised Physical Exercise Training Compared to No Treatment in Unselected Randomised Patients II: One-year Results of Health-related Quality of Life. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 22(2), 114-123.
124. Spronk, S., Bosch, J. L., Hoed, P. T. d., Veen, H. F., Pattynama, P. M. T., Hunink, M. G. M. (2009). Intermittent Claudication: Clinical Effectiveness of Endovascular

- Revascularization versus Supervised Hospital-based Exercise Training—Randomized Controlled Trial. *Radiology*, 250(2), 586-595.
125. Spronk, S., Bosch, J. L., den Hoed, P. T., Veen, H. F., Pattynama, P. M. T., Hunink, M. G. M. (2008). Cost-effectiveness of endovascular revascularization compared to supervised hospital-based exercise training in patients with intermittent claudication: A randomized controlled trial. *J Vasc Surg*, 48(6), 1472-1480.
  126. Perkins, J. M. T., Collin, J., Creasy, T. S., Fletcher, E. W. L., Morris, P. J. (2011). Reprinted Article “Exercise Training Versus Angioplasty for Stable Claudication. Long and Medium Term Results of a Prospective, Randomised Trial”. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 42(S41-S45).
  127. Nylænde, M., Abdelnoor, M., Stranden, E., Morken, B., Sandbæk, G., Risum, Ø., Jørgensen, J. J., Lindahl, A. K., Arnesen, H., Seljeflot, I., Kroese, A. J. (2007). The Oslo Balloon Angioplasty versus Conservative Treatment Study (OBACT)—The 2-years Results of a Single Centre, Prospective, Randomised Study in Patients with Intermittent Claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 33(1), 3-12.
  128. Nordanstig, J., Taft, C., Hensäter, M., Perlander, A., Österberg, K., Jivegård, L. (2014). Improved Quality of Life After 1 Year With an Invasive Versus a Noninvasive Treatment Strategy in Claudicants. *Circulation*, 130(12), 939-947.
  129. Nordanstig, J., Gelin, J., Hensäter, M., Taft, C., Österberg, K., Jivegård, L. (2011). Walking Performance and Health-related Quality of Life after Surgical or Endovascular Invasive versus Non-invasive Treatment for Intermittent Claudication – A Prospective Randomised Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 42(2), 220-227.
  130. Mazari, F. A. K., Khan, J. A., Carradice, D., Samuel, N., Abdul Rahman, M. N. A., Gulati, S., Lee, H. L. D., Mehta, T. A., McCollum, P. T., Chetter, I. C. (2012). Randomized clinical trial of percutaneous transluminal angioplasty, supervised exercise and combined treatment for intermittent claudication due to femoropopliteal arterial disease. *Br J Surg*, 99(1), 39-48.
  131. Mazari, F. A. K., Gulati, S., Rahman, M. N. A., Lee, H. L. D., Mehta, T. A., McCollum, P. T., Chetter, I. C. (2010). Early Outcomes From a Randomized, Controlled Trial of Supervised Exercise, Angioplasty, and Combined Therapy in Intermittent Claudication. *Annals of Vascular Surgery*, 24(1), 69-79.
  132. Hobbs, S. D., Marshall, T., Fegan, C., Adam, D. J., Bradbury, A. W. (2006). The constitutive procoagulant and hypofibrinolytic state in patients with intermittent claudication due to infrainguinal disease significantly improves with percutaneous transluminal balloon angioplasty. *J Vasc Surg*, 43(1), 40-46.
  133. Greenhalgh, R., Belch, J., Brown, L., Gaines, P., Gao, L., Reise, J., Thompson, S. J. E. J. V. E. S. Participants Mimic Trial (2008) The adjuvant benefit of angioplasty in patients with mild to moderate intermittent claudication (MIMIC) managed by supervised exercise, smoking cessation advice and best medical therapy: results from two randomised trials for stenotic femoropopliteal and aortoiliac arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 36(6), 680-688.

