

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**40 YAŞ ÜZERİ TIP 2 DİYABETUS MELLİTUSLU  
HASTALARDA AYAK BİLEĞİ KOL İNDEKSİNİN PERİFERİK  
ARTER HASTALIĞINI SAPTAMADAKİ DEĞERİ VE  
PERİFERİK ARTER HASTALIĞININ DİYABETİN KRONİK  
KOMPLİKASYONLARI İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. T. Nur TÜRKÖZÜ**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR  
2014**



**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**40 YAŞ ÜZERİ TIP 2 DİYABETUS MELLİTUSLU  
HASTALARDA AYAK BİLEĞİ KOL İNDEKSİNİN PERİFERİK  
ARTER HASTALIĞINI SAPTAMADAKİ DEĞERİ VE  
PERİFERİK ARTER HASTALIĞININ DİYABETİN KRONİK  
KOMPLİKASYONLARI İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. T. Nur TÜRKÖZÜ**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI  
Prof. Dr. Medine Nur KEBAPÇI**

**ESKİŞEHİR  
2014**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. T. Nur TÜRKÖZÜ'ne ait ‘‘40 yaş üzeri Tip 2 Diyabetes Mellituslu Hastalarda Ayak Bileği Kol İndeksinin Periferik Arter Hastalığı Saptamadaki Değeri ve Periferik Arter Hastalığının Diyabetin Kronik Komplikasyonları ile İlişkisi’’ adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. Medine Nur KEBAPÇI  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Aysen AKALIN  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Ahmet Uğur YALÇIN  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu’nun  
.....tarih ve .....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Enver İHTİYAR  
Dekan Vekili

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi hazırlama sürecinde bilgi ve deneyimi ile bana yol gösteren tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Medine Nur Kebapçı'ya, katkılarından dolayı Prof. Dr. Aysen Akalın ve Prof. Dr. Ahmet Uğur Yalçın'a, istatistiksel değerlendirmeleri yapan Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'ndan Arş. Gör. Hülya Yılmaz'a teşekkür ederim.

## ÖZET

**Türközü, T.N. '40 yaş üzeri Tip 2 Diyabetes Mellituslu Hastalarda Ayak Bileği Kol İndeksinin Periferik Arter Hastalığını Saptamadaki Değeri ve Periferik Arter Hastalığının Diyabetin Kronik Komplikasyonları ile İlişkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2014.** Periferik arter hastalığı(PAH); alt ekstremitelerde meydana gelen kronik okluziv bir hastalıktır. PAH, aterosklerozun önemli bir işaretidir, serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklarda mortalite ve morbiditenin önemli bir prediktörüdür. Tip 2 DM'li hastalarda en önemli ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklar olduğu için, bu hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin önemli bir prediktörü olan periferik arter hastalığını erken dönemde saptamak çok önemlidir. Ayak bileği kol indeksi PAH saptamada basit ve ucuz bir yöntemdir. Bu çalışmada Tip 2 DM'li hastalarda ayak bileği kol indeksini kullanarak PAH prevalansını saptamak, alt ekstremitte arteryel doppler ultrasonografi bulgularıyla kıyaslamak ve tip 2 DM'nin kronik komplikasyonları ile PAH arasındaki ilişkileri ortaya koymak amaçlanmıştır. Çalışmamıza 40 yaş üzeri 111 tip 2 DM hastası alındı. PAH prevalansı, %19,8 olarak bulundu. Dorsalis pedis arter palpasyonu periferik arter hastalığını saptamada önemli bir fizik muayene unsuru olarak bulundu. AHA ve TASC2 klavuzlarında yer alan ABİ hesaplama yöntemi yerine dorsalis pedis veya tibialis posterior arter sistolik kan basınçlarından düşük olanını brakiyel arter basınçlarından yüksek olanına bölerek hesaplanan yöntem ile PAH prevalansı arasında klavuzlarda yer alan hesaplama yöntemiyle bulunan ABİ'ya göre daha güçlü bir ilişki saptandı. Alt ekstremitte arteryel doppler ile tanısı konmuş PAH ile yaş, DM süresi, VKİ, KAH, SVO, GFR, albuminüri, ürik asit ve homositein seviyeleri, insülin direnci, diyabetik retinopati ve vibrasyon testi arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Ayak bileği kol indeksi PAH tanısını koymada güvenilir bir yöntem olarak bulundu.

Anahtar Kelimeler: Periferik Arter Hastalığı, Tip 2 Diyabetes Mellitus, ayak bileği kol indeksi

## ABSTRACT

**Türközü, T.N. Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty, Department of Internal Diseases, Speciality in Medicine Thesis, Eskişehir 2014.** The value of ankle-brachial index in the patients above 40 years old with Type 2 Diabetes Mellitus on the Diagnosis of Peripheral Artery Disease and the Association between Peripheral Artery Disease and Chronic Diabetes complications. Peripheral Artery Disease(PAD); is a chronic occlusive disease in lower extremities. PAD is an important sign of atherosclerosis, and an important predictor of mortality and morbidity during the cerebrovascular and cardiovascular diseases. Since the cardiovascular diseases are the most important cause of death in type 2 DM patients, diagnosing the mortality and morbidity predictor PAD in the early period is very important. The ankle-brachial index is an easy and cheap method to diagnose PAD. In this study, we aim to identify PAD prevalence by measuring ankle-arm index in type 2 DM patients, by compare with arterial doppler ultrasonography findings of lower extremity and to identify the association between chronic complications of type 2 DM and PAD. 111 type 2 DM patients above 40 years old were included in our study. The PAD prevalence was found to be 19,8%. Dorsalis pedis artery palpation was found to be an important physical exam finding to diagnose PAD. Instead of ABI calculation in the AHA and TASC2 guidelines, there was a stronger correlation between PAD prevalence and the method of dividing the lower systolic blood pressure of dorsalis pedis or tibialis posterior artery by the higher systolic blood pressure of brachial artery. A significant association was found between PAD diagnosed with lower extremity arterial doppler and age, DM duration, body mass index, coronary artery disease, cerebrovascular disease, GFR, albuminuria, uric acid and homocystein levels, insülin resistance, diabetic rethinopatı and vibration test. The ankle-brachial index was found to be a reliable method to diagnose PAD.

Key Words: Peripheral Artery Disease, Type 2 Diabetes Mellitus, Ankle-brachial index

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Diyabetes Mellitus Tanı Epidemiyoloji ve Sınıflandırma	3
2.2.Tip 2 Diyabetes Mellitus Patogenezi	4
2.3.Diyabetin Kronik Komplikasyonları	4
2.3.1.Mikrovasküler Komplikasyonlar	6
2.3.2.Makrovasküler Komplikasyonlar	11
2.4.Periferik Arter Hastalığı	12
2.4.1.Periferik Arter Hastalığı Risk Faktörleri	13
2.4.2.Periferik Arter Hastalığının Semptomları	16
2.4.3. Periferik Arter Hastalığında Sınıflandırma	17
2.4.4.Ayak Bileği/Brakiyal İndeksi(ABİ)	18
2.4.5.Doppler Ultrasonografi	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM	21
4.BULGULAR	27
4.1.ABİ1G1'in Değerlendirilmesi	34
4.2.ABİ1G2'nin Değerlendirilmesi	39
4.3.ABİ1G3'ün Değerlendirilmesi	44
4.4.ABİ2G1'in Değerlendirilmesi	49
4.5.ABİ2G2'nin Değerlendirilmesi	54
4.6.ABİ2G3'ün Değerlendirilmesi	59



	Sayfa
5.TARTIŞMA	65
6.SONUÇ ve ÖNERİLER	82
KAYNAKLAR	84

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABİ	Ayak Bileği Kol İndeksi
ADA	Amerikan Diyabet Derneği
ACEİ	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AGE	İleri Glikozilasyon Son Ürünleri
AHA	Amerikan Kalp Derneği
ARB	Anjiotensin Reseptör Bloker
ASA	Asetilsalisilik Asit
CDI	Renkli Duplex Görüntüleme
CDU	Renkli Duplex Ultrasound
CTA	Bilgisayarlı Tomografi Anjiografi
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
DM	Diyabetes Mellitus
DPPA4	Dipeptidil Peptidaz-4
DRP	Diyabetik Retinopati
DSA	Digital Substraction Angiografi
DWA	Doppler Waveform Analiz
EKG	Elektrokardiyogram
ENMG	Elektronöromyelografi
FFA	Fundus Fluoresein Anjiografisi
GFR	Glomerüler Filtrasyon Oranı
GLUT	Glukoz Transporter
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HLA	İnsan Lökosit Antigen
HPL	Hiperlipidemi
HT	Hipertansiyon
HTRP	Hipertansif Retinopati
HOMA-IR	Homeostasis Model Assesment
IGF 1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
IGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
IRS 1	İnsülin Reseptör Substrat 1

KAH	Koroner Arter Hastalığı
KRY	Kronik Renal Yetmezlik
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MHz	MegaHertz
MR	Manyetik Rezonans
NOS	Nitrik Oksit Sentetaz
PI3kinaz	Fosfotidil İnozitol 3 kinaz
RAD	Ras Associated with Diabetes
RIA	Radio Immun Assay
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SOD	Süperoksit Dismutaz
SVO	Serebrovasküler Olay
TG	Trigliserid
TKD	Türk Kardiyoloji Derneği
TNF	Tümör Nekroz Faktör
USG	Ultrasound
VKI	Vücut Kitle İndeksi
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
WBMRA	Manyetik Rezonans Angiografi

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
1.1. Dünyadaki diyabet epidemiyolojisi 1995-2010	2
2.1. Diyabetik retinopati	8
2.2. Ayak bileği brakiyal indeksi ölçümü	19

## TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Periferik Arter Hastalığının Orijinal Fontaine Sınıflaması	17
2.2. Kronik Ekstremitte İskemisinin Kategorik Sınıflaması	17
3.1. Hastalarda PAH tanısı için kullanılan ABİ, alt ekstremitte doppler ultrason ve cut off değerlerine göre oluşturulan gruplar	23
3.2. 30/15 oranı, derin nefes almaya kalp hızı cevabı, ayağa kalkınca kan basıncı cevabı testlerinin normal, sınırda ve anormal değerleri	25
3.3. Kappa değerleri ve istatistiksel anlamları	27
4.1. Çalışmadaki hastaların DM süresi, yaş, ürik asit, homosistein, fosfor, LDL, trigliserid, HDL, albuminüri, GFR, HbA1c, HOMA düzeyi özelliklerinin mean, minimum ve maksimum değerleri	29
4.2. Grupların PAH tanısındaki spesifite ve sensitivite	30
4.3. Alt ekstremitte arteriyel doppler ile PAH saptanan ve saptanmayan hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması	31
4.4. Doppler grubunda PAH'ın cinsiyet, eşlik eden hastalıklar (HT, KAH, SVO, HPL, KRY, hipotiroidi), kullanılan ilaçlar (Metformin, sülfonilüre, akarboz, glinid, pioglitazon, DPPA4 inhibitörü, bazal insülin, bolus insülin, ACEİ, kalsiyum kanal blokerü, diüretik, beta bloker, ARB, alfa antagonist, statin, fenofibrat, ASA, klopidogrel, pregabalin, alfalipoik asit, gabapentin) ile ilişkisi	34
4.5. Doppler grubunda PAH'ın nöropati testleri (vibrasyon testi, derin nefes almaya kalp hızı cevabı, 30/15 oranı, EMG, ortostatik hipotansiyon), retinopati (DRP ve HTRP) ile ilişkisi	35
4.6. ABI1G1 grubunda PAH'ın yaş, DM süresi, VKI, GFR, albuminüri, homosistein, fosfor, HDL, LDL, TG, HbA1c, ürik asit ve HOMA-IR ile ilişkisi	36

	Sayfa
4.7. ABİ1G1 grubunda PAH'ın cinsiyet, eşlik eden hastalıklar (HT, KAH, SVO, HPL, KRY, hipotiroidi), kullanılan ilaçlar ile ilişkisi	39
4.8. ABİ1G1 grubunda PAH'ın nöropati testleri (vibrasyon testi, derin nefes almaya kalp hızı cevabı, 30/15 oranı, EMG, ortostatik hipotansiyon), retinopati ( DRP ve HTRP) ile ilişkisi	40
4.9. ABİ1G2 grubunda PAH'ın yaş, DM süresi, VKI, GFR, albuminüri, homosistein, fosfor, HDL, LDL, TG, HbA1c, ürik asit ve HOMA-IR ile ilişkisi	41
4.10. ABİ1G2 grubunda PAH'ın cinsiyet, eşlik eden hastalıklar (HT, KAH, SVO, HPL, KRY, hipotiroidi), kullanılan ilaçlar ile ilişkisi	44
4.11. ABİ1G2 grubunda PAH'ın nöropati testleri (vibrasyon testi, derin nefes almaya kalp hızı cevabı , 30/15 oranı, EMG, ortostatik hipotansiyon), retinopati ( DRP ve HTRP) ile ilişkisi	45
4.12. ABİ1G3 grubunda PAH'ın yaş, DM süresi, VKI, GFR, albuminüri, homosistein, fosfor, HDL, LDL, TG, HbA1c, ürik asit ve HOMA-IR ile ilişkisi	46
4.13. ABİ1G3 grubunda PAH'ın cinsiyet, eşlik eden hastalıklar (HT, KAH, SVO, HPL, KRY, hipotiroidi), kullanılan ilaçlar ile ilişkisi	49
4.14. ABİ1G3 grubunda PAH'ın nöropati testleri (vibrasyon testi, derin nefes almaya kalp hızı cevabı, 30/15 oranı, EMG, ortostatik hipotansiyon), retinopati ( DRP ve HTRP) ile ilişkisi	50
4.15. ABİ2G1 grubunda PAH'ın yaş, DM süresi, VKI, GFR, albuminüri, homosistein, fosfor, HDL, LDL, TG, HbA1c, ürik asit ve HOMA-IR ile ilişkisi	51
4.16. ABİ2G1 grubunda PAH'ın cinsiyet, eşlik eden hastalıklar (HT, KAH, SVO, HPL, KRY, hipotiroidi), kullanılan ilaçlar ile ilişkisi	54

	Sayfa
4.17. ABI2G1 grubunda PAH'ın nöropati testleri (vibrasyon testi, derin nefes almaya kalp hızı cevabı, 30/15 oranı, EMG, ortostatik hipotansiyon), retinopati ( DRP ve HTRP) ile ilişkisi	55
4.18. ABI2G2 grubunda PAH'ın yaş, DM süresi, VKİ, GFR, albuminüri, homosistein, fosfor, HDL, LDL, TG, HbA1c, ürik asit ve HOMA-IR ile ilişkisi	56
4.19. ABI2G2 grubunda PAH'ın cinsiyet, eşlik eden hastalıklar (HT, KAH, SVO, HPL, KRY, hipotiroidi), kullanılan ilaçlar ile ilişkisi	59
4.20. ABI2G2 grubunda PAH'ın nöropati testleri (vibrasyon testi, derin nefes almaya kalp hızı cevabı, 30/15 oranı, EMG, ortostatik hipotansiyon), retinopati ( DRP ve HTRP) ile ilişkisi	60
4.21. ABI2G3 grubunda PAH'ın yaş, DM süresi, VKİ, GFR, albuminüri, homosistein, fosfor, HDL, LDL, TG, HbA1c, ürik asit ve HOMA-IR ile ilişkisi	61
4.22. ABI2G3 grubunda PAH'ın cinsiyet, eşlik eden hastalıklar (HT, KAH, SVO, HPL, KRY, hipotiroidi), kullanılan ilaçlar ile ilişkisi	64
4.23. ABI2G3 grubunda PAH'ın nöropati testleri (vibrasyon testi, derin nefes almaya kalp hızı cevabı, 30/15 oranı, EMG, ortostatik hipotansiyon), retinopati ( DRP ve HTRP) ile ilişkisi	65

## 1.GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır(1). DM'un 2023 yılında tüm dünyada yaklaşık 333 milyon kişiyi etkilemesi beklenmektedir. Bu durum 2003 yılında dünyada toplam 194 milyon DM hastasının bulunduğu düşünülürse, 20 yıllık süreç içerisinde DM prevalansının % 62 oranında artması anlamına gelir(Şekil 1) (2). Türkiye'de popülasyona dayalı ilk DM taraması 1999-2000 yıllarında Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP) tarafından yapılmıştır ve DM prevalansının erişkin yaş nüfusta ( $\geq 19$  yaş) % 7.2 (2.600.000 hasta) olduğu saptanmıştır. Bu oran 2009 yılında %13,7 'ye (6.500.000 hasta) yükselmiştir(2,3,4). DM ve komplikasyonları toplum sağlığını ciddi olarak etkilemektedir. DM'un kronik komplikasyonları mikro ve makrovasküler olmak üzere ikiye ayrılır. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları nefropati, nöropati ve retinopatidir. Makrovasküler komplikasyonları ise serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığıdır. Kardiyovasküler hastalık Tip 2 DM hastalarının % 55'inde primer ölüm nedenidir. Bu nedenle diyabetli hastaların kardiyovasküler komplikasyonların gelişimi açısından dikkatle izlenmeleri, risk faktörlerinin önceden belirlenerek mümkünse tedavi edilmeleri büyük önem taşımaktadır(5).

Periferik arter hastalığı (PAH); alt ekstremitelerde meydana gelen kronik oklüziv bir hastalıktır. PAH, aterosklerozun önemli bir işaretidir, serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklarda mortalite ve morbiditenin önemli bir prediktörü gibi davranır(6). Tip 2 DM'li hastalarda en önemli ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklar olduğu için, bu hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin önemli bir prediktörü olan periferik arter hastalığını erken dönemde saptamak çok önemlidir zira diyabetik ve diyabetik olmayan hastalar karşılaştırıldığında, diyabetik hastalarda PAH insidansının diyabetik olmayanlara göre 2 ila 4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir(48).

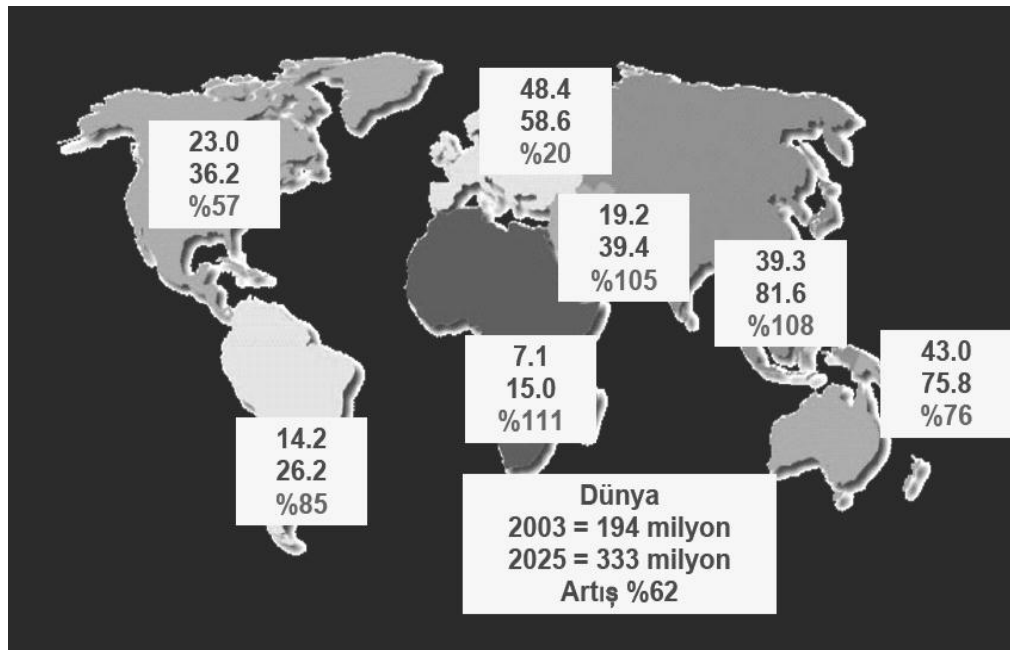
PAH'nın tanısında, hastalığın lokalizasyonunu, ciddiyetini ve uzanımını göstermede altın standart yöntem arteriografidir(91). İnvaziv bir işlem olması nedeniyle arteriografinin kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle PAH'nın tanısında kullanılmak üzere çok sayıda invaziv olmayan tetkik geliştirilmiştir. Bu testler digital



substraction angiografi(DSA), bilgisayarlı tomografi anjiografi(CTA), manyetik rezonans anjiografi(WBMRA), doppler waveform analiz(DWA), renkli duplex ultrasound (CDU), renkli duplex görüntüleme(CDI) ve ayak bileği kol indeksini(ABİ) içerir. Bu testler içerisinde en basit ve en ucuz olanı ABİ'dir(92).

ABİ; ayak bileği seviyesinde ölçülen sistolik kan basıncının, brakial arter sistolik kan basıncına oranlanmasıyla bulunur.  $ABİ \leq 0.9$  olması PAH için tanı koydurucudur, anjiyografi ile tanı konmuş periferik arter hastalığında %95 duyarlılık, %99 özgüllük gösterir. Bu nedenle genel nüfus için invaziv olmayan bir tarama yöntemi olarak kullanılabilir. Amerikan Diyabet Derneği'ne (ADA) göre 50 yaş üzeri tüm diyabetik hastalarda ABİ ölçümü yapılmalıdır(8).

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalına başvuran 40 yaş üzeri Tip 2 DM'li hastalarda ayak bileği kol indeksini kullanarak PAH prevalansını saptamak, alt ekstremitte arteriyel doppler ultrasonografi bulgularıyla kıyaslamak ve tip 2 DM'nin kronik komplikasyonları ile PAH arasındaki ilişkileri ortaya koymak amaçlanmıştır.



Şekil 1.1. Dünyadaki diyabet epidemiyolojisi 1995-2010 (2)

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Diyabetes Mellitus Tanı Epidemiyoloji ve Sınıflandırma

Diyabetes Mellitus; insülin eksikliğinden, insülinin etkisinin bozulmasından veya her ikisinden kaynaklanan hiperglisemi ile seyreden bir metabolik hastalıktır. DM; karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmalarının tümünü ilgilendirmektedir(16).

Tip 2 DM gerek yaygınlığı gerekse neden olduğu akut ve kronik komplikasyonlardan dolayı günümüzde hala en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Tip 2 diyabetliler, tüm diyabetik hastaların yaklaşık %85'ini oluşturmaktadır(16). Uzun sürebilen asemptomatik bir dönem çoğunlukla mevcuttur. Yakınmalar genellikle 45 yaş civarında başlar. İlk tanı konulduğunda kronik komplikasyonlar çoğu zaman vardır(17).

Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde özellikle tip 2 DM prevalansı hızla artmaktadır(9). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre 2007 yılı itibarı ile dünyada 220 milyon DM hastası vardır ve 2030 yılında, bu sayının iki katına çıkacağı tahmin edilmektedir(10). Birçok ülkede ölüme neden olan hastalıklar içinde DM beşinci sırada yer almaktadır(11,12). Çeşitli ülkelerde toplam sağlık hizmeti harcamalarının %3-12'sini DM giderleri oluşturmaktadır(13). Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması(TURDEP-I) ve Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Çalışması-III (National Health and Nutrition Examination Survey-III (NHANES-III); diyabetli bireylerin %30-50'sinin henüz tanı konulmamış vakalar olduklarını göstermektedir (14,15).

### 2.2.Tip 2 Diyabetes Mellitus Patogenezi

Tip 2 diyabet patogenezinde beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glukoz üretimi artışı olmak üzere üç ana metabolik bozukluk rol oynar. Primer defekt olarak insülin direnci ve/veya insülin eksikliği ön plandadır(17). Tip 2 diyabette primer patolojinin beta hücre fonksiyon bozukluğu veya insülin direnci olmasında yaş, etnik farklılıklar, obezite ve diyabetin heterojenitesinin kısmen de olsa belirleyici olduğu ileri sürülmektedir(19). Aile öyküsü hemen hepsinde olmasına karşın hastalık henüz tek bir genetik zemine oturtulamamıştır. Son yıllarda bunlara eklenen dördüncü bir görüş, primer defektin hiperinsülinemi olduğu ve insülin direncinin hiperinsülinemiye bağlı olarak oluştuğu hipotezidir. Hiperinsülineminin

nonoksidatif glukoz kullanımını veya glukojen sentezini bozarak tıpkı Tip 2 diyabette olduğu gibi insülin direncine yol açabileceği ileri sürülmektedir(20).