134. Gelin, J., Jivegård, L., Taft, C., Karlsson, J., Sullivan, M., Dahllöf, A. G., Sandström, R., Arfvidsson, B., Lundholm, K. (2001). Treatment Efficacy of Intermittent Claudication by Surgical Intervention, Supervised Physical Exercise Training Compared to No Treatment in Unselected Randomised Patients I: One Year Results of Functional and Physiological Improvements. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 22(2), 107-113.
135. Lofberg, A. M., Karacagil, S., Ljungman, C., Westman, B., Bostrom, A., Hellberg, A., Ostholm, G. (2001). Percutaneous transluminal angioplasty of the femoropopliteal arteries in limbs with chronic critical lower limb ischemia. *J Vasc Surg*, 34(1), 114-21.
136. Johnston, K. W., Rae, M., Hogg-Johnston, S. A., Colapinto, R. F., Walker, P. M., Baird, R. J., Sniderman, K. W., Kalman, P. (1987). 5-year results of a prospective study of percutaneous transluminal angioplasty. *Ann Surg*, 206(4), 403-13.
137. Clark, T. W., Groffsky, J. L., Soulen, M. C. (2001). Predictors of long-term patency after femoropopliteal angioplasty: results from the STAR registry. *J Vasc Interv Radiol*, 12(8), 923-33.
138. Capek, P., McLean, G. K., Berkowitz, H. D. (1991). Femoropopliteal angioplasty. Factors influencing long-term success. *Circulation*, 83(2 Suppl), I70-80.
139. Fowkes, F., Leng, G. C. (2008). Bypass surgery for chronic lower limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2).
140. Antoniou, G. A., Chalmers, N., Georgiadis, G. S., Lazarides, M. K., Antoniou, S. A., Serracino-Inglott, F., Smyth, J. V., Murray, D. (2013). A meta-analysis of endovascular versus surgical reconstruction of femoropopliteal arterial disease. *J Vasc Surg*, 57(1), 242-53.
141. Siracuse, J. J., Gill, H. L., Schneider, D. B., Graham, A. R., Connolly, P. H., Jones, D. W., Meltzer, A. J. (2014). Assessing the perioperative safety of common femoral endarterectomy in the endovascular era. *Vasc Endovascular Surg*, 48(1), 27-33.
142. Sachwani, G. R., Hans, S. S., Khoury, M. D., King, T. F., Mitsuya, M., Rizk, Y. S., Zachwieja, J. A., Sayed, L. (2013). Results of iliac stenting and aortofemoral grafting for iliac artery occlusions. *J Vasc Surg*, 57(4), 1030-7.
143. Nguyen, B. N., Amdur, R. L., Abugideiri, M., Rahbar, R., Neville, R. F., Sidawy, A. N. (2015). Postoperative complications after common femoral endarterectomy. *J Vasc Surg*, 61(6), 1489-94 e1.
144. Lo, R. C., Bensley, R. P., Dahlberg, S. E., Matyal, R., Hamdan, A. D., Wyers, M., Chaikof, E. L., Schermerhorn, M. L. (2014). Presentation, treatment, and outcome differences between men and women undergoing revascularization or amputation for lower extremity peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*, 59(2), 409-418 e3.
145. Chiesa, R., Marone, E. M., Tshomba, Y., Logaldo, D., Castellano, R., Melissano, G. (2009). Aortobifemoral bypass grafting using expanded polytetrafluoroethylene



- stretch grafts in patients with occlusive atherosclerotic disease. *Ann Vasc Surg*, 23(6), 764-9.
146. Aihara, H., Soga, Y., Mii, S., Okazaki, J., Yamaoka, T., Kamoi, D., Shintani, Y., Ishikawa, T., Investigators, R. R. (2014). Comparison of long-term outcome after endovascular therapy versus bypass surgery in claudication patients with Trans-Atlantic Inter-Society Consensus-II C and D femoropopliteal disease. *Circ J*, 78(2), 457-64.
  147. Twine, C. P., McLain, A. D. (2010). Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 5(5).
  148. Pereira, C. E., Albers, M., Romiti, M., Brochado-Neto, F. C., Pereira, C. A. (2006). Meta-analysis of femoropopliteal bypass grafts for lower extremity arterial insufficiency. *J Vasc Surg*, 44(3), 510-517.
  149. Backer, M., Hammes, M. G., Valet, M., Deppe, M., Conrad, B., Tolle, T. R., Dobos, G. (2002). Different modes of manual acupuncture stimulation differentially modulate cerebral blood flow velocity, arterial blood pressure and heart rate in human subjects. *Neurosci Lett*, 333(3), 203-6.
  150. Salamon, E., Zhu, W., Stefano, G. B. (2004). Nitric oxide as a possible mechanism for understanding the therapeutic effects of osteopathic manipulative medicine (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 14(3), 443-449.
  151. Stefano, G. B., Goumon, Y., Bilfinger, T. V., Welters, I. D., Cadet, P. (2000). Basal nitric oxide limits immune, nervous and cardiovascular excitation: human endothelia express a mu opiate receptor. *Prog Neurobiol*, 60(6), 513-30.
  152. Walkowski, S., Singh, M., Puertas, J., Pate, M., Goodrum, K., Benencia, F. (2014). Osteopathic manipulative therapy induces early plasma cytokine release and mobilization of a population of blood dendritic cells. *PLoS One*, 9(3).
  153. Seffinger, M. A., Rich, J. (2014). Lymphatic Pump OMT Releases Cytokines Into Central Circulation. *J Am Osteopath Assoc*, 114(7), 587-588.
  154. Noll, D. R. (2009). Short-term hematologic and hemodynamic effects of osteopathic lymphatic techniques. *J Am Osteopath Assoc*, 109(3), 121-2; author reply 122-3.
  155. Kilgore, T., Malia, M., Di Giacinto, B., Minter, S., Samies, J. (2018). Adjuvant Lymphatic Osteopathic Manipulative Treatment in Patients With Lower-Extremity Ulcers: Effects on Wound Healing and Edema. *J Am Osteopath Assoc*, 118(12), 798-805.
  156. Hodge, L. M., Bearden, M. K., Schander, A., Huff, J. B., Williams, A., Jr., King, H. H., Downey, H. F. (2010). Lymphatic pump treatment mobilizes leukocytes from the gut associated lymphoid tissue into lymph. *Lymphat Res Biol*, 8(2), 103-10.

157. Anderson, Z., Nuno, V., Pierce-Talsma, S. (2018). An Osteopathic Approach to Stasis Dermatitis and Chronic Venous Insufficiency. *J Am Osteopath Assoc*, 118(12), e204-e205.
158. Ramos-González E, Moreno-Lorenzo C, Matarán-Peñarrocha GA, Guisado-Barrilao R, Aguilar-Ferrándiz ME, Castro-Sánchez AM (2012). Myofascial Release Combined With Physical Therapy Improves Venous Blood Flow. *J Am Osteopath Assoc*, 112(10), 657-657.
159. Oktar, S. O., Yucel, C., Karaosmanoglu, D., Akkan, K., Ozdemir, H., Tokgoz, N., Tali, T. (2006). Blood-flow volume quantification in internal carotid and vertebral arteries: comparison of 3 different ultrasound techniques with phase-contrast MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 27(2), 363-9.
160. A. T. S. Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories (2002). ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 166(1), 111-7.
161. Hikmet Kocyigit, O. A., Guler Fisek, Nes'e Olmez, Asuman Memis (1999). Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği: Romatizmal hastalığı olan bir grup hasta ile çalışma. *Ilac ve Tedavisi*, 12(2), 102-106.
162. Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjostrom, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., Pratt, M., Ekelund, U., Yngve, A., Sallis, J. F., Oja, P. (2003). International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*, 35(8), 1381-95.
163. Savcı, S., Ozturk, M., Arıkan, H., İnal İnce, D., Tokgözoğlu, L. (2006). Üniversite öğrencilerinin fiziksel aktivite düzeyleri. *Arch Turk Soc Cardiol*, 34(3), 166-172.
164. Bijur, P. E., Silver, W., Gallagher, E. J. (2001). Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain. *Acad Emerg Med*, 8(12), 1153-7.
165. Huff, J. B., Schander, A., Downey, H. F., Hodge, L. M. (2010). Lymphatic pump treatment augments lymphatic flux of lymphocytes in rats. *Lymphat Res Biol*, 8(4), 183-7.
166. Hodge, L. M. (2012). Osteopathic lymphatic pump techniques to enhance immunity and treat pneumonia. *Int J Osteopath Med*, 15(1), 13-21.
167. Schander, A., Downey, H. F., Hodge, L. M. (2012). Lymphatic pump manipulation mobilizes inflammatory mediators into lymphatic circulation. *Exp Biol Med (Maywood)*, 237(1), 58-63.
168. Schander, A., Padro, D., King, H. H., Downey, H. F., Hodge, L. M. (2013). Lymphatic pump treatment repeatedly enhances the lymphatic and immune systems. *Lymphat Res Biol*, 11(4), 219-26.