İnsülinin glukoz metabolizması üzerine biyolojik etkilerini gösterebilmesi için önce hedef dokulardaki insülin reseptörlerine bağlanması gerekir. Bağlanmadan sonra reseptördeki tirozin kinaz aktive olur ve bu esnada oluşan ikincil haberciler fosforilasyon-defosforilasyon reaksiyonlarını içeren bir seri olaylar başlatarak hücre içi glukoz metabolizmasının uyarılmasına yol açar(22).

İnsülin direnci hücresel düzeyde prereseptör, reseptör veya postreseptör düzeyde meydana gelebilir. İnsülin direncinde en önemli rolü oynayan dokular kas, karaciğer ve yağ dokusudur(22).

Kastaki insülin direnci postreseptör düzeyinde olup insülinin glikojen sentetazı aktive etmesi ve öğün sonrası glukoz oksidasyonu bozulmuştur(22).

Hepatik glukoz üretimindeki artış ise açlık kan şekerinin artmasına yol açar. Yağ dokusundaki hormon duyarlı lipaz; trigliseridleri, esterleşmemiş yağ asidi ve gliserole parçalar, bu işlem insülin tarafından inhibe edilir. İnsülin direnci varlığında hormon duyarlı lipaz aktivitesi inhibe edilemediği için esterleşmemiş yağ asiti salınması artar. Esterleşmemiş yağ asitleri de diyabetiklerde hipergliseminin daha da artmasına neden olur(22).

### **2.3.Diyabetin Kronik Komplikasyonları**

Diyabetin hem kendisi hem de oluşan uzun süreli komplikasyonları yalnızca hastayı değil, aynı zamanda hasta yakınlarını, çevresini ve toplumu da sosyal ve ekonomik yönden ilgilendiren sonuçlar doğurmaktadır. Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışmasının(Diabetes Control and Complications Trial)(DCCT) sonuçları ve deneysel çalışmalar, iyi bir glukoz kontrolünün diyabetin komplikasyonlarını azaltıcı etkisinin olduğunu göstermiştir. Uzun süreli olarak HbA1c düzeylerinin < %7.1 olması sonucu mikrovasküler komplikasyonlar olan retinopati, nöropati ve nefropati %50-70 oranında azalmıştır. Bu düzey makrovasküler komplikasyonların kontrolü yönünden de yararlı olmaktadır(29).

Kronik hiperglisemi sonucunda oluşan değişiklikler:

#### **A. Biyokimyasal Değişiklikler**

1. Polyol yolunun işletilmesi
2. Glikasyon/oksidasyon

3. Protein kinaz C aktivasyonu
4. Gen ekspresyonunun değişmesi
- B. Fonksiyonel Değişiklikler
  1. Sinir iletiminin bozulması
  2. Glomerüler filtrasyonun değişmesi
  3. Kapiller sızma
  4. Büyüme faktörlerinin artması
  5. Lipoprotein metabolizmasında değişiklik
- C. Organ Değişiklikleri
  1. Akson yapısında bozulma
  2. Glomerüler yapıda bozulma
  3. Matriks değişimi
  4. İntimal proliferasyon
  5. Endotelde değişiklikler
- D. Kliniksel Yansıma
  1. Anjiyopati, retinopati, nefropati, nöropati
  2. Deri değişiklikleri ve enfeksiyona eğilim
  3. Aterosklerozis

Kronik hipergliseminin bu sonuçlara yol açmasında ilk basamak olarak glikozillenmiş son ürünlerin (advanced glycation end products-AGEs) artışı önemli rol oynamaktadır. Glukoz alımının insüline bağımlı olduğu lens, nöron ve endotelde, glukoz sorbitole dönüştürülerek enerji için kullanılır. Kronik hiperglisemide bu dokularda polyol yolunun aktivitesi artar. Protein kinaz C, glukoz fosforilasyonunun anahtar enzimlerinden biridir. Yüksek glukoz konsantrasyonunda; retina endotel hücrelerinde ve renal glomerulusta artmış, nöronda azalmış olarak bulunur. Protein kinaz C aktivitesi doku proliferasyonu ve anjiyogeneze yol açar. Kronik hiperglisemi sonucu oluşan AGE proteinleri arter duvarındaki kalınlaşmadan sorumludur. Bu AGE'ler ve lipoproteinler arteriyel duvardan immobilize olur ve köpük hücrelere taşınır. Interlökin-1, TNF (tümör nekroz faktör), IGF-1(insülin benzeri büyüme faktör-1) birlikte intimal kalınlaşma, kollagen sentezinde artma gibi aterosklerozun erken değişikliklerini başlatırlar(30).

**a. Mikrovasküler komplikasyonlar**

- Diyabetik nefropati

- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati
- b. Makrovasküler komplikasyonlar**
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik arter hastalığı

### **2.3.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar**

Diyabetin süresi uzadıkça, kapiller bazal membran kalınlaşması, kapiller permeabilite artışı, kan akımı ve viskozitesinde artış ve trombosit fonksiyonlarında bozulma gözlenir. Bu değişimlerin sonucu olarak kapiller protein sızıntısı (mikroalbuminüri), mikrotrombüs oluşumu ve dokularda iskemik hasar gelişebilir. Mikrovasküler komplikasyonlar; diyabetik nöropati, nefropati ve retinopatidir(34).

#### **Diyabetik Nefropati**

Diyabetik nefropati diyabetli hastalarda önemli bir mortalite nedenidir. Gelişmiş ülkelerde renal replasman ünitelerinde tedavi gören son dönem böbrek yetersizliği hastalarının 1/3'ünü DM hastaları oluşturur. Bu gelişmiş ülkelerdeki son dönem böbrek yetersizliğinin en sık nedeninin diyabetik nefropati olduğu anlamına gelir. Avrupa ve Amerika'da Tip 2 diyabetiklerin %5-15'inde diyabetik nefropati gelişir. Diyabetik böbrekte arteriollerde hyalinizasyon olur. Efferent arteriolde oluşan hyalinizasyon diyabete özgü histopatolojik lezyondur. Diffüz nodüler interkapiller glomeruloskleroz (Kimmelstiel-Wilson sendromu) dışında renal papilla nekrozu, kronik piyelonefrit, aterosklerotik renal arter darlığı, toksik nefropati gibi nedenlere bağlı olarak da diyabetik süreçte renal tutulum görülebilir(35).

#### **Diyabetik Retinopati**

Diyabetik retinopati, gelişmiş ülkelerde halen 20-74 yaş arasında önde gelen körlük nedenlerindedir. Diyabetin süresi uzadıkça retinopati sıklığı ve derecesi artar(36,37). Diyabetik retinopati sınıflandırması şu şekildedir:

### **Nonproliferatif Diyabetik Retinopati**

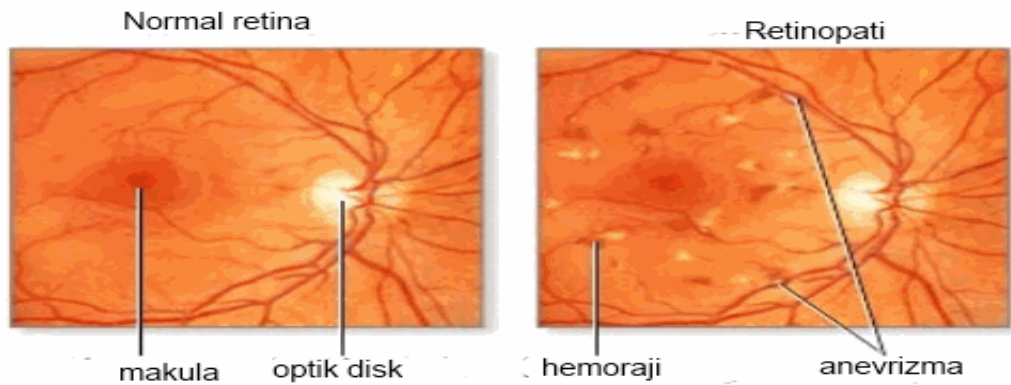
İlk belirti özellikle arka kutupta ortaya çıkan mikroanevrizmalardır. Sonra retina içinde çeşitli şekil ve büyüklüklerde kanamalar, retina ödemi, sert eksüdasyonlar, retina kapillerleri ve venüllerinde genişlemeler ile kapillerlerin tıkanmasına bağlı lokal iskemik alanlar dikkati çeker. Retinal ödem genellikle arka kutuptadır. Ödemden ötürü retina pigment epiteli ile koroidin yapısı oftalmoskopa seçilemez. Mikroanevrizmalardan sızan sıvı yerel ödeme neden olur. Genel ödemin nedeni ise geçirgenliği artmış olan kapillerler ile venüllerdir. Ödem artarsa kistoid maküla ödemi meydana gelir. Maküla ödemi ve yerel iske mi görmede azalmaya neden olur. Bu aşamada FFA; mikroanevrizma, ödem ve iskemik alanların teşhisinde faydalı olabilir(36,37).

### **Preproliferatif Evre Diyabetik Retinopati**

Bu evrede 4 kadranda intraretinal kanamalar ve venüllerde en az 2 kadranda boğumlanmalar ve kendi üstüne kıvrılmalar ile en az 1 kadranda intraretinal damar anomalileri vardır. Sinir lifleri katında iskemiler sonucu atılmış pamuk görünümlü yumuşak eksüdasyonlar ile geniş iskemik alanlar görülür(36,37).

### **Proliferatif Evre Diyabetik Retinopati**

İlk iki evrede maküla ödemi ve fovea çevresindeki kapillerlerin tıkanmasına bağlı olarak oluşan görme azlığına ilaveten bu evrede retina dekolmanı ve vitre içi kanamalara bağlı olarak görme azalır. Bu evrede iris, papilla ve/ya retinada neovaskülarizasyonlar meydana gelir. İlerlemiş olgularda neovaskülarizasyonlar çevresinde vitreye kabarık fibrotik doku meydana gelir. Sonra bunların büzülmesiyle retina dekolmanı meydana gelir. Ayrıca duvarı ince olan yeni damarlarda kolaylıkla kanar ve göz içi kanamalara neden olurlar. Bunlar vitre ile iç limitan membranı arasına yerleştiklerinden üst sınırı düzgün ve yatay olan preretinal kanamalar oluşur. İriste oluşan neovaskülarizasyonlar neovasküler glokoma neden olurlar(36,37)



Şekil 2.1. Diyabetik retinopati

### Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati terimi, DM seyrinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen, periferik, somatik ya da otonom sinir tutulumlarını ifade eder. Diyabet yaşı ile birlikte nöropati görülme sıklığı artar. Cinsiyet, bölge, ırk farklılığı göstermekle beraber, bazı hastalarda kötü kontrole karşın daha geç görülmesi ya da görülmemesi genetik katkıya işaret etmektedir. DM, tüm dünyada ve gelişmiş ülkelerde nöropatinin en sık nedeni olup, iyileşmeyen cilt ülserasyonlarının ve ekstremitte amputasyonlarının da en önemli nedenidir(38).

### Diyabetik Nöropatinin Patogenezi

Diyabetik nöropati klinik olarak simetrik, duyuşal ve otonom nöropati şeklindedir. Sinir biyopsilerinde akson dejenerasyonu ve rejenerasyonu, demiyelinizasyon, nervorumlarda anormallikler ve ağır nöropatilerde kapillerlerde tıkanma görülür(31).

Nöropatinin oluşmasında etyopatogeneizde hiperglisemi, diyabetin süresi, ileri yaş, hipertansiyon, hiperinsülinemi vardır. Bağımsız risk faktörleri; sigara ve alkol kullanımı, uzun boylu olmak, albüminüri, artmış vücut kitle indeksi, dislipidemi ve genetik faktörlerdir. Erkeklerde, kadınlara oranla diyabete bağlı nöropati daha sıktır(171). Diyabetik nöropatili hastalar özellikle alt ekstremitte distalinde duyuşal yakınmalar ile doktora başvururlar. Genellikle yapılan nörolojik muayenede eldiven çorap tarzı duyu kusuru, hiporefleksi veya arefleksi, vibrasyon duyuşu algı eşliğinde yükselme saptanır(171). Diyabetik hastaların DM tanısı aldıkları ilk yılda polinöropati

oranı % 7 bulunurken, 25 yıllık izleme sonucu polinöropati % 60'ın üzerine çıkmaktadır. Bu orana subklinik polinöropatiler de eklendiğinde % 90'lara çıkmaktadır(171).

### **Diyabetik Nöropatilerin Sınıflandırılması**

Simetrik Polinöropatiler

a-Duyusal veya sensorimotor polinöropati

b-Simetrik proksimal alt ekstremitte motor nöropatisi

c-Otonomik nöropati

Fokal ve Multifokal nöropatiler

a-Kranial nöropati

b-Gövde ve ekstremitte mononöropatisi

c-Asimetrik alt ekstremitte motor nöropatisi

Mikst formlar

### **Simetrik Polinöropatiler**

**1a-Duyusal polinöropati:** Diyabetik olgularda en sık ortaya çıkan, sinsi başlangıçlı bir nöropati formudur. En erken duyu etkilenmesi başparmaklarda ortaya çıkar, hastalık ilerledikçe ayağı ve daha sonra bacakları etkiler. Üst ekstremiteler etkilendiklerinde aynı şekilde parmaklardan başlar, sonra eller ve önkol etkilenir, eldiven şeklinde hipoestezi olur. Bazen diz altında tam anesteziye ilerler. Daha ciddi olgularda abdomenin anterior orta hattı etkilenir, daha sonra duyu kayıp gövdeye ve laterale yayılır(31). Sıklıkla semptom olmasa bile aşıl refleksi kaybı ve vibrasyon duyusunun azaldığı saptanır. En sık semptom uyuşukluktur. Ağrı problem yaratabilir, şimşekvari ağrı da ortaya çıkabilir ve geceleri özellikle ayaklarda yanıcı pareteziler olur. Ağrı kalıcı ve epizodik olabilir. Hafif distal kas güçsüzlüğü olabilir ve bu elektromiyografik olarak denervasyon bulguları ile birlikte(31).

**1b-Proksimal Simetrik Motor Nöropati:** Kalça ve uyluğu etkileyen kuvvetsizlik ve ağrı vardır. Başlangıçta lumbal veya üst bacak ağrısı birlikte olabilir. Kuvvetsizliğin ilerlemesi haftalar ve bazen aylar alır. Patella refleksi kayıptır. Olguların yarısında tek taraflı başlangıç olur, diğer taraf yaklaşık 8 hafta sonra kuvvetsiz ve ağrılı olur. Ağrı sıklıkla 3 ay sonra azalmaya başlar, 12 ayda iyileşir(31).



**1c-Otonomik Nöropati:** Diffüz tutulum gösterir. Aşağıdan yukarıya doğru ilerler. Otonomik nöropati başladığında kalıcıdır.

### **Otonomik Nöropatinin Klinik Bulguları**

**a-** Pupiller ve Lakrimal Gland Disfonksiyonu

**b-** Kardiovasküler bozukluklar

-Kalp hızı anormallikleri

-Postural hipotansiyon

**c-** Termoregülatuar Bozukluklar

-Distal anhidrozis

-Gustatuar terleme

- Isı değişikliklerine anormal vazomotor cevaplar

**d-** Gastrointestinal Sistem Bozuklukları

-Özofajial atoni

-Gastrik ve duodenal atoni

-Safra kesesi atonisi

-Diyabetik diyare

-Kolon atonisi

-Anal sfinkter zayıflığı

**e-**Genitoüriner Bozukluklar

. Mesane atonisi

. Retrograd ejakulasyon-Empotans

. Kadın seksüel disfonksiyonu

**f-** Hipogliseminin farkına varamama

**g-** Respiratuar kontrol bozuklukları

### **Fokal ve Multifokal Nöropatiler**

**a-Kraniyal sinir lezyonları:** En sık gözlenen bozukluk izole 3. sinir lezyonlarıdır. Daha az sıklıkla 6. sinir lezyonları görülür. 4. sinir ise nadiren tek başına tutulur. 3. sinir tutulumu olduğunda sıklıkla gözün arkasında veya üstünde ciddi ve yanıcı ağrı olabilir. Diyabetik 3. sinir tutulumlarında pupillerin innervasyonu sıklıkla etkilenmez.

**b-Ekstremite ve gövde mononöropatileri:** Diyabetik nöropatide periferik sinirler izole veya kombinasyon şeklinde etkilenebilir. Fakat en sık etkilenen periferik sinirler;

ulnar, median, radial, femoral, uyluğun lateral kutanöz siniri ve peroneal sinirlerdir(31,39).

**c-Asimetrik Proksimal Alt Ekstremitte Motor Nöropatisi, Lumbosakral Radikülopleksopati:** Tipik olarak kalçada ve anterior uylukta ciddi ağrı ile başlar, ağrı bazen lomber bölgede veya perinede de olabilir. Alt ekstremitelerde proksimal kaslarda kuvvetsizlik veya adım adım progresyon şeklinde görülebilir. Ağrı en fazla geceleri şiddetlenir. Bu durum, iliopsoasları kuadrisepsleri ve addüktör kasları etkiler. Alt ekstremitede anterolateral kas grubu simultane olarak etkilenebilir. Patella refleksi azalmış ya da kaybolmuştur, fakat duyu kaybı sıklıkla belirgin değildir(31,39).

Morfolojik tetkikler her nöropatide tanı koydurucu olmayabilir. Tedavi edilebilir başka bir nöropatinin ayırt edilmesi söz konusu ise yararlı olabilir. Miyelinli sinir liflerinin bozukluğu ışık mikroskopunda morfometrik olarak değerlendirilebilir. Biyopsi ile nodal ve paranodal patolojiler, miyelinli liflerde aksonal atrofi ve miyelinsiz liflerin durumu incelenebilir.

Elektrodiagnostik incelemeler: Özellikle elektronöromyografi(ENMG) ile sinir iletimi değerlendirmeleri önemlidir. Üst ve alt ekstremitede motor ve sensoriyel sinir iletimi ölçülür. Sinir ileti hızının azalmasının diyabetik polinöropati için sensivitesi yüksek, fakat spesivitesi düşüktür(31,39).

### **2.3.2.Makrovasküler Komplikasyonlar**

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları Tip 2 DM için henüz aşikâr diyabetin ortaya çıkmadığı IGT(Bozulmuş glukoz toleransı) döneminde başlar. Bu dönemde koroner arter hastalığı(KAH) için önemli risk faktörleri olan hipertansiyon, yüksek trigliserid(TG) düzeyi, HDL-kolesterol düzeyinin düşüklüğü sık görülmekte, bu nedenlerden dolayı makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir(32).

#### **Kardiyovasküler Hastalıklar**

Diyabet, kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür. Tip 2 diyabette mortalite nedeni, başta KAH olmak üzere kardiyovasküler hastalıklardır. Diyabetik kadınlarda KAH riski yükselmekte, diyabetik olmayan erkeklere yaklaşmaktadır. Diyabetlilerde aynı zamanda trombosit adezyon ve agregasyonu artmış, fibrinoliz aktivitesi azalmış ve kan viskozitesi artmıştır. Bütün bunlar ateromalı hastalarda intravasküler tromboza ortam yaratan

faktörlerdir. Otonom nöropati gelişmiş diyabetiklerde asemptomatik KAH olacağı ve sessiz infarktüs gelişebileceği bilinmelidir(32).

### **Serebrovasküler Hastalıklar**

Diyabetli hastalarda serebrovasküler hastalıklar normal popülasyona göre daha sık gözlenir, daha ağır seyrederek ve daha yaygın lezyonlar oluştururlar. Diyabetiklerde karaciğerde fibrinojen üretimi artmıştır. Yüksek fibrinojen düzeyleri trombozun artmasına neden olabilir, plazma viskozitesini yükseltir, eritrositlerin agregasyonunu arttırarak mikrosirkülasyonu güçleştirebilir. Bazen diyabetik hastanın geçici iskemik atakları, diyabetik hipoglisemi semptomları ile karışabilir. Bu yüzden kontrollerde serebrovasküler olayların da sorgulanması gereklidir(31).

### **2.4.Periferik Arter Hastalığı**

Periferik arter hastalığı, alt ekstremiteye giden kan akımını engelleyecek düzeyde darlığa yol açan aterosklerotik plaklarla karakterize klinik duruma verilen isimdir. Periferik vasküler hastalık terimi, daha az spesifiktir çünkü periferik arter hastalığının yanında, kan damarlarını etkileyen vaskülit, vazospazm, venöz tromboz, venöz yetmezlik ve lenfatik bozuklukları da içine alır. 55 yaş ve üzeri toplumda, PAH prevalansı %9 ile %23 arasında tahmin edilmektedir(24). Kritik ekstremité iskemisi insidansı 400-450/1 milyon insan/yıl, amputasyon insidansı ise 112-250/1 milyon insan/yıl olarak tahmin edilmektedir(60). Diyabet varlığında ateroskleroz gelişimi daha hızlıdır(31,32). Bacaklardaki gangren insidansı diyabetiklerde aynı yaştaki kontrol grubundan 30 kat daha fazladır. Diyabetin neden olduğu veya hızlandırdığı PAH'nın klinikte en sık karşımıza çıkan şekli diyabetik ayakdır. Ortopedi kliniklerinde travmatik olmayan alt ekstremité amputasyonlarının %50'sinin nedeni diyabetik ayakdır(33).

Periferik dolaşımında aterosklerotik plaklar, arterlerin dallanma noktalarından sonraki proksimal kesimlerde veya bifürkasyonlarda olma eğilimindedirler. İnternal mammarian arter, radial arter gibi çok dal vermeyen arterler ateroskleroza karşı kısmen korunmuşlardır. Normal laminar akım, aterosklerozdan koruyucu mekanizmaları destekler(61). Laminar akımın bozulduğu bölgelerde ateroskleroz daha sık görülür. Vücudun üst kısmının damarlarının düz kas hücreleri nöroektoderm kökenliken, alt kısımlardaki damarların düz kas hücrelerinin kökeni ise mezodermdir. Koroner

arterlerin düz kas hücreleri ise proepikardiyal organ adı verilen bir embriyolojik oluşumdan kaynaklanırlar(63). Düz kas hücrelerinin farklı embriyolojik kökenleri olması, aynı uyaranlara karşı farklı transkripsiyonel cevaplar vermelerine neden olur, sonuçta aterosklerotik lezyonlar bazı bölgelerde diğer bölgelere göre daha sık görülür(62,64,65). Bir arterden geçen kan akımı, perfüzyon basıncı ile doğru, vasküler dirençle ters orantılıdır. Ateroskleroz, stenoza yol açarsa, arterden geçen kan miktarı azalır. Stenozun, damar çapının kesitsel alanını %50'den fazla azalttığı durumlarda, stenozun proksimali ile distali arasında istirahatte de basınç farkı oluşur. İstirahatte basınç farkına yol açmayan lezyonlar, egzersize bağlı kan akımının arttığı durumlarda basınç farkına ve semptomlara yol açabilir. Buna ek olarak, egzersiz yapan iskelet kasının artan metabolizmasına bağlı adenozin, nitrik oksit, potasyum ve hidrojen iyonu gibi lokal metabolitler, kan akımının da azalmasına bağlı olarak normalden fazla birikir. Bu metabolitlerin hepsinin vazodilatör etkileri mevcuttur. Stenoz distalindeki iskelet kasında, egzersiz sırasında daha erken anaerobik metabolizmaya geçiş ve egzersiz kesildikten sonra daha uzun süre anaerobik metabolizmanın devam ettiği gösterilmiştir. Klodikasyonu olan hastalarda, egzersiz sırasında artmış laktat salınımı ve açilkarnitin birikimi gösterilmiştir ki bu iki bulgu da inefektif oksidatif metabolizma göstergeleridir(66).