169. Noll, D. R., Shores, J. H., Gamber, R. G., Herron, K. M., Swift, J., Jr. (2000). Benefits of osteopathic manipulative treatment for hospitalized elderly patients with pneumonia. *J Am Osteopath Assoc*, 100(12), 776-82.
170. Noll, D. R., Degenhardt, B. F., Morley, T. F., Blais, F. X., Hortos, K. A., Hensel, K., Johnson, J. C., Pasta, D. J., Stoll, S. T. (2010). Efficacy of osteopathic manipulation as an adjunctive treatment for hospitalized patients with pneumonia: a randomized controlled trial. *Osteopathic Medicine and Primary Care*, 4(1), 2.
171. Cerritelli, F., Carinci, F., Pizzolorusso, G., Turi, P., Renzetti, C., Pizzolorusso, F., Orlando, F., Cozzolino, V., Barlafante, G. (2011). Osteopathic manipulation as a complementary treatment for the prevention of cardiac complications: 12-Months follow-up of intima media and blood pressure on a cohort affected by hypertension. *J Bodyw Mov Ther*, 15(1), 68-74.
172. Cadet, P., Mantione, K., Benz, D., Zhu, W., Stefano, G. (2002). Tonal nitric oxide and health: anti-bacterial and-viral actions and implications for HIV. *Medical Science Monitor*, 8(2), RA27-RA31.
173. Cadet, P., Mantione, K., Benz, D., Zhu, W., Stefano, G. (2002). Tonal nitric oxide and health--a free radical and a scavenger of free radicals. *Medical Science Monitor*, 8(1), RA1-RA4.
174. Stefano, G. B., Fricchione, G. L., Slingsby, B. T., Benson, H. (2001). The placebo effect and relaxation response: neural processes and their coupling to constitutive nitric oxide. *Brain Research Reviews*, 35(1), 1-19.
175. Hoffman, J. W., Benson, H., Arns, P. A., Stainbrook, G. L., Landsberg, G. L., Young, J. B., Gill, A. (1982). Reduced sympathetic nervous system responsivity associated with the relaxation response. *Science*, 215(4529), 190-2.
176. Eck, J. C., Circolone, N. J. (2000). The use of spinal manipulation in the treatment of low back pain: a review of goals, patient selection, techniques, and risks. *Journal of orthopaedic science*, 5(4), 411-417.
177. Izquierdo-Porrera, A. M., Gardner, A. W., Powell, C. C., Katzel, L. I. (2000). Effects of exercise rehabilitation on cardiovascular risk factors in older patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg*, 31(4), 670-7.
178. Cheetham, D., Burgess, L., Ellis, M., Williams, A., Greenhalgh, R., Davies, A. J. (2004). Does supervised exercise offer adjuvant benefit over exercise advice alone for the treatment of intermittent claudication? A randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 27(1), 17-23.
179. Ismail, H., McFarlane, J. R., Nojournian, A. H., Dieberg, G., Smart, N. A. (2013). Clinical outcomes and cardiovascular responses to different exercise training intensities in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail*, 1(6), 514-22.

180. McGuigan, M. R., Bronks, R., Newton, R. U., Sharman, M. J., Graham, J. C., Cody, D. V., Kraemer, W. J. (2001). Resistance training in patients with peripheral arterial disease: effects on myosin isoforms, fiber type distribution, and capillary supply to skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 56(7), B302-10.
181. Parmenter, B. J., Raymond, J., Dinnen, P., Lusby, R. J., Fiatarone Singh, M. A. (2013). High-intensity progressive resistance training improves flat-ground walking in older adults with symptomatic peripheral arterial disease. *J Am Geriatr Soc*, 61(11), 1964-70.
182. McDermott, M. M., Ades, P. A., Dyer, A., Guralnik, J. M., Kibbe, M., Criqui, M. H. (2008). Corridor-based functional performance measures correlate better with physical activity during daily life than treadmill measures in persons with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*, 48(5), 1231-7, 1237 e1.
183. Fakhry, F., Spronk, S., van der Laan, L., Wever, J. J., Tejjink, J. A., Hoffmann, W. H., Smits, T. M., van Brussel, J. P., Stultiens, G. N., Derom, A., den Hoed, P. T., Ho, G. H., van Dijk, L. C., Verhofstad, N., Orsini, M., van Petersen, A., Woltman, K., Hulst, I., van Sambeek, M. R., Rizopoulos, D., Rouwet, E. V., Hunink, M. G. (2015). Endovascular Revascularization and Supervised Exercise for Peripheral Artery Disease and Intermittent Claudication: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 314(18), 1936-44.
184. Ramos-Gonzalez, E., Moreno-Lorenzo, C., Mataran-Penarrocha, G. A., Guisado-Barrilao, R., Aguilar-Ferrandiz, M. E., Castro-Sanchez, A. M. (2012). Comparative study on the effectiveness of myofascial release manual therapy and physical therapy for venous insufficiency in postmenopausal women. *Complement Ther Med*, 20(5), 291-8.
185. Dumville, J. C., Lee, A. J., Smith, F. B., Fowkes, F. G. (2004). The health-related quality of life of people with peripheral arterial disease in the community: the Edinburgh Artery Study. *Br J Gen Pract*, 54(508), 826-31.
186. Beattie, D. K., Golledge, J., Greenhalgh, R. M., Davies, A. H. (1997). Quality of life assessment in vascular disease: towards a consensus. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 13(1), 9-13.
187. Menard, J. R., Smith, H. E., Riebe, D., Braun, C. M., Blissmer, B., Patterson, R. B. (2004). Long-term results of peripheral arterial disease rehabilitation. *J Vasc Surg*, 39(6), 1186-92.