#### **2.4.1.Periferik Arter Hastalığı Risk Faktörleri**

##### **1-Yaş, Cinsiyet ve Etnik Grup**

Framingham Offspring çalışmasında PAH insidansı ve prevalansının yaşla birlikte arttığı saptanmıştır(172). Bazı çalışmalarda her iki cinsteki PAH prevalansı benzer olarak bildirilse de genellikle erkek/kadın PAH prevalansı oranı 2:1 olarak bildirilmektedir. Bu durum kısmen premenapozal dönemdeki kadınlarda östrojenin aterosklerozdan koruyucu etkisi ile açıklanabilir. Siyah ırk, PAH için bağımsız bir risk faktörüdür (odds ratio 2,8)(173)

## **2-Sigara İçiciliği**

PAH gelişiminde en önemli değiştirilebilir risk faktörü sigara içiciliğidir. Edinburgh Arter çalışmasında sigara içenlerde, sigara içmeyenlere göre intermittan kladikasyonun 4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır(174)

## **3-Diabetes Mellitus**

HbA1c'deki her bir %1 artış; PAH riskinde %26'lık bir artış anlamına gelir(173). UKPDS çalışmasında ( United Kingdom Prospective Diabetes Study), hipergliseminin ciddiyeti dışında diğer tüm nedenlerden bağımsız olarak DM süresinin de PAH riskinde artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır(175).

## **4-Hipertansiyon**

UKPDS çalışmasında ( United Kingdom Prospective Diabetes Study) sistolik kan basıncındaki her 10 mmHg artışın PAH riskinde %25'lik artışa neden olduğu bulunmuştur(176). Framingham Kalp Çalışmasında 160/95 mmHg'nin üzerindeki tansiyon değerlerinde intermittan kladikasyonun 3-4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır(176)

## **5-Hiperlipidemi**

Yapılan çalışmalarda total kolesterol seviyesinde 10mg/dL artışın PAH riskinde %5-%10 artışa neden olduğu bulunmuştur. Framingham Kalp Çalışmasında 270mg/dL'nin üzerindeki total kolesterol seviyelerinde intermittan kladikasyonun 2 kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır(177). Tip 2 DM'de ateroskleroz diyabetten önce veya diyabetin başlangıcı ile birlikte görülür(36). Diyabetik dislipideminin karakteristik özellikleri serum trigliserid düzeyi yüksekliği, yüksek yoğunluklu lipoprotein(HDL) düzeyi düşüklüğü ve düşük yoğunluklu lipoprotein(LDL) düzeyinde artıştır. Toksik triad olarak adlandırılabilir bu diyabetik lipid profili, diyabet aşık hale gelmeden çok daha önce ortaya çıkmaktadır(8, 31, 37, 38). Trigliseridten zengin çok düşük yoğunluklu lipoprotein(VLDL) artmış hepatik sekresyonu ve VLDL'nin bozulmuş klirensi, diyabetik dislipideminin patofizyolojisinde merkezi rol oynamaktadır(52,53). İnsülin rezistansı hepatik lipaz aktivitesini artırır, LDL ve HDL partiküllerindeki fosfolipidlerin hidrolizinden sorumludur ve küçük yoğun LDL oluşumu ile HDL 2 alt grubunda azalmaya neden olur(39,41,54). Oluşan küçük yoğun

LDL-kolesterol daha aterojeniktir. Çapı küçük olduğu için subendotelyal bölgeye daha kolay girebilmektedir. Küçük yoğun LDL'deki apo B(apolipoprotein B) molekülünde oluşan yapısal değişim, LDL'yi LDL reseptörlerine daha az duyarlı kılmakta ve bu şekilde LDL dolaşımında daha uzun süre kalmaktadır. Sonuçta okside olma olasılığı da artmaktadır, ayrıca LDL'nin arter duvarı proteoglikanlarına adhezyonu artmıştır(10,55,56,57). Lipoprotein(a), apoprotein(a) adlı yapışma proteini tarafından çevrelenmiş LDL globülü olup, damar duvarına bağlanarak ateroskleroza arttırma eğilimindedir(58).

### **6-Hiperhomosisteinemi**

Hiperhomosisteinemi, oksidatif stresi ve endotelyal disfonksiyonu arttırarak ateroskleroza hızlandırır.(178).

Çalışmalar, homosistein düzeyindeki artışın, erken yaşlarda başlayan ve tekrarlayıcı nitelikte olan PAH için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Ağır hiperhomosisteinemi nadir olmasına karşın hafif hiperhomosisteinemi toplumun yaklaşık % 5 ile % 7'sinde görülmektedir(40). Hafif homosisteinemili hastalar, asemptomatik olup 3. veya 4. dekatta KAH veya tekrarlayan arteriyel ve venöz tromboz ile gelirler(16).

Homosistein, homosisteine bağlı mikst disülfidler, homosistein tiolakton, serbest homosistein ve proteine bağlı homosistein olmak üzere total homosistein havuzunun % 70 ile % 80'ini kapsar. Normal toplam homosistein konsantrasyonu açlıkta 5 ile 15  $\mu\text{mol/L}$  arasında değişir(19,39,41). Kang ve arkadaşları homosisteinemiye 15 ile 30  $\mu\text{mol/L}$  arasında hafif, 30 ile 100  $\mu\text{mol/L}$  arasında orta, 100  $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde ağır olarak sınıflamıştır(42).

Kreatinin seviyesinin artmasıyla homosistein seviyesi artar ve kronik renal yetmezlikte 4 katına varan artışlar olabilir(43). Birçok araştırma, hipotiroidi ile hiperhomosisteinemi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu da hipotiroidide görülen vasküler olaylardaki artışları kısmen de olsa açıklayabilir(44). Homosistein konsantrasyonlarının birçok kanserde yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Akut lenfoblastik lösemide çok yüksek homosistein seviyeleri görülür ve kemoterapiyle dramatik bir düşüş gözlenir. Birçok ilaç ve toksin plazma homosistein konsantrasyonunu arttırır. Metotreksat metionin sentazın bir kosubstratı olan folatı azalttığından plazma homosistein konsantrasyonunda geçici bir artma meydana

gelir(45). Ayrıca fenitoin folat metabolizmasına etki ederek hafif hiperhomosisteinemiye yol açabilir. Bir fosfodiesteraz inhibitörü olan teofilin, piridoksal fosfat sentezini engelleyerek hiperhomosisteinemiye neden olabilir(46). Sigara da piridoksal fosfat sentezini engeller, bu da sigara ile ateroskleroz arasında bir ilişki daha olduğunu gösterir(47).

Hiperhomosisteinemi sonucunda trombin oluşumu kolaylaşır ve protrombotik bir ortam oluşur. Nitrik oksid sentezi de azalır(48,48,50). Homosistein hücrel glutasyon sentetaz yapımını inhibe eder, homosistein oksidasyonundan açığa çıkan reaktif oksijen türevleri serbest kalır ve lipid peroksidasyonuna neden olur(50). Homosistein ayrıca vasküler hücrelerin biyokimyasal ve biyosentetik fonksiyonlarını direkt olarak etkileyerek vasküler matriksi bozar. Homosisteinin potent bir oksidasyon ürünü olan homosistein tiolaktonun, düşük dansiteli lipoproteinlerle birleşmesi ile agregatlar oluşur ve bu agregatlar intimal makrofajlar tarafından fagosite edilerek damar duvarında önceden oluşmuş ateromatöz plaklardaki köpük hücrelere katılırlar(51). Sonuç olarak hiperhomosisteinemi endotel disfonksiyonu yaparak makrovasküler bozukluklara neden olmaktadır(51).

### **7-Diğer Nedenler**

Kronik böbrek yetmezliğinin, artmış hematokrit ve artmış CRP düzeylerinin, artmış PAH riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(179).

### **2.4.2.Periferik Arter Hastalığının Semptomları**

Periferik arter hastalığının temel belirtileri aralıklı kladikasyo ve istirahatte ekstremitte ağrısıdır. Kladiasyo, etkilenen kas grubunda, egzersizin başlamasıyla ağrı, yorgunluk hissi ve rahatsızlık olarak kendini gösterir ve istirahatle sonlanır. Egzersizle olan metabolik ihtiyaç artışının, kan akımıyla karşılanamaması sonucu olur ve biriken metabolitlerin lokal duyu reseptörlerini uyarması ile açıklanabilir. Semptomların yerleşimi, genelde stenozun distalindedir. Kladiasyonun kalçada olması, aorta veya iliak arterlerde, baldırlarda olması femoral veya popliteal arterlerde, ayak bileği veya ayakta olması ise tibial veya peroneal arterlerde stenotik lezyon olduğunu göstergesidir. Egzersizin kesilmesiyle, semptomlar dakikalar içinde ortadan kaybolur. Kan akımı, istirahatteki iskelet kasının metabolik ihtiyaçlarını karşılayamayacak

derecede ciddi aterosklerotik stenoz mevcutsa, istirahat ağrısı da görülebilir. Tipik olarak hastalar etkilenen ekstremitelerde, kronik ağrı ve paresteziden şikayetçidirler. Ağrı özellikle etkilenen ekstremitenin havaya kaldırılmasıyla artar ve aşağı sarkıtılmasıyla azalır. İskemik veya diyabetik nöropatinin eşlik ettiği hastalarda çok az ağrı olabilir veya hiç ağrı olmayabilir(67).

Periferik arter hastalığı olduğundan şüphelenilen hastalarda fizik muayenenin temel unsuru, periferik nabızların palpasyonu ve olası üfürüm için arteriyel traselerin oskültasyonudur. Kronik aortoiliak darlığı olan hastalarda, kas atrofisi izlenebilir. Kronik, düşük derecede darlığın bir başka bulgusu, darlığın distalinde tüy kaybıdır. Ayrıca, bu hastalarda ayak tırnakları kalın ve kırılıgandır ve cilt yumuşak ve parlak görünüm almıştır. Kritik ekstremitte iskemisi olan hastalarda, ciltte soğukluk, peteşiler, persistan solukluk veya siyanoz, ciltte fissürler, ülserler veya gangren izlenebilir(67).

#### 2.4.3. Periferik Arter Hastalığında Sınıflandırma

Periferik arter hastalığı olan hastaların klinik sınıflandırılması, semptomların ciddiyetine ve fizik muayene bulgularına dayanır. En eski ve en sık kullanılan sınıflandırma, Fontaine sınıflandırmasıdır(67)(Tablo1) Kronik ekstremitte iskemisinin kategorik sınıflamasını da yapmak mümkündür(67)(Tablo2)

**Tablo 2.1.** Periferik Arter Hastalığının Orijinal Fontaine Sınıflaması(67)

<b>EVRE</b>	<b>SEMPATOM</b>
<b>Evre I</b>	Aseptomatik
<b>Evre II</b>	Aralıklı Klodikasyo
<b>Evre IIa</b>	Ağrısız, 200 metreden sonra klodikasyo
<b>Evre IIb</b>	Ağrısız, 200 metreden önce klodikasyo
<b>Evre III</b>	İstirahat ve Gece Ağrısı
<b>Evre IV</b>	Nekroz ve Gangren



**Tablo 2.2.** Kronik Ekstremitte İskemisinin Kategorik Sınıflaması(67)

EVRE	SEMPTOM
<b>Evre 0</b>	Aseptomatik, Hemodinamik Olarak Normal
<b>Evre 1</b>	Hafif Klodikasyo
<b>Evre 2</b>	Orta Derecede Klodikasyo
<b>Evre 3</b>	Şiddetli Klodikasyo
<b>Evre 4</b>	İstirahatte İskemik Ağrı
<b>Evre 5</b>	Hafif Doku Kaybı: Ülser, Diffüz Ayak Ülseri ve Fokal Gangren
<b>Evre 6</b>	Majör Doku Kaybı: Transmetatarsal Seviyenin Üzerinde, Ayak Fonksiyonel Olarak Kurtarılamaz Durumda

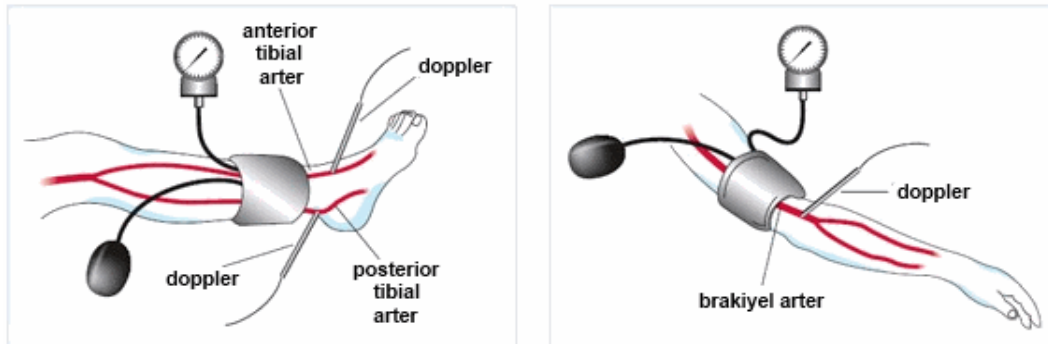
#### 2.4.4. Ayak Bileği/Brakiyal İndeksi (ABİ)

Ayak bileği/brakiyal indeksi, alt ekstremitenin aterosklerotik hastalığının tanısı için kullanılan, ucuz, basit ve güvenilir bir yöntemdir. Temel mantığı, üst ve alt ekstremitelerde ölçülen sistolik kan basınçlarının birbirlerine oranlanmasıdır. Eğitimli personel tarafından uygulandığında, alt ekstremitte arterlerindeki %50'nin üzerindeki stenozun tanısında hassasiyeti %90, özgüllüğü ise %98'dir(49,50).

ABİ ölçümü için hasta sırt üstü pozisyonda 10 dk dinlendikten sonra her 2 brakiyal arter, tibialis posterior ve dorsalis pedis arterlerinden SKB'ları ölçülür. Brakiyal arter basıncı için manşon antekubital fossanın 2,5cm yukarısına, ayak bileği basıncı için medial malleolun 5cm yukarısına yerleştirilir. Manşon şişirilmeden önce arter üzerinde doppler cihazıyla net arteriyel nabız duyulmalıdır. Daha sonra manşon, dopplerdeki arter sesi kaybolduktan sonra ilave olarak 20 mmHg daha şişirilir ve arter sesi tekrar duyulana dek yavaş yavaş indirilir. Arter sesinin tekrar alınabildiği basınç, o artere ait SKB'dır. ABİ hesaplamasında en çok kullanılan 3 yöntemden birincisinde dorsalis pedis ve tibialis posterior basınçlarından yüksek olanı brakiyal arter basınçlarından yüksek olanına bölünür. İkinci yöntemde dorsalis pedis ve tibialis posterior basınçlarından düşük olanı brakiyal arter basınçlarından yüksek olanına bölünür. Üçüncü yöntemde dorsalis pedis ve tibialis posterior basınçlarının ortalaması brakiyal arter basınçlarının ortalamasına bölünür(şekil 3)(97).

ADA'nın kriterlerine göre, DM'li hastalarda PAH, en az bir alt ekstremitede ABİ'nin 0,9'un altında olarak tanımlanmıştır(96). Yine American Collage of Cardiology ve American Heart Association klavuzlarına göre PAH tanısı için ABİ

$\leq 0,9$  kullanılır(97). Yüksek ABİ değerleri ile yüksek mortalite arasında da anlamlı bir ilişki saptanmıştır(79). Muhtemel bir açıklama yüksek ABİ değerinin diğer risk faktörlerinin yokluğunda dahi, yüksek ya da çok yüksek risk anlamına gelen jeneralize arteriyel sertliği göstermesi olabilir(107). ABİ'nin tanı kriterleri en son 2011 yılında standardize edilmiştir. Buna göre çoğu sağlıklı yetişkinin ABİ değeri 1,0'ın üzerindedir. 0,91'in altındaki değer PAH'ı, 0,4'ün altındaki değerler ciddi PAH'ı gösterir. 0,91 ve 0,99 arasındaki değerler, borderline anormal değerlerdir ve PAH'ı dışlamaz. 1,40'ın üzerindeki değerler komprese edilemeyen bacak arterlerini yansıtır ve tanısız değildir(108,109). Öte yandan The Strong Heart çalışmasında ABİ değeri  $>1,4$  olan ya da komprese edilemeyen arterleri olan hastalarda, ABİ değeri 0,9 ve 1,4 arasında olan kişilere göre daha yüksek oranda kardiyovasküler nedenlere ve başka nedenlere bağlı ölüm olduğu saptanmıştır(110). Benzer şekilde Japonya'da yapılan Ono ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ABİ değeri 1,1'in altında ya da 1,3'ün üzerinde olan hastalarda ABİ değeri 1,1 ve 1,3 arasında olan kişilerle karşılaştırıldığında daha fazla oranda kardiyovasküler riskin olduğu saptanmıştır(111). ABİ değerinin 1,40'ın üzerinde olması ayak arterlerinin sert olduğunu ve manşonun şişirilmesiyle komprese edilemediğini gösterir. Komprese edilemeyen arterler, genellikle obezlerde, uzun süreli DM hastalarında ve KRY'li hastalarda bulunur. Bacak arterleri komprese edilemediği durumlarda dahi ayak baş parmak arterleri genellikle komprese edilebilir bu nedenle ABİ'nin 1,40'ın üzerinde olduğu kişilerde ayak baş parmağı brakiyel indeks, periferik arter hastalığı tanısını atlamamak amaçlı kullanılabilir. Ayak baş parmağı brakiyel indeksi, ayak baş parmağından ölçülen SKB'nın brakiyel arterlerden ölçülen SKB'larından büyük olanına bölünmesi ile elde edilir; 0,7 ve altındaki değerler PAH için anlamlıdır(68).



**Şekil 2.2.** Ayak bileği/brakiyel indeksi ölçümü

Sağlıklı bireylerde ABİ değerleri 1.0 veya üzerindedir. Hesaplanan ABİ değeri 0.9'un altında bulunursa, PAH lehine yorumlanır(68). ABİ değeri, kladikasyonu olan hastalarda genellikle 0.5 ile 0.8 arasında, kritik ekstremite iskemisi olan hastalarda ise 0.5'in altında bulunur. ABİ değeri 0.4 veya altında olan hastaların %40'ından daha azı 6 dakikalık yürüme testini tamamlayabilir(69).

#### **2.4.5.Doppler Ultrasonografi**

Doppler ultrasonografi incelemesi, periferik arterlerin hem anatomik olarak incelenmesinde hem de mevcut arteriyel darlıkların hemodinamik önemini ortaya konmasında kullanılan önemli bir tanısal araçtır. Metod, gri skala B-mod ultrasonografik görüntüleme, pulse Doppler hız ölçümü ve Doppler değişiminin renkle kodlanmasını içerir. Gerçek zamanlı ultrasonografi tarayıcıları, 2 ile 10 megahertz(MHz) arasında değişen yüksek frekanslı ses dalgalarını yayıp toplama kapasitesine sahiptirler. Vasküler duvarların akustik özellikleri çevre dokulardan farklıdır ve bu da kolayca görüntülenmelerini sağlar. Aterosklerotik plaklar, gri skala görüntülerinde kolayca görülebilirler. Pulse Doppler sistemleri, ultrason dalgalarını belirli zamanda yollayarak, belirlenen derinlikteki bir noktadan bu dalgaların yansımalarını alabilir ve bu şekilde arter lümenindeki kanın akım hızını hesaplayabilir. Renkli Doppler modunda ise, frekans değişimi, renk skalasına yansıtılarak gri skala görüntü üzerine bindirilir. Bu şekilde, damar içindeki akım hızının gri skala ultrasonografi görüntüsüyle eş ve gerçek zamanlı görüntülenmesi sağlanabilir. Normal laminar akımın söz konusu olduğu arterlerde, en yüksek akım hızı, lümenin merkezindedir. Buna karşılık gelen renk görüntüsü, homojen ve sabit renk tonuna sahiptir. Stenotik arter segmentinde, lümenin daraldığı bölgede artmaktadır. Akım hızı arttıkça, renk görüntüsünde desaturasyon ve stenozun distalinde renk tonunda değişiklikler olur. Pik sistolik akım hızında iki kat artış, damar çapında %50 veya daha fazla, üç kat artış ise %75 veya daha fazla daralma anlamına gelmektedir. Kontrast anjiyografi altın standart olarak alınır, arteriyel darlıkların yerini belirlemede, Doppler ultrasonografinin özgüllüğü %95, hassasiyeti ise %80-90 olarak rapor edilmiştir. Magnetik rezonans, bilgisayarlı tomografi ve kontrastlı angiografi; PAH tanısında kullanılan diğer yöntemlerdir(70,71).

### 3.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalında, 2010-2013 tarihleri arasında prospektif olarak yapıldı. Çalışmaya ADA kriterlerine göre tip 2 DM tanısı konmuş 40 yaş üzeri 111 hasta alındı.

Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu'nun 29.11.2013 ve 40 sayılı kararı ile onaylandı

Hastaların cinsiyet, yaş, diyabet süresi, aldıkları medikal tedaviler ile ilgili bilgiler edinildi.

Vücut kitle indeksleri, dorsalis pedis arter nabız özellikleri, ayak bileği kol indeksleri, diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyonları(nefropati, retinopati, nöropati) kayıt edildi

Hastaların boy uzunluğu çelik şeritmetre kullanılarak hastaların ayakları çıplak ve birleşik olarak, baş arkası, sırt, kalça ve ayak topuklarının arkasının değmesi ve hazır ol durumunda durmaları sağlanarak başın üzerinden tabana kadar olan uzunluk ölçülerek alındı. Ağırlık ölçümü taşınabilen bir baskül düz bir zeminde sıfıra ayarlandıktan sonra, hastaların hafif giysili olmalarına dikkat edilerek alındı. Hastaların vücut kitle indeksi, kilo ( kg ) / boy<sup>2</sup>( metre) formülü ile hesaplandı.

Bütün hastalar DM dışında eşlik eden hastalıklar yönünden sorgulandı. KAH ve SVO hastaların anjiyografik veya diğer görüntüleme yöntemleri ile kanıtlarının olması ya da özgeçmişlerinde myokard enfarktüsü / inme hikayelerinin olması ve bunlara yönelik tedavi almaları olarak kabul edildi. Özgeçmişlerinde hipotiroidi tanısı olan ve tiroid replasman tedavisi alan hastalar hipotiroidi olarak kabul edildi. Hiperlipidemi, antihiperlipidemik ilaç kullanımı ya da LDL, trigliserid, total kolesterol düzeylerinden birisinde yükseklik olarak kabul edildi.

Tüm hastaların kullandığı ilaçlar (metformin, sülfonilüre, akarboz, glinidler (nateglinid/rapeglinid), pioglitazon, dipeptidilpeptidaz 4 inhibitörü (DPPA4 inhibitörü), bazal insülin, bolus insülin, angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ilaçlar (ACEİ), kalsiyum kanal blokerü (KKB), diüretik, beta bloker, angiotensin reseptör blokerü (ARB), alfa antagonist, statin, fenofibrat, asetil salisilik asit(ASA), klopidogrel, pregabalin, alfalipoik asit, gabapentin) sorgulandı.

Çalışmayı yapan hekim tarafından hastaların her iki taraf dorsalis pedis arter nabızları, hastalar supin pozisyondayken muayene edilerek normal, zayıf, alınamıyor olarak kaydedildi.

Tüm hastaların ayak bileği kol indeksleri aynı hekim tarafından Hadeco Bidop ES-100V3 marka doppler cihazı ile ölçüldü. Hastalar sırt üstü pozisyonda 10 dakika dinlendikten sonra her iki brakial arter, tibialis posterior ve dorsalis pedis arterlerinden sistolik kan basınçları ölçüldü. Brakial arter basıncı için manşon antekubital fossanın 2,5 cm yukarisına, ayak bileği basıncı için medial malleolun 5cm yukarisına yerleştirdi. Manşon şişirilmeden önce arter üzerinde doppler cihazıyla net arteriyel nabız duyulmasına dikkat edildi. Daha sonra manşon, dopplerdeki arter sesi kaybolduktan sonra ilave olarak 20 mmHg daha şişirildi ve arter sesi tekrar duyulana dek yavaş yavaş indirildi. Arter sesinin tekrar alınabildiği basınç, o artere ait SKB'ı olarak kabul edildi. Ayak bileği kol indeksi, iki farklı yöntem ile hesaplandı. ABİ; her iki ayak bileği seviyesinden alınan sistolik kan basınçlarından daha BÜYÜK olanının, her 2 koldan ölçülen sistolik kan basınçlarından daha büyük olanına bölünmesiyle hesaplandı ve "ABİ1" olarak tanımlandı. ABİ; her iki ayak bileği seviyesinden alınan sistolik kan basınçlarından daha DÜŞÜK olanının, her iki koldan ölçülen sistolik kan basınçlarından daha büyük olanına bölünmesiyle hesaplandı ve "ABİ2 " olarak tanımlandı.