**EKLER**

## Ek-1. Etik Kurul İzni



T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı



05.05.2017

Sayı : 24074710-- 11  
Konu : Toplantı Kararları

Sayın Prof. Dr. Nevin ATALAY GÜZEL  
Proje Yürütücüsü

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10 Nisan 2017 tarihinde yapmış olduğu toplantı kararları ekte sunulmuştur.  
Bilgilerinizi rica ederim.

  
Doç. Dr. Taner AKAR  
Dekan Yardımcısı

## Ek-1. (devam) Etik Kurul İzni

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU  
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

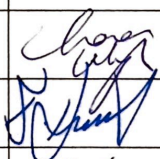


BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Periferik Vasküler Hastalıklarda Osteopatik Manuel Tedavi Yaklaşımının Periferik Dolaşım Üzerine Etkisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Nevin Atalay GÜZEL			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Anket çalışmaları-Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar-Diğer:Osteopatik manuel tedavi uygulaması araştırması- Doktora Tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	23.03.2017	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	23.03.2017	1	Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER	<input type="checkbox"/>				

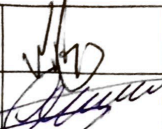
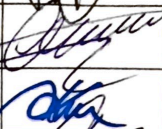


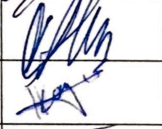



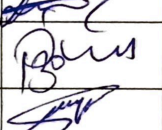
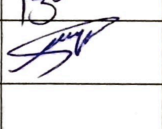
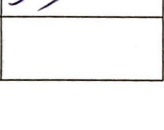
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 138	Toplantı tarihi: 10.04.2017
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

## GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (13.04.2013), İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN ÜNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Canan ULUOĞLU						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza
Prof. Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Birol DEMİREL BAŞKAN YARD.	Adli Tıp AD.	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		



## Ek-1. (devam) Etik Kurul İzni

Prof. Dr. Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Öznur L.BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya A.D	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik AD.	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aslı KURUOĞLU ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	COMMAT Ltd.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mutlu DOĞAN ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD.	Ank.Numune Eğt. ve Araşt.Hast.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. N.Arda DEMİRKAN ÜYE	Genel Cerrahi AD.	A.Ü.T.F.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Anıl TAPISIZ UYE	Çocuk Sağlığı ve Hast.AD.Ç.Nör. BD.	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Pınar ÖZDEMİR ÜYE	Biyostatistik AD.	H.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd .Doç. Dr. Mustafa GÖKSU UYE	Hukukçu	G.Ü .Hukuk Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Aysel ÖZER UYE	Sivil Temsilci	Emekli Öğr. Üyesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* :Araştırma ile İlişki  
\*\* :Toplantıda Bulunma

Ek-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**“GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR”**  
**İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Araştırma Projesinin Adı: Periferik Arter Hastalarında Osteopatik Manuel Tedavinin Arteriel Dolaşım Üzerine Etkisi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Nevin A. GÜZEL

Diğer Araştırmacıların Adı: Uz. Fzt. Muhammet Ayhan ORAL, Doç. Dr. İlke KESER, Doç. Dr. Dilek ERER, Doç. Dr. Mehmet Koray AKKAN, Uz. Dr. Abdullah ÖZER

Destekleyici (varsa):

“Periferik Arter Hastalarında Osteopatik Manuel Tedavinin Arteriel Dolaşım Üzerine Etkisi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde periferik vasküler hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Radyoloji Anabilim Dalında, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında Prof. Dr. Nevin A. GÜZEL sorumluluğu altındadır.

**Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?**

*Bu başlık altında aşağıdaki bilgiler yer almalıdır:*

- *araştırmanın amacı, damar hastalığı olan kişilerde osteopatik manuel tedavi (OMT) (elle uygulanacak tedavi) yaklaşımının kan dolaşımı üzerindeki etkisini araştırmaktır. Elde edilen bilgiler damar hastalarının tedavisinde OMT'nin yerini ve katkılarını belirlemeyi sağlayacağından, klinik uygulamalara eklenmesi mümkün olabilecektir.*
- *çalışmaya tek merkeze bağlı farklı anabilim dalları iş birliği ile 40 hasta alınması planlanmaktadır.*

**Bu çalışmaya katılmamı mı? (Bu bölüm aynen korunacaktır)**

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

**Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?**

Bu başlık altında aşağıdaki bilgiler yer almalıdır:

Çalışmamızdaki tüm katılımcılara demografik verilerini kaydedeceğimiz bir form (ek 1) uygulanacaktır. Forma, hastanın özgeçmişinde özellikleri, kullandığı ilaç ve doz miktarı da kaydedilecektir.

Hastaya yapılacak değerlendirmeler;

## Ek-2. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

- Hastanın Fontaine seviyesi ve ankle brakiyal indeks (ABI) değeri uzman hekim tarafından belirlenerek raporlanacaktır.
- Hastanın yara çapı cetvele dayalı değerlendirme yöntemi ile ölçülerek kaydedilecektir.
- Hastanın kondisyonunu değerlendirmek için 6dk yürüme testi uygulanacaktır.
- Fiziksel aktivite düzeyi hastaya uygulanacak Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi-kısa form (UFAA) (International Physical Activity Questionnaire - IPAQ) ile belirlenecektir.
- Yaşam kalitesini değerlendirmek için Kısa Form-36 (KF-36)-(Short Form 36-SF-36) anketi yapılacaktır.
- Hastanın ağrısını değerlendirmek için Görsel Ağrı skalası uygulanacaktır.
- Kasık damarı çapı ve kan akım miktarı uzman radyolog tarafından Doppler Ultrasonografi ile değerlendirilerek kaydedilecektir.

Değerlendirmelerin ardından hastaya Osteopatik manuel tedavi (OMT) yaklaşımı uygulanacaktır.

Hastaya uygulanacak OMT yaklaşımı; hasta sırt üstü yatarken, pozisyon değişikliği yapmadan uygulanacaktır. Uygulama 10 basamaktan oluşmaktadır. Her bir basamak 3 dakika uygulanarak toplam tedavi süresi 30 dakika olacaktır.

- Oksipital gevşetme (3dk)



- Supraklavikular gevşetme (3dk)



- Sternum mobilizasyon (3dk)



## Ek-2. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

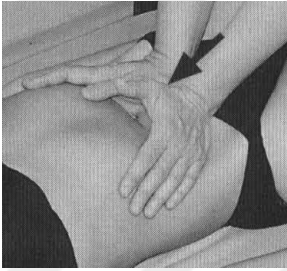
- Omentum minus gevşetme (3dk)



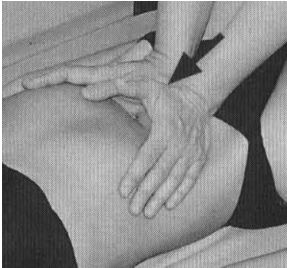
- Karaciğer pompalama (3dk)



- Diafram mobilizasyon (3dk)



- Grand manevra (3dk)



- Kalça genel osteopatik manuel tedavi (GOT) (3dk)



- Diz genel osteopatik manuel tedavi GOT (3dk)



## Ek-2. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

- Ayak bileği genel osteopatik manuel tedavi GOT (3dk)



- Değerlendirmeler ve sonrasında uygulanacak tedavi ile birlikte uygulamalar toplam 60 dakika sürecektir.
- Hastalığınız nedeni ile yapılan doppler ultrasonografide femoral arter ve venin, damar çapları ve kan akış hızı değerlendirilecektir. Yapılan tedavinin, akış hızını ve damar çapını nasıl değiştirdiği araştırılacaktır.

### **Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?**

1. Çalışmanın herhangi bir risk ve rahatsızlığı bulunmamaktadır

### **Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?**

Osteopatik manuel tedavi uygulaması ile kan dolaşımınızın artması beklenmektedir. Bu durumun hastalığınızın seyrine olumlu yansması muhtemeldir. Bu nedenle çalışmada yer almanız beklenmektedir.

### **Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)**

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

### **Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)**

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

### **Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?**

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Uz. Fzt. Muhammet Ayhan ORAL

GÖREVİ : Yardımcı Araştırmacı

TELEFON : 0533 332 10 30

### ***(Katılımcının/Hastanın Beyanı)***

GÜTF Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim dalında, GÜTF Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Radyoloji Anabilim Dalında, GÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon

## Ek-2. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Anabilim Dalında Prof. Dr. Nevin A. GÜZEL tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmem uygun olacağını bilincindeyim*). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Doç. Dr. Dilek ERER’i, 0312 2025619 numaralı telefondan ve G.Ü.Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalından arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