Her bir hastanın hem sağ hem de sol ABİ değerleri hesaplandıktan sonra, daha düşük olan ABİ değeri, hastanın genel ABİ değeri olarak alındı. Daha sonra her iki yöntemle de hesaplanan ABİ değerleri, cut off değerlerine göre üç gruba ayrıldı.

**Grup 1 (G1):** 0,9 ve altı ABİ değerleri PAH lehine yorumlandı.

**Grup 2 (G2):** 0,9 ve 1,30 arası normal, diğer değerler PAH lehine yorumlandı.

**Grup3(G3):** 0,9 ve 1,40 arası normal, diğer değerler PAH lehine yorumlandı

(Tablo 3).

**Tablo 3.1.** Hastalarda PAH tanısı için kullanılan ABİ, alt ekstremitte doppler ultrason ve cut off değerlerine göre oluşturulan gruplar

	<b>PAH tanısı için ölçüm yöntemi</b>	<b>Cut off değeri</b>
<b>ABİ1G1</b>	Ayak bileğinden ölçülen SKBlarından daha <b>büyük</b> olanı/ brakiyel arter SKBlarından daha <b>büyük</b> olanı	$\leq 0,9$
<b>ABİ1G2</b>	Ayak bileğinden ölçülen SKBlarından daha <b>büyük</b> olanı/ brakiyel arter SKBlarından daha <b>büyük</b> olanı	$\leq 0,9$ ve $>1,30$
<b>ABİ1G3</b>	Ayak bileğinden ölçülen SKBlarından daha <b>büyük</b> olanı/ brakiyel arter SKBlarından daha <b>büyük</b> olanı	$\leq 0,9$ ve $>1,40$
<b>ABİ2G1</b>	Ayak bileğinden ölçülen SKBlarından daha <b>küçük</b> olanı/ brakiyel arter SKBlarından daha <b>büyük</b> olanı	$\leq 0,9$
<b>ABİ2G2</b>	Ayak bileğinden ölçülen SKBlarından daha <b>küçük</b> olanı/ brakiyel arter SKBlarından daha <b>büyük</b> olanı	$\leq 0,9$ ve $>1,30$
<b>ABİ2G3</b>	Ayak bileğinden ölçülen SKBlarından daha <b>küçük</b> olanı/ brakiyel arter SKBlarından daha <b>büyük</b> olanı	$\leq 0,9$ ve $>1,40$
<b>DOPPLER GRUBU</b>	Radyoloji bölümünde uzman radyolog tarafından yapılan alt ekstremitte doppler USG	Alt ekstremitte arterlerinin herhangi birinde en az %50 ve üzerinde anlamlı darlık olması

ABİ'nin diyabetik hastalardaki sensivite ve spesifitesini araştırmak ve diyabetik hastalardaki PAH prevalansını saptamak için tüm hastalara uzman radyolog tarafından bilateral alt ekstremitte doppler USG yapıldı. Bilateral alt ekstremitte

doppler ultrasonda, alt ekstremitte arterlerinden herhangi birinde %50'nin üzerinde darlık olması PAH için anlamlı kabul edildi.

Hastalar diyabetin mikrovasküler komplikasyonları açısından incelendi.

Diyabetik retinopati(DRP) açısından oftalmologlar tarafından funduskopik incelemeleri yapıldı. Retinası normal olanlar, non proliferatif diyabetik retinopatisi olanlar, proliferatif diyabetik retinopatisi olanlar kaydedildi. Hastalar ayrıca hipertansif retinopati(HTRP) açısından da değerlendirildi ve "HTRP var" ya da "HTRP yok" şeklinde kaydedildi.

Diyabetik nefropati(DNP) açısından hastaların kan üre azotu(BUN), kreatinin(Cr), glomerüler filtrasyon hızı(GFR), 24 saatlik idrarda protein, kreatinin, mikroalbumin değerlerine bakıldı. Hastaların 24 saatlik idrar biriktirdiği gün ve öncesinde ateşli hastalık, ketoasidoz, bakteriüri olmaması ve ağır egzersiz yapmamış olmasına dikkat edildi. 24 saatlik idrarda mikroalbumin atılımı (mg): 24 saatlik idrardaki mikroalbumin(mg)×24saatlik idrar miktarı(ml)/1000 formülü ile hesaplandı. 30mg/gün ve altındaki albuminüri düzeyi normoalbuminüri, 30-300mg/gün düzeyi mikroalbuminüri, 300mg/gün üzeri makroalbuminüri olarak değerlendirildi.  $GFR(ml/dk) = \frac{\text{İdrar kreatinini (mg/dl)} \times \text{Günlük idrar volümü (ml)}}{\text{Serum kreatinini (mg/dl)} \times 1440}$  formülü ile hesaplandı. KRY, en az 3 aydır mevcut olan kreatinin yüksekliği ya da GFR 60ml/dk'nın altında olması kabul edildi.

Diyabetik nöropati varlığının araştırılması için hastalara sempatik /parasempatik otonomik ve periferik nöropati testleri uygulandı. Parasempatik otonomik nöropatiyi saptamak için hastalara kardiyak otonom fonksiyon testlerinden 30/15 oranı testi ve derin nefes almaya kalp hızı cevabı testi uygulandı.

30/15 oranı testi için elektrokardiyografinin unipolar derivasyonları bağlanmış olan hastalar ayağa kaldırıldıktan sonraki 30. kalp atımının R-R aralığı, 15. kalp atımının R-R aralığına bölündü. 1.04 ve üzerindeki değerler normal, 1 ve altındaki değerler anormal, aradaki değerler ise sınırda olarak kabul edildi.

Derin nefes almaya kalp hızı cevabı için elektrokardiyografi eşliğinde oturur pozisyonda 1 dakika boyunca hastaların 6 kez derin nefes alıp vermeleri sırasında kalp hızı farklarının ortalamaları bulundu. 6 solunum siklusunun maksimum ve minimumları bulunup ortalamaları hesaplandı. Maksimum ortalamasından minimum ortalaması çıkarıldı ve atım/dk olarak kaydedildi. 15 ve üzerindeki değerler normal, 10 ve altındaki değerler anormal, aradaki değerler sınırda olarak kabul edildi.

Sempatik otonomik nöropatiyi saptamak için her hastada yatariken ve ayağa kalkınca kan basıncı değerleri ölçülerek postural hipotansiyon varlığı araştırıldı. Ayağa kalkınca 30mmHg ve daha fazla SKB değişimi postural hipotansiyon olarak tanımlandı.(Tablo 4)

**Tablo 3.2.** 30/15 oranı, derin nefes almaya kalp hızı cevabı, ayağa kalkınca kan basıncı cevabı testlerinin normal, sınırda ve anormal değerleri

Kardiyak Otonomik Nöropati Testleri	NORMAL	SINIRDA	ANORMAL
<b>PARASEMPATİK TESTLER</b>			
30/15 oranı	$\geq 1.04$	1.01-1.03	$\leq 1$
Derin nefes almaya kalp hızı cevabı	$\geq 15$	11-14	$\leq 10$
<b>SEMPATİK TEST</b>			
Ayağa kalkınca kan basıncı cevabı	$\leq 10$	11-29	$\geq 30$

Periferik nöropatiye yönelik olarak hastalar fizik incelemede vibrasyon testi ile değerlendirildi. Saniyede 128 titreşim yapan bir diyapozonun sapı ayak(baş parmak, malleol, patella) veya el kemikleri (distal falanksalar, radius alt ucu, olekranon) üzerine konulduğu zaman, omurilik arka kordonu sağlam ve periferik nöropatisi bulunmayan kişiler 15 – 20 saniye boyunca titreşimi hisseder. Bu test için titreştirilmiş bir diyapozon ilk önce hastanın titreşimi öğrenmesi için klavikula üzerine kondu. Daha sonra gözler kapalı iken ekstremitelerinde bir kemik üzerine konularak titreşimi algılayıp algılamadığı, algıladıysa titreşimin sonlandığı an soruldu. Böylece titreşimi algıladığı süre belirlendi. 15 saniye ve üzeri normal, 15 saniyenin altı anormal olarak kabul edildi(169,170).

Tüm hastalara elektronöromiyografi(EMG) yapıldı. EMG sonuçlarına göre hastaların sensöriyal, motor, sensorimotor nöropatiye sahip olup olmadıkları kaydedildi.

Bütün hastalara radyoloji tarafından abdominal USG yapılarak hepatosteatoz varlığı araştırıldı.



Çalışmaya dahil edilen hastalarda, en az 8 saatlik açlık sonrası sabah 08:00'de alınan venöz plazma örneğinde glukoz, insülin, lipid, homosistein düzeyleri ölçüldü. Glukoz kalorimetrik enzimatik yöntemle Roche modüler cihazı ile çalışıldı. İnsülin ise elektrokemilünesans yöntemiyle Roche E-170 cihazı ile çalışıldı. İnsülin direnci; Homeostasis Model Assessment yöntemi ile [ (Açlık plazma glukozu (mmol/L) X Açlık plazma insülini (mikroÜ/L)) / 405 ] formülü uygulanarak hesaplandı(167).

HbA1c düzeyi, yüksek performanslı sıvı kromatografisi(HPLC) yöntemi ile çalışıldı.

LDL, trigliserid, HDL kalorimetrik enzimatik yöntemle Roche modüler yöntemi ile ölçüldü.

Homosistein düzeyi ölçümü İmmulite 2000 Homosistein / SIEMENS Medikal Solutions Diagnostic / USA kiti kullanarak competitive Immunoassay yöntemi ile ölçüldü.

Toplanan veriler SPSS 15,0 programı ile değerlendirildi.

-Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler ise n, ortanca değer, 25. ve 75. yüzdellik değerler olarak ifade edildi.

-Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadıklarını belirlemek için normalite testi

-Normal dağılım gösteren niceliksel verilerin karşılaştırılmasında t testi

-Normal dağılım gösteremeyen olgularda Mann Whitney U testi

-Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi

-ABI hesaplama yöntemlerinin birbirleri ile karşılaştırılmasında kappa testi kullanıldı. Kappa değerlerinin istatistiksel anlamları tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 3.3.** Kappa değerleri ve istatistiksel anlamları(180)

KAPPA KATSAYISI	ANLAMI
$0 \leq \text{kappa} < 0.20$	Uyumluluk yoktur
$0.20 \leq \text{kappa} < 0.40$	Zayıf düzeyde uyumluluk vardır
$0.40 \leq \text{kappa} < 0.60$	Orta düzeyde uyumluluk vardır
$0.60 \leq \text{kappa} < 0.80$	Yüksek düzeyde uyumluluk vardır
$0.80 \leq \text{kappa} < 1.00$	Mükemmel düzeyde uyumluluk

İstatistik analizler sonucunda bulunan P değeri 0.01'den büyük ve 0.05'ten küçük ya da eşit ise ( $0,001 < p \leq 0,05$ ) veriler arasında anlamlı bir ilişki olduğu, P değeri

0.01'e eşit ya da daha küçük ise ( $p \leq 0,001$ ) yüksek derecede anlamlı bir ilişki olduğu kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 111 diyabetik hastanın 72'si kadın, 39'u erkekti.

Diyabete eşlik eden hastalık olarak hastaların 87'sinde HT, 27'sinde KAH, 8'inde SVO, 57'sinde hiperlipidemi, 3 tanesinde KRY ve 24'ünde hipotiroidi bulunmaktaydı.

Antidiyabetik ilaç olarak hastaların 64'ü metformin, 10'u sülfonilüre, 29'u akarboz, 1 tanesi pioglitazon, 15'i DPPA4 inhibitörü, 76'sı bazal insülin ve 58'i bolus insülin kullanıyordu.

Hipertansiyonu olan hastaların 27'si ACEİ, 40'ı kalsiyum kanal blokörü, 36'sı diüretik, 41'i beta blokör, 31'i ARB, 7'si alfa antagonist kullanıyordu.

Hiperlipidemisi olan hastaların 42'si statin, 9'u fenofibrat kullanıyordu.

Nöropatisi olan hastaların 25'i pregabalın, 3'ü alfa lipoik asit, 7'si gabapentin kullanıyordu.

Hastaların 33'ünde preproliferatif DRP, 21'inde proliferatif DRP saptanırken, 57 hastada DRP bulguları saptanmadı.

Hastaların 36 tanesinde HTRP saptanırken, 75 tanesinde HTRP bulguları saptanmadı.

68 hastada hepatosteatoz saptanırken, 43 hastada hepatosteatoz saptanmadı.

Hastaların 49 tanesinde normal EMG bulguları, 1 tanesinde sensoriyel nöropati, 44 tanesinde sensoromotor nöropati, 17 tanesinde ise karpal tünel sendromu saptandı.

**Tablo 4.1.** Çalışmadaki hastaların DM süresi, yaş, ürik asit, homosistein, fosfor, LDL, trigliserid, HDL, albuminüri, GFR, HbA1c, HOMA düzeyi özelliklerinin mean, minimum ve maksimum değerleri

	<b>ORTANCA</b>	<b>MİNİMUM</b>	<b>MAKSİMUM</b>
<b>DM süresi (yıl)</b>	14	1	40
<b>Yaş (yıl)</b>	59	40	85
<b>Ürik asit(mg/dL)</b>	5,56	1,5	13
<b>Homosistein (umol/L)</b>	14	2	31
<b>Fosfor(mg/dL)</b>	3,7	1,9	6,9
<b>LDL (mg/dL)</b>	126	51	257
<b>Trigliserid (mg/dL)</b>	195	61	1004
<b>HDL (mg/dL)</b>	42	14	93
<b>Albuminüri (mg/gün)</b>	161	2	3500
<b>GFR (ml/dl)</b>	86	14	185
<b>HbA1c (%)</b>	9,6	5,6	16,9
<b>HOMA-IR</b>	6,3	0,2	39

Uzman radyolog tarafından yapılan bilateral alt ekstremitte doppler ultrasonda alt ekstremitte arterlerinden herhangi birinde %50'nin üzerinde darlık olması PAH için anlamlı kabul edildiğinde, 40 yaş üzeri diyabetik hastalarda PAH prevalansı %19,8 olarak bulundu.

PAH tanısı için alt ekstremitte arteriyel doppler sonuçları temel alındığında, dorsalis pedis arter palpasyonunun PAH'ı saptamadaki sensitivitesi %100, spesifitesi %82, kappa değeri 0,644 saptandı.

PAH tanısı için alt ekstremitte arteriyel doppler sonuçları temel alındığında dorsalis pedis veya tibialis posterior arter SKB'larından büyük olanını brakial arter basınçlarından yüksek olanına bölerek hesaplanan birinci yöntem(AB1) ile PAH prevalansı arasında kappa değeri; 0,638 saptandı. Dorsalis pedis veya tibialis posterior arter SKB'larından küçük olanını brakial arter basınçlarından yüksek olanına bölerek

hesaplanan ikinci yöntem(ABI2) ile PAH prevalansı arasında kappa değeri 0,655 saptandı. ABI1'e göre ABI2 yönteminin PAH prevalansını saptamadaki gücünün daha fazla olduğu bulundu.

PAH'ı saptamada en spesifik olan grup ABI2G1 grubu, en sensitiv gruplar ise ABI1G2 ve ABI2G2 grupları idi. (ABI1G1 sensivite % 96, spesifite 81,4; ABI2G1 sensivite % 96, spesifite 82,6; ABI1G2 sensivite % 100, spesifite 76; ABI2G2 sensivite % 100, spesifite 77,9; ABI1G3 sensivite % 96, spesifite 79,1; ABI2G3 sensivite % 96, spesifite 80,2)(Tablo 7)

**Tablo 4.2.** Grupların PAH tanısındaki spesifite ve sensitivite

GRUPLAR	SENSİVİTE	SPESİFİTE
ABI1G1	96	81.4
ABI1G2	100**	76
ABI1G3	96	79.1
ABI2G1	96	82.6**
ABI2G2	100**	77.9
ABI3G3	96	80.2

Arteriyel doppler ultrasonda alt ekstremitte arterlerinin en az bir tanesinde %50 ve üzerinde darlık olması PAH olarak kabul edildiğinde, çalışmadaki PAH olmayan diyabetik hastaların yaş ortalaması 57, PAH saptanan diyabetik hastaların yaş ortalaması 64 bulundu. Diyabetik hastalarda PAH görülme olasılığı ile yaş arasında çok önemli bir ilişki bulundu( $p<0,001$ ).

PAH olmayan diyabetik hastaların ürik asit ortalaması 5.4, PAH saptanan diyabetik hastaların ürik asit ortalaması 5.6 bulundu. Diyabetik hastalarda ürik asit seviyesi ve PAH arasında önemli bir ilişki bulundu(  $p<0,001$ ).

PAH olmayan diyabetik hastalardaki homosistein seviyesi ortalaması 13umol/L, PAH saptanan diyabetik hastaların homosistein seviyesi ortalaması 19umol/L bulundu. Diyabetik hastalarda homosistein seviyesi ve PAH arasında önemli bir ilişki bulundu(  $p<0,001$ ).

PAH olmayan diyabetik hastaların GFR ortalaması 89 ml/dk, PAH saptanan diyabetik hastaların GFR ortalaması 74 ml/dk bulundu. Diyabetik hastalarda GFR ortalaması ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulundu( $p:0,046$ ).

Doppler ultrasonda alt ekstremite arterlerinin en az bir tanesinde %50 ve üzerinde darlık olması PAH olarak kabul edildiğinde; diyabetik hastalarda yaş, DM süresi, HOMA-IR, GFR, albuminüri, homosistein ve ürik asit düzeyleri ile PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunurken; diyabetik hastalardaki VKİ, fosfor, HDL, LDL, trigliserid, HbA1c ile PAH arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 8)

**Tablo 4.3.** Alt ekstremite arteriyel doppler ile PAH saptanan ve saptanmayan hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	<b>PAHØ (ortanca±SD)</b>	<b>PAH +( ortanca ±SD)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	57±9,2	64±9,8	<b>0,001*</b>
<b>DM süresi (yıl)</b>	12	19	<b>0,026*</b>
<b>VKI (kg/m2)</b>	32	29	0,052
<b>GFR (ml/dk)</b>	89±35	74±25	<b>0,046*</b>
<b>Albuminüri (mg/gün)</b>	26	96	<b>0,046*</b>
<b>Homosistein (umol/L)</b>	13±5,3	19±5,3	<b>p&lt;0,001*</b>
<b>fosfor(mg/dL)</b>	3,7	3,5	0,113
<b>HDL (mg/dL)</b>	41	42	0,865
<b>LDL (mg/dL)</b>	123	107	0,461
<b>TG (mg/dL)</b>	163	156	0,474
<b>HbA1c (%)</b>	9,6	8,4	0,091
<b>Ürik asit(mg/dL)</b>	5,4	5,6	<b>p&lt;0,001*</b>
<b>HOMA-IR</b>	2,1	12,8	<b>p&lt;0,001*</b>

Çalışmadaki 72 diyabetik kadın hastanın 22 tanesinde PAH saptanırken, 39 diyabetik erkek hastanın 18 tanesinde PAH saptandı. Cinsiyet ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,077).

Çalışmadaki 87 hipertansif hastanın 34 tanesinde PAH saptanırken, 24 hipertansif olmayan hastanın 6 tanesinde PAH saptandı. Hipertansiyon ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,109).

Çalışmadaki 27 koroner arter hastasının 14 tanesinde PAH saptanırken, koroner arter hastalığı olmayan 84 diyabetik hastanın 26 tanesinde PAH saptandı. Koroner arter hastalığı ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulundu( $p:0,019$ ).

Çalışmadaki daha önce serebrovasküler olay geçiren 8 hastanın 5 tanesinde PAH saptanırken, serebrovasküler hastalığı olmayan 103 diyabetik hastanın 35 tanesinde PAH saptandı. Serebrovasküler hastalık ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulundu( $p:0,014$ ).

Çalışmadaki 57 hiperlipidemi hastasının 24 tanesinde PAH, hiperlipidemisi olmayan 54 diyabetik hastanın 16 tanesinde PAH saptandı. Hiperlipidemi ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı( $p:0,226$ ).

Çalışmadaki 3 kronik böbrek yetmezlikli hastanın 1 tanesinde PAH saptanırken, 108 diyabetik ancak kronik böbrek yetmezliği olmayan hastanın 39 tanesinde PAH saptandı. Kronik böbrek yetmezliği ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı( $0,539$ ).

Çalışmadaki 24 hipotiroidili hastanın 7 tanesinde PAH saptanırken, hipotiroidisi olmayan 108 diyabetik hastanın 33 tanesinde PAH saptandı. Hipotiroidi ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı( $p>0,05$ ).

Metformin, sülfonilüre, akarboz, glinid, pioglitazon, DPPA4 inhibitörü, bazal insülin, bolus insülin, ACEİ, kalsiyum kanal blokerü, diüretik, beta bloker, ARB, alfa antagonist, statin, fenofibrat, ASA, pregabalin, alfalipoik asit, gabapentin kullanımı ile PAH arasında ilişki saptanmadı. Ancak klopidogrel kullanımı olan 8 hastadan 6 tanesinde PAH saptanırken, klopidogrel kullanmayan 103 hastadan 34 tanesinde PAH bulundu. Klopidogrel kullanımı ve PAH arasında önemli bir ilişki bulundu( $p:0,002$ ).

Nöropati ile PAH arasındaki ilişki incelediğinde vibrasyon testinin anormal olduğu 27 hastanın 15 tanesinde PAH saptanırken, vibrasyon testinin normal olduğu 84 hastanın 25 tanesinde PAH saptandı. Anormal vibrasyon testi sonucu ve PAH arasında önemli bir ilişki bulundu( $p<0,001$ ).

EMG sonucu nöropati saptanmayan 49 hastanın 19 tanesinde periferik arter hastalığı saptanırken, EMG'sinde nöropati ile uyumlu bulgusu olan 62 hastanın 21'inde PAH saptandı. EMG'deki nöropati ile uyumlu sonuçlar ile PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı( $p:0,806$ ).

Sempatik otonomik nöropati testi olan ortostatik hipotansiyon değerlendirildiğinde ortostatik hipotansiyon saptanmayan 99 hastanın 36 tanesinde

PAH saptanırken, ortostatik hipotansiyon saptanan 12 hastadan 4 tanesinde PAH saptandı. Ortostatik hipotansiyon ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(0,137).

Parasempatik otonomik nöropati testlerinden birisi olan 30/15 oranı normal olan 26 hastadan 9 tanesinde PAH saptanırken, 30/15 oranı anormal olan 85 hastadan 31 tanesinde PAH saptandı. Anormal 30/15 oranı sonucu ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,849).

Parasempatik otonomik nöropati testlerinden bir diğeri olan derin nefes almaya kalp hızı cevabı normal olan 4 hastadan 1 tanesinde PAH saptanırken, derin nefes almaya kalp hızı cevabı anormal olan 107 hastadan 39 tanesinde PAH saptandı. Anormal derin nefes almaya kalp hızı cevabı ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p>0,05).

Diyabetik retinopati saptanan 57 hastanın 18 tanesinde PAH saptanırken, göz dibinde diyabetik retinopati bulgusu olmayan 54 hastanın 22'sinde PAH saptandı. Diyabetik retinopati ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulundu(p:0,049).

Hipertansif retinopati saptanan 75 hastanın 28 tanesinde PAH saptanırken, göz dibinde hipertansif retinopati bulgusu olmayan 36 hastanın 12'sinde PAH saptandı. Hipertansif retinopati ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,768).

Abdominal USG'de hepatosteatoz saptanan 68 diyabetik hastanın 25 tanesinde PAH saptanırken, hepatosteatozu olmayan 43 diyabetik hastanın 15 tanesinde PAH saptandı. Hepatosteatoz ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,491).

Doppler ultrasonda alt ekstremitte arterlerinin en az bir tanesinde %50 ve üzerinde darlık olması PAH olarak kabul edildiğinde; diyabetik hastalarda klopidogrel kullanımı ve azalmış vibrasyon hissi ile PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunurken; diyabetik hastalardaki cinsiyet, HT, KAH, SVO, hiperlipidemi, kronik böbrek yetmezliği, hipotiroidi varlığı, metformin, sülfonilüre, akarboz, glinid, pioglitazon, DPPA4 inhibitörü, bazal – bolus insülin, ACEİ, kalsiyum kanal blokörü, diüretik, beta blokör, ARB, alfa antagonist, statin, fenofibrat, ASA, pregabalin, alfa lipoik asit, gabapentin kullanımı, ortostatik hipotansiyon, EMG'de saptanan nöropati, 30/15 oranı veya derin nefes almaya kalp hızı cevabı ile saptanan parasempatik otonomik nöropati, diyabetik retinopati, hipertansif retinopati, hepatosteatoz ile PAH arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.(Tablo 9 ve 10)



**Tablo 4.4.** Doppler grubunda PAH'ın cinsiyet, eşlik eden hastalıklar (HT, KAH, SVO, HPL, KRY, hipotiroidi), kullanılan ilaçlar (Metformin, sülfonilüre, akarboz, glinid, pioglitazon, DPPA4 inhibitörü, bazal insülin, bolus insülin, ACEİ, kalsiyum kanal blokerü, diüretik, beta bloker, ARB, alfa antagonist, statin, fenofibrat, ASA, klopidogrel, pregabalin, alfalipoik asit, gabapentin) ile ilişkisi

	PAHØ	PAH+	p değeri
Cinsiyet	60/26	12/13	0,077
Bayan/Erkek			
HT	64	23	0,109
KAH	16	11	0,019
SVO	3	5	0,014
HPL	41	16	0,226
KRY	2	1	0,539
hipotiroidi	19	5	p>0,05
hepatosteatoz	55	13	0,352
<i>MEDİKASYON</i>			
metformin	53	11	0,180
sülfonilüre	7	3	0,691
akarboz	23	6	0,986
nateglinid	5	2	0,654
DPPA4 inh	11	4	0,741
Bazal insülin	58	18	0,851
Bolus insülin	43	15	0,513
ACEİ	19	8	0,452
Kalsiyum kanal blk	30	10	0,816
diüretik	25	11	0,246
Beta bloker	30	11	0,551
ARB	21	10	0,202
Alfa antagonist	5	2	0,654
statin	32	10	0,985
fenofibrat	7	2	p>0,05
ASA	29	10	0,733
klopidogrel	2	6	<b>0,002</b>
pregabalin	19	6	p>0,05
Alfa lipoik asit	2	1	0,539
gabapentin	6	1	p>0,05

**Tablo 4.5.** Doppler grubunda PAH'ın nöropati testleri (vibrasyon testi, derin nefes almaya kalp hızı cevabı, 30/15 oranı, EMG, ortostatik hipotansiyon), retinopati (DRP ve HTRP) ile ilişkisi

	PAHØ	PAH+	p değeri
<b>NÖROPATİ TESTLERİ</b>			
Vibrasyon testi (normal/azalmış)	73/13	11/14	<b>p&lt;0,001</b>
Ortostatik hipoTA (yok/var)	79/7	20/5	0,137
EMG(normal/nöropati)	39/47	10/15	0,806
30/15 oranı (normal/nöropati)	21/65	5/20	0,849
derin nefes almaya kalp hızı cevabı (normal/nöropati)	3/83	1/24	p>0,05
<b>RETİNOPATİ</b>			
Diyabetik retinopati	37	17	<b>0,049</b>
Hipertansif retinopati	29	7	0,768
<b>NEFROPATİ</b>			
CrCl(mean değ.)mL/dk	89	79	0,083
Albuminüri (mg/gün) (ortanca değ.)	26	96	<b>0,046</b>

#### 4.1.ABİ1G1'in Değerlendirilmesi

ABİ hesaplamasında, ayak bileğinden ölçülen sistolik kan basınçlarından büyük olanının, brakiyel arter basınçlarından büyük olanına bölüdüğü birinci yöntem kullanılıp ,  $\leq 0,9$  ABİ değeri PAH olarak kabul edildiğinde (ABİ1G1); çalışmadaki PAH olmayan diyabetik hastaların yaş ortalaması 57, PAH saptanan diyabetik hastaların yaş ortalaması 62 bulundu. Diyabetik hastalarda yaş ve PAH arasında önemli bir ilişki bulundu (p:0,009).

PAH olmayan diyabetik hastaların ürik asit ortalaması 5.3, PAH saptanan diyabetik hastaların ürik asit ortalaması 5.7 bulundu. Diyabetik hastalarda ürik asit ve PAH arasında önemli bir ilişki bulundu (p<0,001).

PAH olmayan diyabetik hastalardaki homosistein seviyesi ortalaması 12 umol/L, PAH saptanan diyabetik hastaların homosistein seviyesi ortalaması 17 umol/L bulundu. Homosistein seviyesi ve PAH arasında önemli bir ilişki bulundu (p:0,001).

PAH olan ve olmayan diyabetik hastaların GFR ortalaması %84 bulundu. Diyabetik hastalarda GFR ortalaması ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,610).

ABİ hesaplamasında, ayak bileğinden ölçülen sistolik kan basınçlarından büyük olanının, brakıyel arter basınçlarından büyük olanına bölüdüğü birinci yöntem kullanılıp,  $\leq 0,9$  ABİ değeri PAH olarak kabul edildiğinde diyabetik hastalarda yaş, HOMA-IR, homosistein ve ürik asit düzeyleri ile PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunurken; diyabetik hastalardaki DM süresi, VKİ, GFR düzeyi, albuminüri, fosfor, HDL, LDL, trigliserid, HbA1c ile PAH arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.(Tablo 11)

**Tablo 4.6.** ABİ1G1 grubunda PAH'ın yaş, DM süresi, VKİ, GFR, albuminüri, homosistein, fosfor, HDL, LDL, TG, HbA1c, ürik asit ve HOMA-IR ile ilişkisi

	PAHØ (ortanca ±SD)	PAH+( ortanca ±SD)	P değeri
Yaş (yıl)	57±9	62±9	<b>0,009*</b>
DM süresi (yıl)	12±5	16±6	0,200
VKI (kg/m2)	32	29,8	0,099
GFR (ml/dk)	84	84	0,610
Albuminüri (mg/gün)	29	32	0,883
Homosistein (umol/L)	12	17	<b>0,002*</b>
fosfor(mg/dL)	3,7	3,6	0,243
HDL (mg/dL)	41	42	0,740
LDL (mg/dL)	123	115	0,543
TG (mg/dL)	160	161	0,893
HbA1c (%)	9,6	8,9	0,749
Ürik asit(mg/dL)	5,3	5,7	<b>&lt;0,001*</b>
HOMA-IR	2	9,7	<b>&lt;0,001*</b>

Çalışmadaki 72 diyabetik bayan hastanın 22 tanesinde PAH saptanırken, 39 diyabetik erkek hastanın 18 tanesinde PAH saptandı. Cinsiyet ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,154).

Çalışmadaki 87 hipertansif hastanın 34 tanesinde PAH saptanırken, 24 hipertansif olmayan hastanın 6 tanesinde PAH saptandı. Hipertansiyon ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,302).

Çalışmadaki 27 koroner arter hastasının 14 tanesinde PAH saptanırken, koroner arter hastalığı olmayan 84 diyabetik hastanın 26 tanesinde PAH saptandı. Koroner arter hastalığı ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,082).

Çalışmadaki 8 serebrovasküler hastasının 5 tanesinde PAH saptanırken, serebrovasküler hastalığı olmayan 103 diyabetik hastanın 35 tanesinde PAH saptandı. Serebrovasküler hastalık ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,134).

Çalışmadaki 57 hiperlipidemi hastasının 24 tanesinde PAH saptanırken, hiperlipidemisi olmayan 54 diyabetik hastanın 16 tanesinde PAH saptandı. Hiperlipidemi ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,242).

Çalışmadaki 3 kronik böbrek yetmezlikli hastanın 1 tanesinde PAH saptanırken, 108 diyabetik ancak kronik böbrek yetmezliği olmayan hastanın 39 tanesinde PAH saptandı. Kronik böbrek yetmezliği ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p>0,05).

Çalışmadaki 24 hipotiroidili hastanın 7 tanesinde PAH saptanırken, 108 diyabetik ancak hipotiroidisi olmayan hastanın 33 tanesinde PAH saptandı. Hipotiroidi ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,582).

Metformin, sülfonilüre, akarboz, glinid, pioglitazon, DPPA4 inhibitörü, bazal insülin, bolus insülin, ACEİ, kalsiyum kanal blokörü, diüretik, beta bloker, ARB, alfa antagonist, statin, fenofibrat, ASA, pregabalın, alfalipoik asit, gabapentin kullanımı ve PAH ile ilişki saptanmadı. Ancak klopidogrel kullanımı olan 8 hastadan 6 tanesinde PAH saptanırken, klopidogrel kullanmayan 103 hastadan 34 tanesinde PAH bulundu. Klopidogrel kullanımı ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulundu(p:0,025).

Nöropati ile PAH arasındaki ilişki incelediğinde, vibrasyon testinin anormal olduğu 27 hastanın 15 tanesinde PAH saptanırken, vibrasyon testinin normal olduğu 84 hastanın 25 tanesinde PAH saptandı. Anormal vibrasyon testi sonucu ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulundu(p:0,028).

EMG sonucu nöropati saptanmayan 49 hastanın 19 tanesinde PAH saptanırken, EMG'sinde nöropati ile uyumlu bulgusu olan 62 hastanın 21'inde PAH saptandı. EMG'deki nöropati ile uyumlu sonuçlar ile PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,737).

Ortostatik hipotansiyon saptanmayan 99 hastanın 36 tanesinde PAH saptanırken, ortostatik hipotansiyon saptanan 12 hastadan 4 tanesinde PAH saptandı. Ortostatik hipotansiyon ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı( p>0,05).

Parasempatik otonomik nöropati testlerinden birisi olan 30/15 oranı normal olan 26 hastadan 9 tanesinde PAH saptanırken, 30/15 oranı anormal olan 85 hastadan 31 tanesinde PAH saptandı. Anormal 30/15 oranı sonucu ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(  $p>0,05$ ).

Parasempatik otonomik nöropati testlerinden bir diğeri olan derin nefes almaya kalp hızı cevabı normal olan 4 hastadan 1 tanesinde PAH saptanırken, derin nefes almaya kalp hızı cevabı anormal olan 107 hastadan 39 tanesinde PAH saptandı. Anormal derin nefes almaya kalp hızı cevabı ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(  $p>0,05$ ).

Diyabetik retinopati saptanan 57 hastanın 18 tanesinde PAH saptanırken, göz dibinde diyabetik retinopati bulgusu olmayan 54 hastanın 22'sinde PAH saptandı. Diyabetik retinopati ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı( $p:0,420$ ).

Hipertansif retinopati saptanan 75 hastanın 28 tanesinde PAH saptanırken, göz dibinde hipertansif retinopati bulgusu olmayan 36 hastanın 12'sinde PAH saptandı. Hipertansif retinopati ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı( $p:0,842$ ).

Abdominal USG'de hepatosteatoz saptanan 68 diyabetik hastanın 25 tanesinde PAH saptanırken, hepatosteatozu olmayan 43 diyabetik hastanın 15 tanesinde PAH saptandı. Hepatosteatoz ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(  $p>0,05$ ).

ABI hesaplamasında, ayak bileğinden ölçülen sistolik kan basınçlarından büyük olanının, brakiyel arter basınçlarından büyük olanına bölüdüğü birinci yöntem kullanılıp ,  $\leq 0,9$  ABI değeri periferik arter hastalığı olarak kabul edildiğinde diyabetik hastalarda klopidoğrel kullanımı ve azalmış vibrasyon testi ile PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunurken; diyabetik hastalardaki cinsiyet, HT, KAH, SVO, hiperlipidemi, kronik böbrek yetmezliği, hipotiroidi varlığı, metformin, sülfonilüre, akarboz, glinid, pioglitazon, DPPA4 inhibitörü, bazal – bolus insülin, ACEİ, kalsiyum kanal blokörü, diüretik, beta blokör, ARB, alfa antagonist, statin, fenofibrat, ASA, pregabalin, alfa lipoik asit, gabapentin kullanımı, ortostatik hipotansiyon, EMG'de saptanan nöropati, 30/15 oranı ve derin nefes almaya kalp hızı cevabı ile saptanan parasempatik otonomik nöropati, diyabetik retinopati, hipertansif retinopati, hepatosteatoz ile PAH arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.(Tablo 12 ve 13)

**Tablo 4.7.** ABİ1G1 grubunda PAH'ın cinsiyet, eşlik eden hastalıklar (HT, KAH, SVO, HPL, KRY, hipotiroidi), kullanılan ilaçlar ile ilişkisi

	PAHØ	PAH+	p değeri
Cinsiyet	50/21	22/18	0,154
Bayan/Erkek			
HT	53	34	0,302
KAH	13	14	0,082
SVO	3	5	0,134
HPL	33	24	0,242
KRY	2	1	p>0,05
hipotiroidi	17	7	0,582
hepatosteatoz	43	25	0,502
<i>MEDİKASYON</i>			
metformin	43	21	0,532
sülfinilüre	5	5	0,491
akarboz	20	9	0,669
nateglinid	4	3	0,701
DPPA4 inh	10	5	p>0,05
Bazal insülin	48	28	0,962
Bolus insülin	39	19	0,579
ACEİ	15	12	0,415
Kalsiyum kanal blk	26	14	p>0,05
diüretik	21	15	0,519
Beta bloker	27	14	0,910
ARB	18	13	0,558
Alfa antagonist	5	2	p>0,05
statin	25	17	0,578
fenofibrat	7	2	0,484
ASA	24	15	0,853
klopidogrel	2	6	<b>0,025***</b>
pregabalin	14	11	0,480
Alfa lipoik asit	2	1	p>0,05
gabapentin	6	1	0,418

**Tablo 4.8.** ABİ1G1 grubunda PAH'ın nöropati testleri (vibrasyon testi, derin nefes almaya kalp hızı cevabı, 30/15 oranı, EMG, ortostatik hipotansiyon), retinopati ( DRP ve HTRP) ile ilişkisi

	PAHØ	PAH+	p değeri
<b>NÖROPATİ TESTLERİ</b>			
Vibrasyon testi (normal/azalmış)	25/15	59/12	<b>0,028***</b>
Ortostatik hipoTA (yok/var)	63/8	36/4	p>0,05
EMG(normal/nöropati)	30/41	19/21	0,737
30/15 oranı (normal/nöropati)	17/54	9/31	p>0,05
EKG hız testi (normal/nöropati)	3/68	1/39	p>0,05
<b>RETİNOPATİ</b>			
Diyabetik retinopati	32	22	0,420
Hipertansif retinopati	24	12	0,842
<b>NEFROPATİ</b>			
CrCl(mean değ.)mL/dk	84	84	0,610
Alb.üri(ortanca değ.)mg	29	32	0,883

#### 4.2.ABİ1G2'nin Değerlendirilmesi

ABİ hesaplamasında, ayak bileğinden ölçülen sistolik kan basınçlarından büyük olanının, brakıyel arter basınçlarından büyük olanına bölüdüğü birinci yöntem kullanılıp,  $\leq 0,9$  ve  $> 1,30$  ABİ değeri PAH olarak kabul edildiğinde çalışmadaki PAH olmayan diyabetik hastaların yaş ortalaması 57, PAH saptanan diyabetik hastaların yaş ortalaması 62 bulundu. Diyabetik hastalarda yaş ve PAH arasında önemli bir ilişki bulundu(p:0,010).

PAH olmayan diyabetik hastaların ürik asit ortalaması 5.05, PAH saptanan diyabetik hastaların ürik asit ortalaması 5.8 bulundu. Diyabetik hastalarda ürik asit ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,397).

Çalışmadaki PAH olmayan diyabetik hastalardaki homosistein seviyesi ortalaması 13 umol/L, PAH saptanan diyabetik hastaların homosistein seviyesi ortalaması 16 umol/L bulundu. Diyabetik hastalarda homosistein seviyesi ve PAH arasında önemli bir ilişki bulundu(p:0,009).

PAH olan ve olmayan diyabetik hastaların GFR ortalaması %86 bulundu. Diyabetik hastalarda GFR ortalaması ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,933).

ABİ hesaplamasında, ayak bileğinden ölçülen sistolik kan basınçlarından büyük olanının, brakial arter basınçlarından büyük olanına bölüdüğü birinci yöntem kullanılıp,  $\leq 0,9$  ve  $>1,30$  ABİ değerleri PAH olarak kabul edildiğinde; diyabetik hastalarda yaş, HOMA-IR, VKİ ve homosistein düzeyi ile PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunurken; diyabetik hastalardaki DM süresi, GFR düzeyi, albuminüri, fosfor, ürik asit, HDL, LDL, trigliserid, HbA1c ile PAH arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.(Tablo 14)

**Tablo 4.9.** ABİ1G2 grubunda PAH'ın yaş, DM süresi, VKİ, GFR, albuminüri, homosistein, fosfor, HDL, LDL, TG, HbA1c, ürik asit ve HOMA-IR ile ilişkisi

	PAHØ (ortanca ±SD)	PAH+ (ortanca ±SD)	P değeri
Yaş (yıl)	57	62	<b>0,010***</b>
DM süresi (yıl)	10,5	18	0,104
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	32	29,2	<b>0,014***</b>
GFR (ml/dk)	86	86	0,933
Albuminüri (mg/gün)	28	40	0,931
Homosistein (umol/L)	13	16	<b>0,009***</b>
fosfor(mg/dL)	3,8	3,5	0,065
HDL (mg/dL)	42	42	0,931
LDL (mg/dL)	123	114	0,313
TG (mg/dL)	178	157	0,785
HbA1c (%)	9,6	9,6	0,954
Ürik asit(mg/dL)	5,05	5,8	0,397
HOMA-IR	1,6	9,6	<b>&lt;0,001***</b>

Çalışmadaki PAH saptanmayan diyabetik hastaların 46'sı bayan, 20'si erkek; PAH saptanan diyabetik hastaların ise 26'sı bayan, 19'u erkektir. Cinsiyet ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,276).



Çalışmadaki 87 hipertansif hastanın 38 tanesinde PAH saptanırken, 24 hipertansif olmayan hastanın 7 tanesinde PAH saptandı. Hipertansiyon ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,295).

Çalışmadaki 27 koroner arter hastasının 14 tanesinde PAH saptanırken, koroner arter hastalığı olmayan 84 diyabetik hastanın 31 tanesinde PAH saptandı. Koroner arter hastalığı ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,250).

Çalışmadaki serebrovasküler hastalığı olan 8 hastanın 5 tanesinde PAH saptanırken, serebrovasküler hastalığı olmayan 103 diyabetik hastanın 40 tanesinde PAH saptandı. Serebrovasküler hastalık ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,266).

Çalışmadaki 57 hiperlipidemi hastasının 26 tanesinde PAH saptanırken, hiperlipidemisi olmayan 54 diyabetik hastanın 19 tanesinde PAH saptandı. Hiperlipidemi ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,355).

Çalışmadaki 3 kronik böbrek yetmezlikli hastanın 1 tanesinde PAH saptanırken, 108 diyabetik ancak kronik böbrek yetmezliği olmayan hastanın 44 tanesinde PAH saptandı. Kronik böbrek yetmezliği ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p>0,05).

Çalışmadaki 24 hipotiroidili hastanın 8 tanesinde PAH saptanırken, 108 diyabetik ancak hipotiroidisi olmayan hastanın 37 tanesinde PAH saptandı. Hipotiroidi ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,564).

Metformin, sülfonilüre, akarboz, glinid, pioglitazon, DPPA4 inhibitörü, bazal insülin, bolus insülin, ACEİ, kalsiyum kanal blokörü, diüretik, beta bloker, ARB, alfa antagonist, statin, fenofibrat, ASA, klopidogrel, pregabalın, alfalipoik asit, gabapentin kullanımı ve PAH ile ilişki saptanmadı.

Nöropati ile PAH arasındaki ilişki incelediğinde; vibrasyon testinin anormal olduğu 27 hastanın 18 tanesinde PAH saptanırken, vibrasyon testinin normal olduğu 84 hastanın 27 tanesinde PAH saptandı. Anormal vibrasyon testi sonucu ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulundu(p:0,003).

EMG sonucu nöropati saptanmayan 49 hastanın 22 tanesinde PAH saptanırken, EMG'sinde nöropati ile uyumlu bulgusu olan 62 hastanın 23'ünde PAH saptandı. EMG'deki nöropati ile uyumlu sonuçlar ile PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,524).

Sempatik otonomik nöropati testlerinden ortostatik hipotansiyon saptanmayan 99 hastanın 40 tanesinde PAH saptanırken, ortostatik hipotansiyon saptanan 12 hastadan 5 tanesinde PAH saptandı. Ortostatik hipotansiyon ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Parasempatik otonomik nöropati testlerinden birisi olan 30/15 oranı normal olan 26 hastadan 10 tanesinde PAH saptanırken, 30/15 oranı anormal olan 85 hastadan 35 tanesinde PAH saptandı. Anormal 30/15 oranı sonucu ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p:0,985$ ).

Parasempatik otonomik nöropati testlerinden bir diğeri olan derin nefes almaya kalp hızı cevabı normal olan 4 hastadan 1 tanesinde PAH saptanırken, derin nefes almaya kalp hızı cevabı anormal olan 107 hastadan 44 tanesinde PAH saptandı. Anormal derin nefes almaya kalp hızı cevabı ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p:0,645$ ).

Diyabetik retinopati saptanan 57 hastanın 20 tanesinde PAH saptanırken, göz dibinde diyabetik retinopati bulgusu olmayan 54 hastanın 25'inde PAH saptandı. Diyabetik retinopati ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p:0,313$ ).

Hipertansif retinopati saptanan 75 hastanın 33 tanesinde PAH saptanırken, göz dibinde hipertansif retinopati bulgusu olmayan 36 hastanın 12'sinde PAH saptandı. Hipertansif retinopati ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p:0,387$ ).

Abdominal USG'de hepatosteatoz saptanan 68 diyabetik hastanın 26 tanesinde PAH saptanırken, hepatosteatozu olmayan 43 diyabetik hastanın 19 tanesinde PAH saptandı. Hepatosteatoz ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p:0,672$ ).