### **Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

### **Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

## Ek-2. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER ALMAYACAKTIR.**



## Ek-3. Değerlendirme Formu

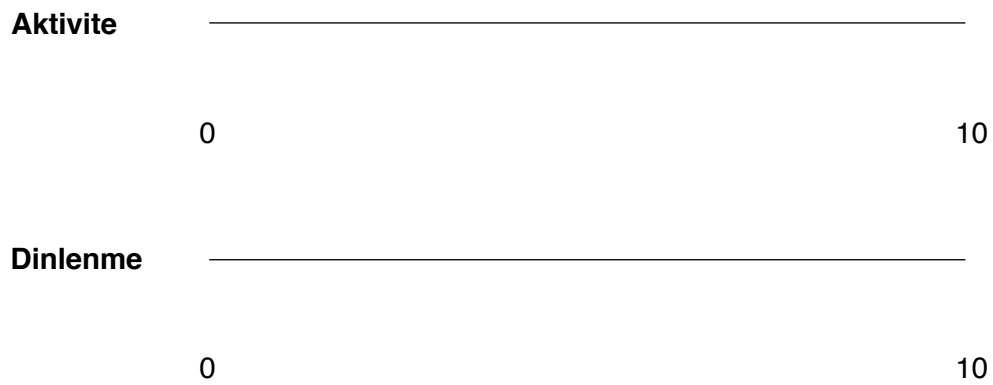
**DEMOGRAFİK BİLGİLER****Hastanın Adı Soyadı:****Cinsiyet:****Yaş:****Boy:****Kilo:****Özgeçmiş (Diğer hastalıkları):****Soygeçmiş:****Kullanılan İlaçlar:****Ne kadar zamandır kullanıyor:**

<b>Kullanılan İlaçlar</b>	<b>Aspirin</b>	<b>Pletal</b>	<b>Plevix</b>
<b>Günlük Doz</b>			

**Tanı konulma tarihi:****Sigara kullanma durumu:****Evet ise miktar:**



## Ek-3. (devam) Değerlendirme Formu

**Hastanın Fontaine Seviyesi:****Açık yara durumu:****Var****Yok****Ağrı (Vizüel Analog Skalası) (Uygulama Öncesi)****Ağrı (Vizüel Analog Skalası) (8.seans sonrası)**

Ek-3. (devam) Değerlendirme Formu

### ULUSLARARASI FİZİKSEL AKTİVİTE ANKETİ

Bu bölümdeki sorular son 7 gün içerisinde fiziksel aktivitede harcanan zamanla ilgilidir. Lütfen son 7 günde yaptığınız şiddetli fiziksel aktiviteleri düşünün. (işte, evde, bir yerden bir yere giderken, boş zamanlarınızda yaptığınız spor, egzersiz veya eğlence vb.)

Şiddetli fiziksel aktiviteler yoğun fiziksel efor gerektiren ve nefes alıp verme temposunun normalden çok daha fazla olduğu aktivitelerdir. Sadece herhangi bir zamanda en az 10 dakika süre ile yaptığınız aktiviteleri düşünün.

#### **1.Geçen 7 gün içerisinde kaç gün ağır kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol, veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli fiziksel aktivitelerden yaptınız?**

Haftada\_\_\_\_gün

Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. → (3.soruya gidin.)

#### **2.Bu günlerin birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?**

Günde\_\_\_\_saat

Günde\_\_\_\_dakika

Bilmiyorum/Emin değilim.

Geçen 7 günde yaptığınız orta dereceli fiziksel aktiviteleri düşünün. Orta dereceli aktivite orta derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktivitelerdir. Yalnız bir seferde en az 10 dakika boyunca yaptığınız fiziksel aktiviteleri düşünün.

#### **3.Geçen 7 gün içerisinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya çiftler tenis oyunu gibi orta dereceli fiziksel aktivitelerden yaptınız? Yürüme hariç.**

Haftada\_\_\_\_gün

Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. → (5.soruya gidin.)

## Ek-3. (devam) Değerlendirme Formu

**4. Bu günlerin birinde orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?**

Günde\_\_\_\_saat

Günde\_\_\_\_dakika

 Bilmiyorum/Emin değilim.

Geçen 7 günde yürüyerek geçirdiğiniz zamanı düşünün. Bu işyerinde, evde, bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme, spor, egzersiz veya hobi amacıyla yaptığınız yürüyüş olabilir.

**5.Geçen 7 gün, bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?**

Haftada\_\_\_\_gün

 Yürümedim. → (7.soruya gidin.)**6. Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?**

Günde\_\_\_\_saat

Günde\_\_\_\_dakika

 Bilmiyorum/Emin değilim.

Son soru, geçen 7 günde hafta içinde oturarak geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dâhildir. Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken, okurken, otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde oturarak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.

**7.Geçen 7 gün içerisinde, günde oturarak ne kadar zaman harcadınız?**

Günde\_\_\_\_saat

Günde\_\_\_\_dakika

 Bilmiyorum/Emin değilim.

## Ek-3. (devam) Değerlendirme Formu

**SF-36 (Kısa Form 36)**

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_

Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınız hakkındaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacıyla. Size en uygun yanıtı verin.