ABİ hesaplamasında, ayak bileğinden ölçülen sistolik kan basınçlarından büyük olanının, brakiyel arter basınçlarından büyük olanına bölüdüğü birinci yöntem kullanılıp,  $\leq 0,9$  ve  $>1,30$  ABİ değeri PAH olarak kabul edildiğinde diyabetik hastalarda azalmış vibrasyon testi ile PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunurken; diyabetik hastalardaki cinsiyet, HT, KAH, SVO, hiperlipidemi, kronik böbrek yetmezliği, hipotiroidi varlığı, metformin, sülfonilüre, akarboz, glinid, pioglitazon, DPPA4 inhibitörü, bazal – bolus insülin, ACEİ, kalsiyum kanal blokörü, diüretik, beta blokör, ARB, alfa antagonist, statin, fenofibrat, ASA, klopidogrel, pregabalın, alfa lipoik asit, gabapentin kullanımı, ortostatik hipotansiyon, EMG'de saptanan nöropati, 30/15 oranı ve derin nefes almaya kalp hızı cevabı ile saptanan parasempatik

otonomik nöropati, diyabetik retinopati, hipertansif retinopati, hepatosteatoz ile PAH arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.(Tablo 15 ve 16)

**Tablo 4.10.** ABIIG2 grubunda PAH'ın cinsiyet, eşlik eden hastalıklar (HT, KAH, SVO, HPL, KRY, hipotiroidi), kullanılan ilaçlar ile ilişkisi

	PAH0	PAH+	p değeri
Cinsiyet	46/20	26/19	0,276
Bayan/Erkek			
<i>EŞLİK EDEN HASTALIK</i>			
HT	49	38	0,295
KAH	13	14	0,250
SVO	3	5	0,266
HPL	31	26	0,355
KRY	2	1	p>0,05
hipotiroidi	16	8	0,564
hepatosteatoz	42	26	0,557
<i>MEDİKASYON</i>			
metformin	40	24	0,572
sülfonilüre	5	5	0,523
akarboz	18	11	0,910
nateglinid	4	3	p>0,05
DPPA4 inh	10	5	0,742
Bazal insülin	46	30	0,897
Bolus insülin	37	21	0,436
ACEİ	14	13	0,484
Kalsiyum kanal blk	24	16	p>0,05
diüretik	19	17	0,431
Beta bloker	26	15	0,653
ARB	16	15	0,405
Alfa antagonist	4	3	p>0,05
statin	23	19	0,557
fenofibrat	6	3	0,736
ASA	23	16	p>0,05
klopidogrel	2	6	0,060
pregabalin	14	11	0,866
Alfa lipoik asit	2	1	p>0,05
gabapentin	5	2	0,699

**Tablo 4.11.** ABI1G2 grubunda PAH'ın nöropati testleri (vibrasyon testi, derin nefes almaya kalp hızı cevabı , 30/15 oranı, EMG, ortostatik hipotansiyon), retinopati ( DRP ve HTRP) ile ilişkisi

	PAHØ	PAH+	p değeri
<b>NÖROPATİ TESTLERİ</b>			
Vibrasyon testi (normal/azalmış)	57/9	27/18	<b>0,003***</b>
Ortostatik hipoTA (yok/var)	59/7	40/5	p>0,05
EMG(normal/nöropati)	27/39	22/23	0,524
30/15 oranı (normal/nöropati)	16/50	10/35	0,985
Derin nefes almaya kalphızcevabı (normal/nöropati)	3/63	1/44	0,645
<b>RETİNOPATİ</b>			
Diyabetik retinopati	29	25	0,313
Hipertansif retinopati	24	12	0,387
<b>NEFROPATİ</b>			
CrCl(mean değ.)mL/dk	86	86	0,933
Alb.üri(ortanca değ.)mg	28	40	0,931

#### 4.3.ABİ1G3'ün Değerlendirilmesi

ABİ hesaplamasında, ayak bileğinden ölçülen sistolik kan basınçlarından büyük olanının, brakiyel arter basınçlarından büyük olanına bölüdüğü birinci yöntem kullanılıp,  $\leq 0,9$  ve  $>1,40$  ABİ değeri PAH olarak kabul edildiğinde; çalışmadaki PAH olmayan diyabetik hastaların yaş ortalaması 57, PAH saptanan diyabetik hastaların yaş ortalaması 62 bulundu. Diyabetik hastalarda yaş ve PAH arasında önemli bir ilişki bulundu(p:0,006).

PAH olmayan diyabetik hastaların ürik asit ortalaması 5.05, PAH saptanan diyabetik hastaların ürik asit ortalaması 5.8 bulundu. Diyabetik hastalarda ürik asit ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,240).

Çalışmadaki PAH olmayan diyabetik hastalardaki homosistein seviyesi ortalaması 13 umol/L, PAH saptanan diyabetik hastaların homosistein seviyesi ortalaması 16 umol/L bulundu. Diyabetik hastalarda homosistein seviyesi ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulundu(p:0,005).

PAH olan ve olmayan diyabetik hastaların GFR ortalaması %86 bulundu. Diyabetik hastalarda GFR ortalaması ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,521).

ABİ hesaplamasında, ayak bileğinden ölçülen sistolik kan basınçlarından büyük olanının, brakial arter basınçlarından büyük olanına bölüdüğü birinci yöntem kullanılıp,  $\leq 0,9$  ve  $>1,40$  ABİ değerleri PAH olarak kabul edildiğinde diyabetik hastalarda yaş, HOMA-IR ve homosistein düzeyi ile PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunurken; diyabetik hastalardaki DM süresi, VKİ, GFR düzeyi, albuminüri, fosfor, ürik asit, HDL, LDL, trigliserid, HbA1c ile PAH arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.(Tablo 17)

**Tablo 4.12.** ABİ1G3 grubunda PAH'ın yaş, DM süresi, VKİ, GFR, albuminüri, homosistein, fosfor, HDL, LDL, TG, HbA1c, ürik asit ve HOMA-IR ile ilişkisi

	PAHØ (ortanca ±SD)	PAH+ (ortanca ±SD)	P değeri
Yaş (yıl)	57±9	62±9	<b>0,006***</b>
DM süresi (yıl)	11	17,5	0,136
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	32	30,7	0,072
GFR (ml/dk)	94	84	0,521
Albuminüri (mg/gün)	29	25	0,711
Homosistein (umol/L)	13±5	16±6	<b>0,005***</b>
fosfor(mg/dL)	3,8±0,7	3,5±0,7	0,131
HDL (mg/dL)	42±12	43±10	0,733
LDL (mg/dL)	123	115	0,496
TG (mg/dL)	178	161	0,872
HbA1c (%)	9,7±2,5	9,5±2,1	0,607
Ürik asit(mg/dL)	1,8	9,2	0,240
HOMA-IR	1,8	9,25	<b>&lt;0,001*</b>

Çalışmadaki PAH saptanmayan diyabetik hastaların 46'sı bayan, 20'si erkek; PAH saptanan diyabetik hastaların ise 26'sı bayan 19'u erkektir. Cinsiyet ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,261).

Çalışmadaki 87 hipertansif hastanın 38 tanesinde PAH saptanırken, 24 hipertansif olmayan hastanın 7 tanesinde PAH saptandı. Hipertansiyon ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,220).

Çalışmadaki 27 koroner arter hastasının 14 tanesinde PAH saptanırken, koroner arter hastalığı olmayan 84 diyabetik hastanın 31 tanesinde PAH saptandı. Koroner arter hastalığı ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,134).

Çalışmadaki serebrovasküler hastalığı olan 8 hastanın 5 tanesinde PAH saptanırken, serebrovasküler hastalığı olmayan 103 diyabetik hastanın 40 tanesinde PAH saptandı. Serebrovasküler hastalık ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,152).

Çalışmadaki 57 hiperlipidemi hastasının 26 tanesinde PAH saptanırken, hiperlipidemisi olmayan 54 diyabetik hastanın 19 tanesinde PAH saptandı. Hiperlipidemi ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,251).

Çalışmadaki 3 kronik böbrek yetmezlikli hastanın 1 tanesinde PAH saptanırken, 108 diyabetik ancak kronik böbrek yetmezliği olmayan hastanın 44 tanesinde PAH saptandı. Kronik böbrek yetmezliği ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p>0,05).

Çalışmadaki 24 hipotiroidili hastanın 8 tanesinde PAH saptanırken, 108 diyabetik ancak hipotiroidisi olmayan hastanın 37 tanesinde PAH saptandı. Hipotiroidi ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,452).

Metformin, sülfonilüre, akarboz, glinid, pioglitazon, DPPA4 inhibitörü, bazal insülin, bolus insülin, ACEİ, kalsiyum kanal blokerü, diüretik, beta bloker, ARB, alfa antagonist, statin, fenofibrat, ASA, klopidogrel, pregabalın, alfalipoik asit, gabapentin kullanımı ve PAH ile ilişki saptanmadı.

Nöropati ile PAH arasındaki ilişki incelediğinde vibrasyon testinin anormal olduğu 27 hastanın 18 tanesinde PAH saptanırken, vibrasyon testinin normal olduğu 84 hastanın 27 tanesinde PAH saptandı. Anormal vibrasyon testi sonucu ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulundu(p:0,008).

EMG sonucu nöropati saptanmayan 49 hastanın 22 tanesinde PAH saptanırken, EMG'sinde nöropati ile uyumlu bulgusu olan 62 hastanın 23'ünde PAH saptandı. EMG'deki nöropati ile uyumlu sonuçlar ile PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,705).

Ortostatik hipotansiyon saptanmayan 99 hastanın 40 tanesinde PAH saptanırken, ortostatik hipotansiyon saptanan 12 hastadan 5 tanesinde PAH saptandı. Ortostatik hipotansiyon ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı( p>0,05).

Parasempatik otonomik nöropati testlerinden birisi olan 30/15 oranı normal olan 26 hastadan 10 tanesinde PAH saptanırken, 30/15 oranı anormal olan 85 hastadan 35 tanesinde PAH saptandı. Anormal 30/15 oranı sonucu ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,876).

Parasempatik otonomik nöropati testlerinden bir diğeri olan derin nefes almaya kalp hızı cevabı normal olan 4 hastadan 1 tanesinde PAH saptanırken, derin nefes almaya kalp hızı cevabı anormal olan 107 hastadan 44 tanesinde PAH saptandı. Anormal derin nefes almaya kalp hızı cevabı sonucu ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p>0,05).

Diyabetik retinopati saptanan 57 hastanın 20 tanesinde PAH saptanırken, göz dibinde diyabetik retinopati bulgusu olmayan 54 hastanın 25'inde PAH saptandı. Diyabetik retinopati ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,418).

Hipertansif retinopati saptanan 75 hastanın 33 tanesinde PAH saptanırken, göz dibinde hipertansif retinopati bulgusu olmayan 36 hastanın 12'sinde PAH saptandı. Hipertansif retinopati ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,639).

Abdominal USG'de hepatosteatoz saptanan 68 diyabetik hastanın 26 tanesinde PAH saptanırken, hepatosteatozu olmayan 43 diyabetik hastanın 19 tanesinde PAH saptandı. Hepatosteatoz ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,926).

ABİ hesaplamasında, ayak bileğinden ölçülen sistolik kan basınçlarından büyük olanının, brakiyel arter basınçlarından büyük olanına bölündüğü birinci yöntem kullanılıp,  $\leq 0,9$  ve  $> 1,40$  ABİ değeri PAH olarak kabul edildiğinde diyabetik hastalarda azalmış vibrasyon testi ile PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunurken; diyabetik hastalardaki cinsiyet, HT, KAH, SVO, hiperlipidemi, kronik böbrek yetmezliği, hipotiroidi varlığı, metformin, sülfonilüre, akarboz, glinid, pioglitazon, DPPA4 inhibitörü, bazal – bolus insülin, ACEİ, kalsiyum kanal blokörü, diüretik, beta blokör, ARB, alfa antagonist, statin, fenofibrat, ASA, klopidogrel, pregabalin, alfa lipoik asit, gabapentin kullanımı, ortostatik hipotansiyon, EMG'de saptanan nöropati, 30/15 oranı veya derin nefes almaya kalp hızı cevabı ile saptanan parasempatik otonomik nöropati, diyabetik retinopati, hipertansif retinopati, hepatosteatoz ile PAH arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.(Tablo 18 ve 19)

**Tablo 4.13.** AB1G3 grubunda PAH'ın cinsiyet, eşlik eden hastalıklar (HT, KAH, SVO, HPL, KRY, hipotiroidi), kullanılan ilaçlar ile ilişkisi

	PAHØ	PAH+	p değeri
Cinsiyet	48/21	24/18	0,261
Bayan/Erkek			
HT	51	36	0,220
KAH	13	14	0,134
SVO	3	5	0,152
HPL	32	25	0,251
KRY	2	1	>0,05
hipotiroidi	17	7	0,452
hepatosteatoz	43	25	0,842
<i>MEDİKASYON</i>			
metformin	43	21	0,282
sülfonilüre	5	5	0,499
akarboz	19	10	0,833
nateglinid	4	3	>0,05
DPPA4 inh	10	5	0,920
Bazal insülin	48	28	0,914
Bolus insülin	38	20	0,571
ACEİ	14	13	0,298
Kalsiyum kanal blk	25	15	>0,05
diüretik	20	16	0,432
Beta bloker	27	14	0,681
ARB	17	14	0,440
Alfa antagonist	4	3	>0,05
statin	23	19	0,293
fenofibrat	7	2	0,479
ASA	23	16	0,761
klopidogrel	2	6	0,051
pregabalin	14	11	0,626
Alfa lipoik asit	2	1	>0,05
gabapentin	6	1	0,250



**Tablo 4.14.** ABİ1G3 grubunda PAH'ın nöropati testleri (vibrasyon testi, derin nefes almaya kalp hızı cevabı, 30/15 oranı, EMG, ortostatik hipotansiyon), retinopati ( DRP ve HTRP) ile ilişkisi

	PAHØ	PAH+	p değeri
<b>NÖROPATİ TESTLERİ</b>			
Vibrasyon testi (normal/azalmış)	58/11	26/16	<b>0,008***</b>
Ortostatik hipoTA (yok/var)	61/8	38/4	>0,05
EMG(normal/nöropati)	29/40	20/22	0,705
30/15 oranı (normal/nöropati)	17/52	9/33	0,876
derin nefes almaya kalphızıcevabı (normal/nöropati)	3/66	1/41	>0,05
<b>RETİNOPATİ</b>			
Diyabetik retinopati	31	23	0,418
Hipertansif retinopati	24	12	0,639
<b>NEFROPATİ</b>			
CrCl(mean değ.)mL/dk	84	84	0,521
Alb.üri(ortanca değ.)mg	25	29	0,711

#### 4.4.ABİ2G1'in Değerlendirilmesi

ABİ hesaplamasında, ayak bileğinden ölçülen sistolik kan basınçlarından küçük olanının, brakiyel arter basınçlarından büyük olanına bölüldüğü ikinci yöntem kullanılıp,  $\leq 0,9$  ABİ değeri PAH olarak kabul edildiğinde; çalışmadaki PAH olmayan diyabetik hastaların yaş ortalaması 57, PAH saptanan diyabetik hastaların yaş ortalaması 62 bulundu. Diyabetik hastalarda yaş ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulundu( $p:0,007$ ).

PAH olmayan diyabetik hastaların ürik asit ortalaması 5.05, PAH saptanan diyabetik hastaların ürik asit ortalaması 6,05 bulundu. Diyabetik hastalarda ürik asit ve PAH arasında önemli bir ilişki bulundu( $p < 0,001$ ).

Çalışmadaki PAH olmayan diyabetik hastalardaki homosistein seviyesi ortalaması 12  $\mu\text{mol/L}$ , PAH saptanan diyabetik hastaların homosistein seviyesi

ortalaması 17 umol/L bulundu. Diyabetik hastalarda homosistein seviyesi ve PAH arasında önemli bir ilişki bulundu(p:0,001).

PAH olmayan diyabetik hastaların GFR ortalaması %87, PAH saptanan diyabetik hastaların GFR ortalaması %84 bulundu. Diyabetik hastalarda GFR ortalaması ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,704).

ABİ hesaplamasında, ayak bileğinden ölçülen sistolik kan basınçlarından küçük olanının, brakıyel arter basınçlarından büyük olanına bölüdüğü ikinci yöntem kullanılıp,  $\leq 0,9$  ABİ değeri PAH olarak kabul edildiğinde diyabetik hastalarda yaş, HOMA-IR, homosistein ve ürik asit düzeyleri ile PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunurken; diyabetik hastalardaki DM süresi, VKİ, GFR düzeyi, albuminüri, fosfor, HDL, LDL, trigliserid, HbA1c ile PAH arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. (Tablo 20)

**Tablo 4.15.** ABI2G1 grubunda PAH'ın yaş, DM süresi, VKI, GFR, albuminüri, homosistein, fosfor, HDL, LDL, TG, HbA1c, ürik asit ve HOMA-IR ile ilişkisi

	PAHØ (ortanca ±SD)	PAH+ (ortanca ±SD)	P değeri
Yaş (yıl)	57±9	62±9	<b>0,007***</b>
DM süresi (yıl)	13	19	0,172
VKI (kg/m2)	31,8	29,8	0,097
GFR (ml/dk)	87±33	84±35	0,704
Albuminüri (mg/gün)	38	44	0,718
Homosistein (umol/L)	12±5	17±6	<b>0,001***</b>
fosfor(mg/dL)	3,7±0,7	3,5±0,7	0,167
HDL (mg/dL)	42±12	42±10	0,908
LDL (mg/dL)	128±44	122±46	0,464
TG (mg/dL)	171	168	0,872
HbA1c (%)	9,7±2,6	9,3±1,9	0,408
Ürik asit(mg/dL)	5,05	6,05	<b>&lt;0,001***</b>
HOMA-IR	1,8	9,9	<b>&lt;0,001***</b>

Çalışmadaki 72 diyabetik bayan hastanın 22 tanesinde PAH saptanırken, 39 diyabetik erkek hastanın 18 tanesinde PAH saptandı. Cinsiyet ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,114).

Çalışmadaki 87 hipertansif hastanın 34 tanesinde PAH saptanırken, 24 hipertansif olmayan hastanın 6 tanesinde PAH saptandı. Hipertansiyon ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,351).

Çalışmadaki 27 koroner arter hastasının 14 tanesinde PAH saptanırken, koroner arter hastalığı olmayan 84 diyabetik hastanın 26 tanesinde PAH saptandı. Koroner arter hastalığı ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,063).

Çalışmadaki 8 serebrovasküler hastasının 5 tanesinde PAH saptanırken, serebrovasküler hastalığı olmayan 103 diyabetik hastanın 35 tanesinde PAH saptandı. Serebrovasküler hastalık ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,126).

Çalışmadaki 57 hiperlipidemi hastasının 24 tanesinde PAH saptanırken, hiperlipidemisi olmayan 54 diyabetik hastanın 16 tanesinde PAH saptandı. Hiperlipidemi ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,167).

Çalışmadaki 3 kronik böbrek yetmezlikli hastanın 1 tanesinde PAH saptanırken, 108 diyabetik ancak kronik böbrek yetmezliği olmayan hastanın 39 tanesinde PAH saptandı. Kronik böbrek yetmezliği ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p>0,05).

Çalışmadaki 24 hipotiroidili hastanın 7 tanesinde PAH saptanırken, 108 diyabetik ancak hipotiroidisi olmayan hastanın 33 tanesinde PAH saptandı. Hipotiroidi ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,652).

Metformin, sülfonilüre, akarboz, glinid, pioglitazon, DPPA4 inhibitörü, bazal insülin, bolus insülin, ACEİ, kalsiyum kanal blokörü, diüretik, beta bloker, ARB, alfa antagonist, statin, fenofibrat, ASA, pregabalin, alfalipoik asit, gabapentin kullanımı ile PAH arasında ilişki saptanmadı. Ancak klopidogrel kullanımı olan 8 hastadan 6 tanesinde PAH saptanırken, klopidogrel kullanmayan 103 hastadan 34 tanesinde PAH bulundu. Klopidogrel kullanımı ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulundu(p:0,022).

Nöropati ile PAH arasındaki ilişki incelediğinde vibrasyon testinin anormal olduğu 27 hastanın 15 tanesinde PAH saptanırken, vibrasyon testinin normal olduğu 84 hastanın 25 tanesinde PAH saptandı. Anormal vibrasyon testi sonucu ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulundu(p:0,020).

EMG sonucu nöropati saptanmayan 49 hastanın 19 tanesinde PAH saptanırken, EMG'sinde nöropati ile uyumlu bulgusu olan 62 hastanın 21'inde PAH saptandı. EMG'deki nöropati ile uyumlu sonuçlar ile PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,607).

Ortostatik hipotansiyon saptanmayan 99 hastanın 36 tanesinde PAH saptanırken, ortostatik hipotansiyon saptanan 12 hastadan 4 tanesinde PAH saptandı. Ortostatik hipotansiyon ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p>0,05).

Parasempatik otonomik nöropati testlerinden birisi olan 30/15 oranı normal olan 26 hastadan 9 tanesinde PAH saptanırken, 30/15 oranı anormal olan 85 hastadan 31 tanesinde PAH saptandı. Anormal 30/15 oranı sonucu ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p>0,05).

Parasempatik otonomik nöropati testlerinden bir diğeri olan derin nefes almaya kalp hızı cevabı normal olan 4 hastadan 1 tanesinde PAH saptanırken, derin nefes almaya kalp hızı cevabı anormal olan 107 hastadan 39 tanesinde PAH saptandı. Anormal derin nefes almaya kalp hızı cevabı ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p>0,05).

Diyabetik retinopati saptanan 57 hastanın 18 tanesinde PAH saptanırken, göz dibinde diyabetik retinopati bulgusu olmayan 54 hastanın 22'sinde PAH saptandı. Diyabetik retinopati ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,315).

Hipertansif retinopati saptanan 75 hastanın 28 tanesinde PAH saptanırken, göz dibinde hipertansif retinopati bulgusu olmayan 36 hastanın 12'sinde PAH saptandı. Hipertansif retinopati ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,626).

Abdominal USG'de hepatosteatoz saptanan 68 diyabetik hastanın 25 tanesinde PAH saptanırken, hepatosteatozu olmayan 43 diyabetik hastanın 15 tanesinde PAH saptandı. Hepatosteatoz ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p>0,05).

ABI hesaplamasında, ayak bileğinden ölçülen sistolik kan basınçlarından küçük olanının, brakiyel arter basınçlarından büyük olanına bölüdüğü ikinci yöntem kullanılıp,  $\leq 0,9$  ABI değeri PAH olarak kabul edildiğinde diyabetik hastalarda klopidoğrel kullanımı ve azalmış vibrasyon testi ile PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunurken; diyabetik hastalardaki cinsiyet, HT, KAH, SVO, hiperlipidemi, kronik böbrek yetmezliği, hipotiroidi varlığı, metformin, sülfonilüre, akarboz, glinid, pioglitazon, DPPA4 inhibitörü, bazal – bolus insülin, ACEİ, kalsiyum kanal blokörü, diüretik, beta blokör, ARB, alfa antagonist, statin, fenofibrat ASA, pregabalın, alfa

lipoik asit, gabapentin kullanımı, ortostatik hipotansiyon, EMG’de saptanan nöropati, 30/15 oranı ve derin nefes almaya kalp hızı cevabı ile saptanan parasempatik otonomik nöropati, diyabetik retinopati, hipertansif retinopati, hepatosteatoz ile PAH arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı.(Tablo 21-22)

**Tablo 4.16.** ABİ2G1 grubunda PAH’ın cinsiyet, eşlik eden hastalıklar (HT, KAH, SVO, HPL, KRY, hipotiroidi), kullanılan ilaçlar ile ilişkisi

	PAH0	PAH+	p değeri
Cinsiyet	47/20	25/19	0,114
Bayan/Erkek			
HT	50	37	0,351
KAH	13	14	0,063
SVO	3	5	0,126
HPL	31	26	0,167
KRY	2	1	p>0,05
hipotiroidi	16	8	0,652
hepatosteatoz	44	24	1,00
<i>MEDİKASYON</i>			
metformin	40	24	0,691
sülfinilüre	5	5	0,317
akarboz	18	11	0,755
nateglinid	4	3	0,695
DPPA4 inh	10	5	p>0,05
Bazal insülin	47	29	p>0,05
Bolus insülin	38	20	0,455
ACEİ	15	12	0,639
Kalsiyum kanal blk	24	16	p>0,05
diüretik	19	17	0,432
Beta bloker	26	15	p>0,05
ARB	16	15	0,476
Alfa antagonist	4	3	p>0,05
statin	23	19	0,475
fenofibrat	6	3	0,490
ASA	23	16	0,740
klopidogrel	2	6	<b>0,022***</b>
pregabalin	14	11	0,414
Alfa lipoik asit	2	1	p>0,05
gabapentin	5	2	0,418

**Tablo 4.17.** ABI2G1 grubunda PAH'ın nöropati testleri (vibrasyon testi, derin nefes almaya kalp hızı cevabı, 30/15 oranı, EMG, ortostatik hipotansiyon), retinopati ( DRP ve HTRP) ile ilişkisi

	PAHØ	PAH+	p değeri
<b>NÖROPATİ TESTLERİ</b>			
Vibrasyon testi (normal/azalmış)	59/9	26/18	<b>0,020***</b>
Ortostatik hipoTA (yok/var)	60/7	39/5	p>0,05
EMG(normal/nöropati)	27/40	22/22	0,607
30/15 oranı (normal/nöropati)	17/50	9/35	0,766
EKG hız testi (normal/nöropati)	3/64	1/43	p>0,05
<b>RETİNOPATİ</b>			
Diyabetik retinopati	29	25	0,315
Hipertansif retinopati	25	11	0,626
<b>NEFROPATİ</b>			
CrCl(mean değ.)mL/dk	87	84	0,704
Alb.üri(ortanca değ.)mg	38	44	0,718

#### 4.5.ABİ2G2'nin Değerlendirilmesi

ABİ hesaplamasında, ayak bileğinden ölçülen sistolik kan basınçlarından küçük olanının, brakiyel arter basınçlarından büyük olanına bölüdüğü birinci yöntem kullanılıp ,  $\leq 0,9$  ABI ve  $> 1,30$  değeri PAH olarak kabul edildiğinde çalışmadaki PAH olmayan diyabetik hastaların yaş ortalaması 57, PAH saptanan diyabetik hastaların yaş ortalaması 62 bulundu. Diyabetik hastalarda yaş ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulundu(p:0,008).

PAH olmayan diyabetik hastaların ürik asit ortalaması 5.3, PAH saptanan diyabetik hastaların ürik asit ortalaması 5.7 bulundu. Diyabetik hastalarda ürik asit ve PAH arasında önemli bir ilişki bulundu(p<0,001).

Çalışmadaki PAH olmayan diyabetik hastalardaki homosistein seviyesi ortalaması 13 umol/ L, PAH saptanan diyabetik hastaların homosistein seviyesi ortalaması 16 umol/L bulundu. Diyabetik hastalarda homosistein seviyesi ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulundu(p:0,009).

PAH olmayan diyabetik hastaların GFR ortalaması %86, PAH saptanan diyabetik hastaların GFR ortalaması %85 bulundu. Diyabetik hastalarda GFR ortalaması ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,872).

ABİ hesaplamasında, ayak bileğinden ölçülen sistolik kan basınçlarından küçük olanının, brakial arter basınçlarından büyük olanına bölüdüğü ikinci yöntem kullanılıp,  $\leq 0,9$  ve  $> 1,30$  değerleri PAH olarak kabul edildiğinde; diyabetik hastalarda yaş, HOMA-IR, VKİ, homosistein ve ürik asit düzeyleri ile PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunurken; diyabetik hastalardaki DM süresi, GFR düzeyi, albuminüri, fosfor, HDL, LDL, trigliserid, HbA1c ile PAH arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.(Tablo 23)

**Tablo 4.18.** ABİ2G2 grubunda PAH'ın yaş, DM süresi, VKİ, GFR, albuminüri, homosistein, fosfor, HDL, LDL, TG, HbA1c, ürik asit ve HOMA-IR ile ilişkisi

	PAHØ (ortanca ±SD)	PAH+ (ortanca ±SD)	P değeri
Yaş (yıl)	57±9	62±9	<b>0,008***</b>
DM süresi (yıl)	12±5	16±6	0,061
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	32,1±5,3	29±4,1	<b>0,011***</b>
GFR (ml/dk)	86±33	85±35	0,872
Albuminüri (mg/gün)	28	44	0,904
Homosistein (umol/L)	13±5	16±6	<b>0,009***</b>
fosfor(mg/dL)	3,8±0,7	3,5±0,7	0,081
HDL (mg/dL)	42±12	42±10	0,898
LDL (mg/dL)	123	114	0,202
TG (mg/dL)	161	156	0,765
HbA1c (%)	9,6±2,4	9,5±2,3	0,816
Ürik asit(mg/dL)	5,3	5,7	<b>&lt;0,001***</b>
HOMA-IR	1,6	9,7	<b>&lt;0,001***</b>

Çalışmadaki 72 diyabetik bayan hastanın 22 tanesinde PAH saptanırken, 39 diyabetik erkek hastanın 18 tanesinde PAH saptandı. Cinsiyet ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,217).

Çalışmadaki 87 hipertansif hastanın 34 tanesinde PAH saptanırken, 24 hipertansif olmayan hastanın 6 tanesinde PAH saptandı. Hipertansiyon ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,342).

Çalışmadaki 27 koroner arter hastasının 14 tanesinde PAH saptanırken, koroner arter hastalığı olmayan 84 diyabetik hastanın 26 tanesinde PAH saptandı. Koroner arter hastalığı ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,206).

Çalışmadaki serebrovasküler hastalığı olan 8 hastanın 5 tanesinde PAH saptanırken, serebrovasküler hastalığı olmayan 103 diyabetik hastanın 35 tanesinde PAH saptandı. Serebrovasküler hastalık ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,261).

Çalışmadaki 57 hiperlipidemi hastasının 24 tanesinde PAH saptanırken, hiperlipidemisi olmayan 54 diyabetik hastanın 16 tanesinde PAH saptandı. Hiperlipidemi ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,259).

Çalışmadaki 3 kronik böbrek yetmezlikli hastanın 1 tanesinde PAH saptanırken, 108 diyabetik ancak kronik böbrek yetmezliği olmayan hastanın 39 tanesinde PAH saptandı. Kronik böbrek yetmezliği ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p>0,05).

Çalışmadaki 24 hipotiroidili hastanın 7 tanesinde PAH saptanırken, 108 diyabetik ancak hipotiroidisi olmayan hastanın 33 tanesinde PAH saptandı. Hipotiroidi ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,633).

Metformin, sülfonilüre, akarboz, nateglinid, pioglitazon, DPPA4 inhibitörü, bazal insülin, bolus insülin, ACEİ, kalsiyum kanal blokerü, diüretik, beta bloker, ARB, alfa antagonist, statin, fenofibrat, ASA, klopidogrel, pregabalin, alfalipoik asit, gabapentin kullanımı ile PAH arasında ilişki saptanmadı.

Nöropati ile PAH arasındaki ilişki incelediğinde; vibrasyon testinin anormal olduğu 27 hastanın 15 tanesinde PAH saptanırken, vibrasyon testinin normal olduğu 84 hastanın 25 tanesinde PAH saptandı. Anormal vibrasyon testi sonucu ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulundu(p:0,002).

EMG sonucu nöropati saptanmayan 49 hastanın 19 tanesinde PAH saptanırken, EMG'sinde nöropati ile uyumlu bulgusu olan 62 hastanın 21'inde PAH saptandı. EMG'deki nöropati ile uyumlu sonuçlar ile PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,417).

Ortostatik hipotansiyon saptanmayan 99 hastanın 36 tanesinde PAH saptanırken, ortostatik hipotansiyon saptanan 12 hastadan 4 tanesinde PAH saptandı. Ortostatik hipotansiyon ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p>0,05).



Parasempatik otonomik nöropati testlerinden birisi olan 30/15 oranı normal olan 26 hastadan 9 tanesinde PAH saptanırken, 30/15 oranı anormal olan 85 hastadan 31 tanesinde PAH saptandı. Anormal 30/15 oranı sonucu ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,112).

Parasempatik otonomik nöropati testlerinden bir diğeri olan derin nefes almaya kalp hızı cevabı normal olan 4 hastadan 1 tanesinde PAH saptanırken, derin nefes almaya kalp hızı cevabı anormal olan 107 hastadan 39 tanesinde PAH saptandı. Anormal derin nefes almaya kalp hızı cevabı ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p>0,05).

Diyabetik retinopati saptanan 57 hastanın 18 tanesinde PAH saptanırken, göz dibinde diyabetik retinopati bulgusu olmayan 54 hastanın 22'sinde PAH saptandı. Diyabetik retinopati ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,230).

Hipertansif retinopati saptanan 75 hastanın 28 tanesinde PAH saptanırken, göz dibinde hipertansif retinopati bulgusu olmayan 36 hastanın 12'sinde PAH saptandı. Hipertansif retinopati ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,251).

Abdominal USG'de hepatosteatoz saptanan 68 diyabetik hastanın 25 tanesinde PAH saptanırken, hepatosteatozu olmayan 43 diyabetik hastanın 15 tanesinde PAH saptandı. Hepatosteatoz ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,562).

ABİ hesaplamasında, ayak bileğinden ölçülen sistolik kan basınçlarından küçük olanının, brakial arter basınçlarından büyük olanına bölüdüğü ikinci yöntem kullanılıp,  $\leq 0,9$  ve  $> 1,30$  ABİ değeri PAH olarak kabul edildiğinde diyabetik hastalarda azalmış vibrasyon testi ile PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunurken; diyabetik hastalardaki cinsiyet, HT, KAH, SVO, hiperlipidemi, kronik böbrek yetmezliği, hipotiroidi varlığı, metformin, sülfonilüre, akarboz, glinid, pioglitazon, DPPA4 inhibitörü, bazal – bolus insülin, ACEİ, kalsiyum kanal blokörü, diüretik, beta blokör, ARB, alfa antagonist, statin, fenofibrat, ASA, klopidogrel, pregabalin, alfa lipoik asit, gabapentin kullanımı, ortostatik hipotansiyon, EMG'de saptanan nöropati, 30/15 oranı ve derin nefes almaya kalp hızı cevabı ile saptanan parasempatik otonomik nöropati, diyabetik retinopati, hipertansif retinopati, hepatosteatoz ile PAH arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı.(Tablo 24 ve 25)

**Tablo 4.19.** ABİ2G2 grubunda PAH'ın cinsiyet, eşlik eden hastalıklar (HT, KAH, SVO, HPL, KRY, hipotiroidi), kullanılan ilaçlar ile ilişkisi

	PAHØ	PAH+	p değeri
Cinsiyet	47/20	25/19	0,217
Bayan/Erkek			
HT	50	37	0,342
KAH	13	14	0,206
SVO	3	5	0,261
HPL	31	26	0,259
KRY	2	1	p>0,05
hipotiroidi	16	8	0,633
hepatosteatoz	43	25	0,550
<i>MEDİKASYON</i>			
metformin	40	24	0,733
sülfinilüre	5	5	0,514
akarboz	18	11	p>0,05
nateglinid	4	3	p>0,05
DPPA4 inh	10	5	0,800
Bazal insülin	47	29	0,794
Bolus insülin	38	20	0,333
ACEİ	15	12	0,718
Kalsiyum kanal blk	24	16	p>0,05
diüretik	19	17	0,355
Beta bloker	26	15	0,762
ARB	16	15	0,339
Alfa antagonist	4	3	p>0,05
statin	23	19	0,459
fenofibrat	6	3	p>0,05
ASA	23	16	0,987
klopidogrel	2	6	0,056
pregabalın	14	11	0,784
Alfa lipoik asit	2	1	p>0,05
gabapentin	5	2	0,701

**Tablo 4.20.** ABİ2G2 grubunda PAH'ın nöropati testleri (vibrasyon testi, derin nefes almaya kalp hızı cevabı, 30/15 oranı, EMG, ortostatik hipotansiyon), retinopati ( DRP ve HTRP) ile ilişkisi

	PAHØ	PAH+	p değeri
<b>NÖROPATİ TESTLERİ</b>			
Vibrasyon testi (normal/azalmış)	58/9	26/18	<b>0,002***</b>
Ortostatik hipoTA (yok/var)	60/7	39/5	p>0,05
EMG(normal/nöropati)	27/40	22/22	0,417
30/15 oranı (normal/nöropati)	17/50	9/35	0,112
derin nefes almaya kalphızıcevabı (normal/nöropati)	3/64	1/43	p>0,05
<b>RETİNOPATİ</b>			
Diyabetik retinopati	29	25	0,230
Hipertansif retinopati	25	11	0,251
<b>NEFROPATİ</b>			
CrCl(mean değ.)mL/dk	86	85	0,872
Alb.üri(ortanca değ.)mg	28	44	0,904

#### 4.6.ABİ2G3'ün Değerlendirilmesi

ABİ hesaplamasında, ayak bileğinden ölçülen sistolik kan basınçlarından küçük olanının, brakiyel arter basınçlarından büyük olanına bölüdüğü birinci yöntem kullanılıp,  $\leq 0,9$  ve  $>1,40$  ABİ değeri PAH olarak kabul edildiğinde; çalışmadaki PAH olmayan diyabetik hastaların yaş ortalaması 57, PAH saptanan diyabetik hastaların yaş ortalaması 62 bulundu. Diyabetik hastalarda yaş ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulundu(p:0,005).

PAH olmayan diyabetik hastaların ürik asit ortalaması 4,8, PAH saptanan diyabetik hastaların ürik asit ortalaması 6,0 bulundu. Diyabetik hastalarda ürik asit ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,216).

Çalışmadaki PAH olmayan diyabetik hastalardaki homosistein seviyesi ortalaması 13 umol/L, PAH saptanan diyabetik hastaların homosistein seviyesi ortalaması 16 umol/L bulundu. Diyabetik hastalarda homosistein seviyesi ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulundu(p:0,005).

PAH olmayan diyabetik hastaların GFR ortalaması %94, PAH saptanan diyabetik hastaların GFR ortalaması %84 bulundu. Diyabetik hastalarda GFR ortalaması ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,425).

ABİ hesaplamasında, ayak bileğinden ölçülen sistolik kan basınçlarından küçük olanının, brakıyel arter basınçlarından büyük olanına bölüdüğü birinci yöntem kullanılıp,  $\leq 0,9$  ve  $> 1,40$  ABİ değeri PAH olarak kabul edildiğinde diyabetik hastalarda yaş, HOMA-IR, homosistein düzeyi ile PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunurken; diyabetik hastalardaki DM süresi, VKİ, GFR düzeyi, albuminüri, fosfor, ürik asit, HDL, LDL, trigliserid, HbA1c ile PAH arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.(Tablo 26)

**Tablo 4.21.** ABI2G3 grubunda PAH'ın yaş, DM süresi, VKİ, GFR, albuminüri, homosistein, fosfor, HDL, LDL, TG, HbA1c, ürik asit ve HOMA-IR ile ilişkisi

	PAHØ (ortanca ±SD)	PAH+( ortanca ±SD)	P değeri
Yaş (yıl)	57±9	62±9	<b>0,005***</b>
DM süresi (yıl)	10,5	18	0,116
VKI (kg/m2)	32	30	0,072
GFR (ml/dk)	94	84	0,425
Albuminüri (mg/gün)	28	25	0,871
Homosistein (umol/L)	13±5	16±6	<b>0,005***</b>
fosfor(mg/dL)	3,7±0,7	3,5±0,7	0,160
HDL (mg/dL)	42±12	42±10	0,901
LDL (mg/dL)	123	114	0,901
TG (mg/dL)	177	213	0,852
HbA1c (%)	9,7±2,6	9,4±2,0	0,417
Ürik asit(mg/dL)	4,8	6	0,216
HOMA-IR	1,7	9,6	<b>&lt;0,001***</b>

Çalışmadaki 72 diyabetik bayan hastanın 22 tanesinde PAH saptanırken, 39 diyabetik erkek hastanın 18 tanesinde PAH saptandı. Cinsiyet ve periferik arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,202).

Çalışmadaki 87 hipertansif hastanın 34 tanesinde PAH saptanırken, 24 hipertansif olmayan hastanın 6 tanesinde PAH saptandı. Hipertansiyon ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,259).

Çalışmadaki 27 koroner arter hastasının 14 tanesinde PAH saptanırken, koroner arter hastalığı olmayan 84 diyabetik hastanın 26 tanesinde PAH saptandı. Koroner arter hastalığı ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,106).

Çalışmadaki 8 serebrovasküler hastasının 5 tanesinde PAH saptanırken, serebrovasküler hastalığı olmayan 103 diyabetik hastanın 35 tanesinde PAH saptandı. Serebrovasküler hastalık ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,143).

Çalışmadaki 57 hiperlipidemi hastasının 24 tanesinde PAH saptanırken, hiperlipidemisi olmayan 54 diyabetik hastanın 16 tanesinde PAH saptandı. Hiperlipidemi ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,175).

Çalışmadaki 3 kronik böbrek yetmezlikli hastanın 1 tanesinde PAH saptanırken, 108 diyabetik ancak kronik böbrek yetmezliği olmayan hastanın 39 tanesinde PAH saptandı. Kronik böbrek yetmezliği ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p>0,05).

Çalışmadaki 24 hipotiroidili hastanın 7 tanesinde PAH saptanırken, 108 diyabetik ancak hipotiroidisi olmayan hastanın 33 tanesinde PAH saptandı. Hipotiroidi ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,514).

Metformin, sülfonilüre, akarboz, glinid, pioglitazon, DPPA4 inhibitörü, bazal insülin, bolus insülin, ACEİ, kalsiyum kanal blokerü, diüretik, beta bloker, ARB, alfa antagonist, statin, fenofibrat, ASA, pregabalin, alfalipoik asit, gabapentin kullanımı ve PAH ile ilişki saptanmadı. Ancak klopidogrel kullanımı olan 8 hastadan 6 tanesinde PAH saptanırken, klopidogrel kullanmayan 103 hastadan 34 tanesinde PAH bulundu. Klopidogrel kullanımı ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulundu(p:0,049).

Nöropati ile PAH arasındaki ilişki incelediğinde vibrasyon testinin anormal olduğu 27 hastanın 15 tanesinde PAH saptanırken, vibrasyon testinin normal olduğu 84 hastanın 25 tanesinde PAH saptandı. Anormal vibrasyon testi sonucu ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulundu(p:0,011).

EMG sonucu nöropati saptanmayan 49 hastanın 19 tanesinde PAH saptanırken, EMG'sinde nöropati ile uyumlu bulgusu olan 62 hastanın 21'inde PAH saptandı. EMG'deki nöropati ile uyumlu sonuçlar ile PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,579).

Ortostatik hipotansiyon saptanmayan 99 hastanın 36 tanesinde PAH saptanırken, ortostatik hipotansiyon saptanan 12 hastadan 4 tanesinde PAH saptandı. Ortostatik hipotansiyon ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p>0,05).

Parasempatik otonomik nöropati testlerinden birisi olan 30/15 oranı normal olan 26 hastadan 9 tanesinde PAH saptanırken, 30/15 oranı anormal olan 85 hastadan 31 tanesinde PAH saptandı. Anormal 30/15 oranı sonucu ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,608).

Parasempatik otonomik nöropati testlerinden bir diğeri olan derin nefes almaya kalp hızı cevabı normal olan 4 hastadan 1 tanesinde PAH saptanırken, derin nefes almaya kalp hızı cevabı anormal olan 107 hastadan 39 tanesinde PAH saptandı. Anormal derin nefes almaya kalp hızı cevabı ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p>0,05).

Diyabetik retinopati saptanan 57 hastanın 18 tanesinde PAH saptanırken, göz dibinde diyabetik retinopati bulgusu olmayan 54 hastanın 22'sinde PAH saptandı. Diyabetik retinopati ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,315).

Hipertansif retinopati saptanan 75 hastanın 28 tanesinde PAH saptanırken, göz dibinde hipertansif retinopati bulgusu olmayan 36 hastanın 12'sinde PAH saptandı. Hipertansif retinopati ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,450).

Abdominal USG'de hepatosteatoz saptanan 68 diyabetik hastanın 25 tanesinde PAH saptanırken, hepatosteatozu olmayan 43 diyabetik hastanın 15 tanesinde PAH saptandı. Hepatosteatoz ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p:0,803).

ABİ hesaplamasında, ayak bileğinden ölçülen sistolik kan basınçlarından küçük olanının, brakıyel arter basınçlarından büyük olanına bölündüğü ikinci yöntem kullanılıp,  $\leq 0,9$  ve  $> 1,40$  ABİ değeri PAH olarak kabul edildiğinde diyabetik hastalarda azalmış vibrasyon testi ve klopidogrel kullanımı ile PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunurken; diyabetik hastalardaki cinsiyet, HT, KAH, SVO, hiperlipidemi, kronik böbrek yetmezliği, hipotiroidi varlığı, metformin, sülfonilüre, akarboz, glinid, pioglitazon, DPPA4 inhibitörü, bazal – bolus insülin, ACEİ, kalsiyum kanal blokörü, diüretik, beta blokör, ARB, alfa antagonist, statin, fenofibrat, ASA, pregabalin, alfa lipoik asit, gabapentin kullanımı, ortostatik hipotansiyon, EMG'de saptanan nöropati, 30/15 oranı ve derin nefes almaya kalp hızı cevabı ile saptanan parasempatik otonomik nöropati, diyabetik retinopati, hipertansif retinopati, hepatosteatoz ile PAH arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.(Tablo 27 ve 28)

**Tablo 4.22.** ABİ2G3 grubunda PAH'ın cinsiyet, eşlik eden hastalıklar (HT, KAH, SVO, HPL, KRY, hipotiroidi), kullanılan ilaçlar ile ilişkisi

	PAHØ	PAH+	p değeri
Cinsiyet	49/21	23/18	0,202
Bayan/Erkek			
HT	52	35	0,259
KAH	13	14	0,106
SVO	3	5	0,143
HPL	32	25	0,175
KRY	2	1	p>0,05
hipotiroidi	17	7	0,514
hepatosteatoz	44	24	0,690
<i>MEDİKASYON</i>			
metformin	43	21	0,394
sülfinilüre	5	5	0,494
akarboz	19	10	0,924
nateglinid	4	3	0,708
DPPA4 inh	10	5	0,981
Bazal insülin	49	27	0,809
Bolus insülin	39	19	0,449
ACEİ	15	12	0,484
Kalsiyum kanal blk	25	15	p>0,05
diüretik	20	16	0,355
Beta bloker	27	14	0,793
ARB	17	14	0,369
Alfa antagonist	4	3	0,708
statin	23	19	0,226
fenofibrat	7	2	0,481
ASA	23	16	0,652
klopidogrel	2	6	<b>0,049***</b>
pregabalin	14	11	0,551
Alfa lipoik asit	2	1	p>0,05
gabapentin	6	1	0,257

**Tablo 4.23.** ABİ2G3 grubunda PAH'ın nöropati testleri (vibrasyon testi, derin nefes almaya kalp hızı cevabı, 30/15 oranı, EMG, ortostatik hipotansiyon), retinopati ( DRP ve HTRP) ile ilişkisi

	PAHØ	PAH+	p değeri
<b>NÖROPATİ TESTLERİ</b>			
Vibrasyon testi (normal/azalmış)	59/11	25/16	<b>0,011***</b>
Ortostatik hipoTA (yok/var)	62/8	37/4	p>0,05
EMG(normal/nöropati)	29/41	20/21	0,579
30/15 oranı (normal/nöropati)	18/52	8/33	0,608
derin nefes almaya kalphızıcevabı (normal/nöropati)	3/67	1/40	p>0,05
<b>RETİNOPATİ</b>			
Diyabetik retinopati	39	18	0,315
Hipertansif retinopati	45	30	0,450
<b>NEFROPATİ</b>			
CrCl(mean değ.)mL/dk	94	84	0,425
Alb.üri(ortanca değ.)mg	28	25	0,871



## 5. TARTIŞMA

PAH, ilerleyici aterosklerozisin sonucu olarak, abdominal aort ve aortun bifurkasyon seviyesinin distalindeki arterlerde daralma veya tıkanıklık ile kendini gösteren bir hastalıktır. Dünyada 30 milyondan fazla insanın PAH'tan etkilendiği tahmin edilmektedir(72). DM, kardiyovasküler hastalık eşdeğeri olarak kabul edilir ve çalışmalarda diyabetik hastalarda PAH prevalansı %10 ve %20 arasında değişkenlik göstermektedir(67). Diyabetik ve diyabetik olmayan hastalar karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda PAH insidansının 2 ila 4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. ABD'de 40 yaş üzeri kişilerde PAH prevalansı diyabetiklerde %9,5, diyabetik olmayanlarda ise %4,5'tir. Almanların 65 yaş üzeri diyabetiklerle, diyabetik olmayanları PAH prevalansı açısından karşılaştırdıkları bir çalışmada, 65 yaş üzeri diyabetli hastalarda PAH prevalansı %26,3, diyabetik olmayanlarda ise %15,3 olarak bulunmuştur(48). Diyabetik hastalarda PAH prevalansı ülkeler ve ırklar arasında değişkenlik gösterir. Asyalı tip 2 DM'li hastalardaki PAH prevalansı ile ilgili yapılan ilk uluslararası çalışma PADSEARCH çalışmasıdır ve bu çalışmada Asyalı tip 2 DM'li hastalardaki PAH prevalansı %11,7 olarak saptanmıştır. Kore'de diyabetik hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada PAH prevalansı %3,2 olarak bulunmuştur(49). Hong Kong ve Taiwan'da yaşayan Çinli diyabetik hastalarda PAH prevalansının %6,5-%13 arasında olduğu bildirilmiştir. Çin'de 60 yaş üzeri tip2 DM'li hastalar üzerinde yapılan çalışmada ise PAH prevalansı %24,1 olarak bulunmuştur(50,68,69). Bizim çalışmamızda uzman radyolog tarafından yapılan doppler USG'de alt ekstremitelerinin herhangi birinde %50'nin üzerindeki darlık PAH olarak kabul edildiğinde, 40 yaş üzeri diyabetik hastalarda PAH prevalansı, Türkiye'de daha önce yapılmış çalışmalar ile uyumlu olarak %19,8 olarak bulunmuştur. Önceki çalışmalar, PAH'ın miyokard infarktüsü ya da inme gibi gelecekteki kardiyovasküler olayları tahmin etmede önemli bir prediktör olduğunu göstermiştir(70,71,73). REACH çalışması (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) periferik arter hastalarının %60'ında, diğer vasküler yataklarında da aterosklerotik hastalık saptamıştır(51). Periferik arter hastalığı olanlar ile periferik arter hastalığı olmayanların karşılaştırıldığı bir çalışmada periferik arter hastalığı olanların 6,6 kat daha fazla koroner kalp hastalığına bağlı ölüm riskine ve 3,1 kat daha fazla herhangi bir nedenden ölüm riskine sahip olduğu bulunmuştur(74,75). Birçok çalışma periferik

arter hastalarının neredeyse yarısında KAH ya da SVO ile ilgili klinik kanıtların olduğunu göstermiştir(76). Buna rağmen, sessiz gidişi ve sınırlı sayıdaki fizik muayene bulgusu nedeni ile PAH, major aterosklerotik bozukluklar içerisinde en az tanı konulup müdahale edilendir(51,77). Bunun nedenlerinden birisi, her bir semptomatik periferik arter hastasına karşılık yaklaşık olarak 3-4 kat asemptomatik, henüz tanı konmamış periferik arter hastası bulunmasıdır(108). Oysaki hem semptomatik hem de asemptomatik PAH, artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur(77,78,79). Daha önceki çalışmalarda PAH ile ilişkili semptomların görülme prevalansı %5,3 ve %18,9 arasında değişkenlik göstermektedir(78). Bu düşük prevalansın nedeni özellikle yaşlı hastaların eşlik eden komorbid hastalıkları ya da ekstremiteler ile ilgili osteoartrit gibi yürümelerini zorlaştıracak durumlar nedeni ile az yürüme ve bu nedenle PAH'a ait semptomları az yaşamlarına bağlı olabilir(45,80). Ayrıca diyabetik periferik arter hastalarındaki amputasyon oranları diyabet olmayanlara kıyasla beş kat daha fazladır çünkü diyabetik nöropati nedeniyle bu hastalarda semptomlar geç fark edilmekte ve PAH tanısındaki gecikme kötü prognoza neden olmaktadır(81). PAH'nın klasik semptomu intermittan kladikasyon ve yürümekle artan, istirahatte azalan bacak ağrısıdır. Buna rağmen bir çok hastada intermittan kladikasyon yoktur, atipik bacak semptomları vardır ya da asemptomatiklerdir(82,83).