1 Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

Mükemmel	Çok iyi	İyi	Orta	Kötü
<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>

2 Bir yıl öncesi ile karşılaştığınızda şu anki genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

Bir yıl öncesinden	Çok daha iyi	Biraz iyi	Hemen hemen aynı	Biraz daha kötü	Çok daha kötü
<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>

Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir. Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

1-Evet Çok Kısıtlı 2-Evet Biraz Kısıtlı 3-Hayır Hiç Kısıtlı Değil

3	a) Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
	b) Bir masayı çekmek, elektrik süpürgesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
	c) Ağır kaldırmak ve yük taşımak	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
	d) Birkaç kat merdiven çıkmak	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
	e) Bir kat merdiven çıkmak	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
	f) Eğilmek, diz çökmek, çömelmek, yerden bir şey almak veya diz çökmek	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
	g) Bir kilometreden fazla yürümek	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
	h) Birkaç yüz metre yürümek	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
	i) Yüz metre yürümek	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
	j) Kendi başına banyo yapmak ve giyinmek	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>

Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

4	a) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	1-Evet	2-Hayır
		<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
	b) Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
	c) Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
	d) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmakta güçlük çektiniz mi? (Aşırı efor gösterdiniz mi?)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>

Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

5	a) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	1-Evet	2-Hayır
		<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
	b) Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
	c) Çalışma veya diğer aktivitelerinizi her zamanki gibi dikkatlice yapabildiniz mi?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>

## Ek-3. (devam) Değerlendirme Formu

**SF-36 (Kısa Form 36) Sayfa-2**

**6** Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

Hiç Etkilemedi <sub>1</sub> Çok Az <sub>2</sub> Orta Derecede <sub>3</sub> Epeyce <sub>4</sub> Çok Fazla <sub>5</sub>

**7** Son 4 hafta içinde ne kadar ağrınız oldu?

Hiç Olmadı <sub>1</sub> Çok Az <sub>2</sub> Hafif <sub>3</sub> Orta <sub>4</sub> Çok <sub>5</sub> Pek Çok <sub>6</sub>

**8** Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem ev işlerinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

Hiç Etkilemedi <sub>1</sub> Biraz etkiledi <sub>2</sub> Orta Derecede <sub>3</sub> Epey Etkiledi <sub>4</sub> Çok Etkiledi <sub>5</sub>

Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için, sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önüne alarak seçiniz.

	Sürekli	Çoğu zaman	Epey zaman	Bazen	Ara sıra	Hiç bir zaman
<b>9</b> a) Kendinizi yaşam dolu olarak mı hissediyorsunuz?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>
b) Çok sinirli biri mi oldunuz?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>
c) Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu mu?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>
d) Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>
e) Çok enerjik oldunuz mu?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>
f) Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>
g) Kendinizi yıpranmış, bitkin hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>
h) Mutlu, sevinçli bir insan oldunuz mu?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>
i) Yorgunluk hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>

**10** Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?

Sürekli <sub>1</sub> Çoğu zaman <sub>2</sub> Bazen <sub>3</sub> Ara sıra <sub>4</sub> Hiç bir zaman <sub>5</sub>

Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır? Her bir ifade için en uygun olanını işaretleyiniz.

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Emin değilim	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
<b>11</b> a) Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum.	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>
b) Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım.	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>
c) Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum.	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>
d) Sağlığım mükemmeldir.	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>

## Ek-3. (devam) Değerlendirme Formu

	Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası	4 Hafta sonra (8 seans tedavi sonrası)
<b>Yürüme mesafesi (6dk Yürüme Testi)</b>			
<b>Fiziksel aktivite düzeyi (IPAQ skor)</b>			
<b>SF-36 skoru</b>			
<b>Arter Çapı</b>			
<b>Arter Debisi</b>			

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ORAL Muhammet Ayhan  
 Uyruğu : T.C.  
 Doğum tarihi ve yeri : 11.08.1986 / ISPARTA  
 Medeni hali : Evli  
 Telefon : 0533 332 10 30  
 e-mail : m.ayhan.oral@gmail.com



### Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı	Devam ediyor
Yüksek Lisans	Hacettepe Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı	2012
Lisans	Başkent Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü	2008
Lise	Isparta Anadolu Lisesi	2004

### İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2016-devam ediyor	Kırıkkale Üniversitesi SBF. Fizyoterapi ve Reh. Bölümü	Araştırma Görevlisi
2015-2016	Gezginler Özel Eğitim ve Reh. Merkezi / ANKARA	Fizyoterapist
2012-2015	Furkan Oruç Özel Eğitim ve Reh. Merkezi / ANKARA	Fizyoterapist

2010-2012	Kurtuluş Özel Eğitim ve Reh. Merkezi /ANKARA	Fizyoterapist
2008-2010	Kuantum Fizik Tedavi ve Reh. Merkezi / ANKARA	Fizyoterapist

**Yabancı Dil**

İngilizce

**Hobiler**

Osteopatik Manuel Tedavi, Omurga Sağlığı, Ortopedik Rehabilitasyon





*GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..*