PAH tanısını koymada, fizik muayenenin sensitivite ve spesifitesi sınırlıdır. Fizik muayene bulguları içerisinde en değerlisi %71 spesifitesi ve %91 sensitivite ile tibialis posterior nabzının kaybolmasıdır(84). Yapılan bir çalışma, klinik semptomlara dayanarak PAH tanısı koymanın güçlüğünü göstermiştir, çünkü bu çalışmada PAH ile uyumlu klinik semptomları olan hastaların %47'sinde normal ABİ değeri saptanmıştır(75). Bozkurt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada semptomlara dayanılarak konulan PAH prevalansı %35, fizik muayenedeki pozitif bulgulara dayanılarak konulan PAH prevalansı %6-17 iken, anormal ABİ'ya dayanılarak konulan PAH prevalansı %20 olarak saptanmıştır(85). Yine bu çalışmada PAH ile uyumlu semptomları olan kişilerde, semptomları olmayan kişilere göre daha yüksek oranda düşük ABİ değeri bulunmuştur. Bu sonucu destekler biçimde bir başka çalışmada düşük ABİ değerine sahip semptomatik hastalarda daha fazla aterosklerotik olayların görüldüğü saptanmıştır(86). CAREFUL çalışmasında, düşük ABİ değerinin arteriyel üfürüm ve trofik değişiklikler ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Buna rağmen,

normal alt ekstremite nabız muayenesine sahip hastaların %19,1'inde düşük ABİ değeri bulunmuştur. Alt ekstremite nabızlarının alınamaması PAH'ı göstermede önemli bir belirteç iken, normal alt ekstremite nabzının alınması PAH'ı dışlamada yetersizdir(87). Bozkurt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada alt ekstremite nabızlarının alınmadığı hastalarda 2 kat daha fazla PAH tanısı konmuştur bununla birlikte alt ekstremite nabızlarının yokluğu kesin PAH tanısı koymada yetersiz bulunmuştur(88). Çin'deki 60 yaş üzeri diyabetik hastalar ile yapılan bir çalışmada eğer bir hastanın her iki ayağında da dorsalis pedis nabızı alınabiliyor ise ancak en az bir ayağında bu nabızları zayıf olarak alınıyorsa, böyle hastalarda PAH olasılığı %35, eğer en azından bir ayakta dorsalis pedis nabızı alınamıyorsa o kişide PAH saptanma olasılığı %95 olarak saptanmıştır. Önceki çalışmalarda hastanın klinik semptomunun olmasının yada fizik muayenesinde dorsalis pedis nabızlarından birinin alınamamasının erken dönemde PAH saptanmasını sağlamada anlamsız olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla eğer hastada zayıf alınan bir dorsalis pedis nabızı var ise PAH tanısı için hastaya ABİ ölçümü yapılmalıdır. Eğer dorsalis pedis nabızı bir ya da iki ayakta birden alınamıyor ise bu durumda hastada PAH olma olasılığı çok yüksektir. Bu nedenle PAH açısından yüksek riskli hastalarda, dorsalis pedis nabız palpasyonu ilk tanı aracı olarak kullanılabilir ancak hiçbir zaman daha gerçekçi ve daha objektif olan ABİ'nin yerini tutamaz(89). Bizim yaptığımız çalışmamızda dorsalis pedis arter palpasyonunun PAH'ı saptamadaki sensitivitesi %100, spesifitesi %82, kappa değeri 0,644 saptanmıştır. Bu nedenle diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da PAH'ı saptamada dorsalis pedis arter palpasyonu değerli bir fizik muayene bulgusu olarak bulundu. Daha önceki çalışmalarda hem semptomatik hem de semptomatik olmayan periferik arter hastalarının, PAH olmayan kişilere göre daha yüksek kardiyovasküler mortaliteye sahip olduklarının saptanması, semptomatik olmayan PAH'ın prognostik önemini göstermiştir(74). 2011 yılında Türkiye'de Bozkurt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PAH ile uyumlu fizik muayene bulgularının varlığı ABİ değeri ile ilişkili bulunmuştur. Klodikasyonu olan hastaların büyük çoğunluğunun ABİ değeri 0,3 ve 0,9 arasında değişmektedir. İstirahatte ağrısı ya da ciddi okluziv hastalığı olanların çoğunun ABİ değeri 0,5'in altındadır. 0,2'nin altındaki ABİ değeri iskemik yada gangrenöz ekstremite ile ilgilidir(90). PAH'nin tanısında, hastalığın lokalizasyonunu, ciddiyetini ve uzanımını göstermede altın standart yöntem arteriografidir(91). İnvaziv bir işlem olmasından kaynaklanan lokal ve sistemik komplikasyon riski, iyonize

radyasyon ve nefrotoksik ajanların kullanılması nedeni ile arteriografinin kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle PAH'nın tanısında kullanılmak üzere çok sayıda invaziv olmayan tetkik geliştirilmiştir. Bu testler digital subtraction angiografi (DSA), bilgisayarlı tomografi anjiografi(CTA), manyetik rezonans anjiografi(WBMRA), doppler waveform analiz(DWA), renkli duplex ultrasound (CDU), renkli duplex görüntüleme(CDI) ve ABİ'yi içerir. Bu testler içerisinde en basit ve en ucuz olanı ABİ'dir(92).

Ayak bileğinden ölçülen arteriyel basınç, genellikle brakiyel arterden ölçülen basıncın %90'ından daha büyük olduğu için PAH'nın tanısında ABİ  $\leq 0,90$  kullanılır(93,94,95). ADA'nın kriterlerine göre de, DM'li hastalarda PAH, en az bir alt ekstremitede ABİ'nin 0,9'un altında olarak tanımlanmıştır(96). Yine American Collage of Cardiology ve American Heart Association klavuzlarına göre PAH tanısı için ABİ  $\leq 0,9$  kullanılır(97). Önceki çalışmalar düşük ABİ değerinin PAH tanısını koymada %98'in üzerinde, KAH ve SVO prediktörü olarak kullanılmasında %92 oranında spesifitesi olduğunu göstermiştir(98,99,100). 0,9 ve daha düşük ABİ değerleri subklinik ateroskleroza gösterir ve total mortalitenin, kardiyovasküler morbiditenin ve daha öncesine ait kardiyovasküler hastalığı bulunmayan kişilerdeki ölümün güçlü bir prediktörüdür(101). Daha önceki çeşitli çalışmalarda, değişik popülasyonlarda, daha önce kardiyovasküler hastalığı olmayan kişilerde, düşük ABİ ile saptanan PAH prevalansı %3,7 ve %14 arasında değişiklik göstermiştir(79,85,132,133). Buna rağmen daha öncesine ait kardiyovasküler hastalık öyküsü ya da başka bir ateroskleroz bulgusu olan kişilerde bildirilen düşük ABİ prevalansı CAREFUL çalışmasıyla uyumlu olarak %15 ile %40 arasında değişiklik göstermektedir(78,104,105,106). Mekanizması henüz tam bir netliğe kavuşmamış olsa da yüksek ABİ değerleri ile yüksek mortalite arasında da anlamlı bir ilişki saptanmıştır(79). Muhtemel bir açıklama yüksek ABİ değerinin diğer risk faktörlerinin yokluğunda dahi, yüksek ya da çok yüksek risk anlamına gelen jeneralize arteriyel sertliği göstermesi olabilir(107). ABİ'nin tanı kriterleri en son 2011 yılında standardize edilmiştir. Buna göre çoğu sağlıklı yetişkinin ABİ değeri 1,0'ın üzerindedir. 0,91'in altındaki değer PAH'ı, 0,4'ün altındaki değerler ciddi PAH'ı gösterir. 0,91 ve 0,99 arasındaki değerler, borderline anormal değerlerdir ve PAH'ı dışlamaz. 1,40'ın üzerindeki değerler komprese edilemeyen bacak arterlerini yansıtır ve tanısal değildir( 108,109). Öte yandan The Strong Heart çalışmasında ABİ değeri

>1,4 olan ya da komprese edilemeyen arterleri olan hastalarda, ABİ değeri 0,9 ve 1,4 arasında olan kişilere göre daha yüksek oranda kardiyovasküler nedenlere ve başka nedenlere bağlı ölüm olduğu saptanmıştır(110). Benzer şekilde Japonya’da yapılan Ono ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ABİ değeri 1,1’in altında ya da 1,3’ün üzerinde olan hastalarda ABİ değeri 1,1 ve 1,3 arasında olan kişilerle karşılaştırıldığında daha fazla oranda kardiyovasküler riskin olduğu saptanmıştır. Bu bulgular ABİ değeri ve mortalite arasında linear olmayan bir ilişki olduğunu göstermektedir(111). Bu oranın 0.90-1 arası orana sahip olan hastaların 2-3 yılda bir, 0.75-0.89 arası orana sahip olan hastaların 2-3 ayda bir değerlendirilmesi ve 0.75 ile altında bir orana sahip olan hastaların ise ileri bir değerlendirmeye alınmaları önerilmektedir(112). ABİ ölçümü için hasta sırt üstü pozisyonda 10 dk dinlendikten sonra her 2 brakial arter, tibialis posterior ve dorsalis pedis arterlerinden SKB’ları ölçülür. Brakial arter basıncı için manşon antekubital fossanın 2,5cm yukarisına, ayak bileği basıncı için medial malleolun 5cm yukarisına yerleştirilir. Manşon şişirilmeden önce arter üzerinde doppler cihazıyla net arteriyel nabız duyulmalıdır. Daha sonra manşon, dopplerdeki arter sesi kaybolduktan sonra ilave olarak 20 mmHg daha şişirilir ve arter sesi tekrar duyulana dek yavaş yavaş indirilir. Arter sesinin tekrar alınabildiği basınç, o artere ait SKB’dır. Eğer hastada muhtemel bir subklavyen arter stenozu varsa bu durum arteriyel basıncı azaltacağından hesaplamalarda yüksek olan brakial arter basıncı kullanılmalıdır. Klinik olarak periferik arter hastalığı şüphesi olan ancak istirahat ABİ değeri normal olan hastalarda özellikle ABİ değeri 0,91 ile 0,99 arasında ise erken PAH tanısını atlamamak için ölçüm egzersiz sonrası tekrarlanmalıdır(113). Artan kan akımı nedeni ile stenozun olduğu tarafta ayak bileğinden alınan basınçta azalma ve buna bağlı ABİ değerinde azalma olur. Yapılan bir çalışmada PAH ile uyumlu semptomları olmasına rağmen istirahat ABİ değeri normal olan hastaların %31’inde egzersiz testi sonrasında ABİ değerinin 0,9’un altına indiği tespit edilmiştir(114). ABİ değerinin 1,40’ın üzerinde olması ayak arterlerinin sert olduğunu ve manşonun şişirilmesiyle komprese edilemediğini gösterir. Komprese edilemeyen arterler, genellikle obezlerde, uzun süreli DM hastalarında ve KRY’li hastalarda bulunur. Bacak arterleri komprese edilemediği durumlarda dahi ayak baş parmağı arterleri genellikle komprese edilebilir bu nedenle ABİ’nin 1,40’ın üzerinde olduğu kişilerde ayak baş parmağı brakial indeksi, periferik arter hastalığı tanısını atlamamak amaçlı kullanılabilir. Ayak baş parmağı brakial indeksi, ayak baş

parmağından ölçülen SKB'nın brakiyel arterlerden ölçülen SKB'larından büyük olanına bölünmesi ile elde edilir; 0,7 ve altındaki değerler PAH için anlamlıdır. Amerikan Kalp Derneği'nin (American Heart Association) 2005 yılında yayınlanan klavuzu 2011 yılında tekrar gözden geçirilerek yenilenmiştir. Güncellenen yeni klavuza göre 65 yaş üzeri sağlıklı kişilere ve 50 yaş üzeri diyabetik ya da sigara öyküsü bulunan kişilere ABİ ölçümü yapılması önerilmektedir(108,115). Amerikan Diyabet Derneği(ADA) ise 40 yaş üzeri tip2 diyabetik hastalara yıllık ABİ ölçümü yapılmasını tavsiye etmektedir(116). ABİ hesaplamasında en çok kullanılan 3 yöntemden birincisinde dorsalis pedis ve tibialis posterior basınçlarından yüksek olanı brakiyel arter basınçlarından yüksek olanına bölünür. İkinci yöntemde dorsalis pedis ve tibialis posterior basınçlarından düşük olanı brakiyel arter basınçlarından yüksek olanına bölünür. Üçüncü yöntemde dorsalis pedis ve tibialis posterior basınçlarının ortalaması brakiyel arter basınçlarının ortalamasına bölünür(117,118,119). Yapılan çeşitli çalışmalarda ikinci yöntem birinci yönteme göre daha fazla sensitiv [ ( %83,4 (118), %89 (117), %69,3 (118), %68(117) ] ancak daha az spesifik ve daha az pozitif prediktif özellikte saptanmıştır [%64,3(118), %93 (117), %83,3 (118), %99(117)]. Espinola Klein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ikinci yöntemin yani dorsalis pedis ve tibialis posterior basınçlarından düşük olanının brakiyel arter basınçlarından yüksek olanına bölündüğü yöntemin kullanılması ile, American Heart Association ve the Inter Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC2) tarafından önerilen ABI hesaplamasına göre %10,8 oranında yeni PAH olguları saptanmıştır(120). Brezilya'da Monteiro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ikinci ABI hesaplama yöntemi ile birinci hesaplama yönteminde saptanan PAH olgularına ilaveten 9 yeni PAH olgusu eklenmiştir. Bu çalışmada ikinci yöntem ile kullanılarak hesaplanmış düşük ABİ; kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom, yüksek Framingham skoru, yüksek SKB, artmış total ve antihipertansif ilaç kullanımı ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular, ABİ hesaplanmasında, ikinci yöntemin, şu anda kullanılan yöntem kadar değerli olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda yine bu çalışmada ikinci yöntem, mevcut yönteme göre yeni PAH olguları saptayabilmesinin yanı sıra, mevcut yöntemle yapılan ABI hesaplamasında saptanmayan, PAH ile LDL kolesterol arasında ilişki saptanmıştır(120). Schröder ve arkadaşları, AHA ve TASC2 klavuzlarında yer alan ABİ hesaplama yöntemi yerine dorsalis pedis veya tibialis posterior arter SKB'larından düşük olanını brakiyel arter basınçlarından yüksek

olanına bölerek hesaplanan ikinci yöntem ile ABİ'ya göre daha güçlü bir ilişki saptamışlardır(121). Bu çalışmada birinci yöntemin bacak perfüzyonunu saptamada ikinci yöntemle göre daha üstün olduğu ancak ikinci yöntemin de birinci yöntemle göre kardiyovasküler olayları tahmin etmede daha üstün olduğu saptanmıştır(121). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada hem AHA ve TASC2 klavuzlarında yer alan birinci ABİ hesaplama yöntemi ile hem de dorsalis pedis veya tibialis posterior arter SKB'larından düşük olanını brakıyel arter basınçlarından yüksek olanına bölerek hesaplanan ikinci yöntem ile ABİ hesaplandı. Her iki yöntemle de hesaplanan ABİ değerleri üçer farklı gruba ayrıldı. Şuana kadar yapılmış çalışmaların büyük çoğunluğunda  $\leq 0,9$  ABİ değeri, bazı çalışmalarda  $\leq 0,9$  ve  $>1,30$  ABİ değeri, bazı çalışmalarda da  $\leq 0,9$  ve  $>1,40$  ABİ değeri periferik arter hastalığı lehine kabul edilmiştir. Bu nedenle her iki yöntemle de hesaplanan ABİ değerleri üçer farklı gruba ayrıldı. Birinci grupta ayak bileği kol indeksi 0,9'un altında olanlar, ikinci grupta ayak bileği kol indeksi 0,9'un altında olanlar ile 1,3'ün üzerinde olanlar, üçüncü grupta ayak bileği kol indeksi 0,9'un altında olanlar ile 1,4'ün üzerinde olanlar periferik arter hastalığı açısından anlamlı kabul edildiler. Schröder ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ve Brezilya'da Monteiro ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonuçları ile uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da AHA ve TASC2 klavuzlarında yer alan ABİ hesaplama yöntemi yerine dorsalis pedis veya tibialis posterior arter SKB'larından düşük olanını brakıyel arter basınçlarından yüksek olanına bölerek hesaplanan ikinci yöntem ile PAH prevalansı arasında klavuzlarda yer alan hesaplama yöntemiyle bulunan ABİ'ya göre daha güçlü bir ilişki saptandı.(Birinci yöntemin kappa değeri 0.638, ikinci yöntemin kappa değeri 0,655). Periferik arter hastalığını saptamada en spesifik olan grup ABİ2G1 grubu, en sensitiv gruplar ise ABİ1G2 ve ABİ2G2 gruplarıydı (ABİ1G1 sensitivite % 96, spesifite 81,4; ABİ2G1 sensitivite % 96, spesifite 82,6; ABİ1G2 sensitivite % 100, spesifite 76; ABİ2G2 sensitivite % 100, spesifite 77,9; ABİ1G3 sensitivite % 96, spesifite 79,1; ABİ2G3 sensitivite % 96, spesifite 80,2)

ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities Study) çalışmasında, Bozkurt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ve diğer birçok çalışmada, düşük ABİ prevalansı ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır(70,85). Çindeki 1397 tip 2 DM hastasının katıldığı bir çalışmada; yaş ile PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur(89). Periferik arter hastalığı görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Beklenen yaşam süresinde son yıllarda artma olması da PAH yaygınlığında önceki

yıllara göre bir artışa neden olmuştur(81). 40 yaşın üzerindeki erişkinlerde Hindistan ve ABD’de yapılan ABİ ölçümlerinde PAH’ın yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir(122). Kore’de yapılan çalışmada bayanlarda genellikle PAH başlangıcının, erkeklere göre 10-20 yıl daha geç olduğu, hem bayanlarda hem de erkeklerde yaşla birlikte PAH prevalansının anlamlı olarak arttığı saptanmıştır(97). Bizim çalışmamızda da tüm gruplarda diğer çalışmalara benzer olarak, periferik arter hastalığı ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulundu; periferik arter hastalığı olmayan diyabetik hastalarda yaş ortalaması 57 iken, periferik arter hastalığı olanlarda yaş ortalaması 64 saptandı. Kore’de yapılan çalışmada yaştan bağımsız olarak PAH’nın bayanlara göre erkeklerde daha sık görüldüğü saptanmıştır(97). Benzer şekilde birçok çalışma düşük ABİ prevalansı ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptamasına rağmen, Bozkurt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadın ve erkekler arasında düşük ABİ prevalansı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Periferik arter hastalığı yaygınlığı 65 yaş üzerindeki kadınlarda %17, erkeklerde ise %20 olarak saptanmıştır(81). Bizim çalışmamızda Bozkurt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer olarak cinsiyet ve PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Periferik arter hastalığı prevalansı genel doppler grubundaki bayanlarda %16.6, erkeklerde %33; ABİ1G1 grubundaki bayanlarda %30, erkeklerde %46; ABİ1G2 grubundaki bayanlarda %36.1, erkeklerde %48.7; ABİ1G3 grubundaki bayanlarda %33, erkeklerde %46; ABİ2G1 grubundaki bayanlarda %29.1, erkeklerde %46.1; ABİ2G2 grubundaki bayanlarda %34.7, erkeklerde %48.7; ABİ2G3 grubundaki bayanlarda %31.9, erkeklerde %46.1 olarak saptandı.

Brezilya’da Monteiro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük ABİ ile kullanılan ilaç sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (123). Bu durum  $\leq 0,9$ ’dan düşük ABİ ‘nın çok sayıda komorbid hastalıkla ilişkili olduğunun göstergesi olabilir. Bu çalışmada düşük ABİ olan grupta, normal ABİ değeri olan gruba göre daha fazla asetilsalisilik asit ve kalsiyum kanal blokörü kullanımı olması, düşük ABİ grubunda daha fazla koroner kalp hastalığı ve dirençli HT olduğunun göstergesi olarak yorumlanmıştır(123). Bizim çalışmamızda ise periferik hastalığı olan ve olmayan hastalar arasında klopidogrel dışında kullanılan ilaçlar (Metformin, sülfonilüre, akarboz, nateglinid, pioglitazon, DPPA4 inhibitörü, bazal insülin, bolus insülin, ACEİ, kalsiyum kanal blokerü, diüretik, beta bloker, ARB, alfa antagonist, statin, fenofibrat, ASA, pregabalin, alfalipoik asit, gabapentin) arasında anlamlı bir



fark bulunamadı. ABİ1G1, ABİ2G1, ABİ2G3 ve doppler gruplarında, periferik arter hastalığı ile klopidogrel kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulundu.(sırasıyla p değerleri 0,025;0,022; 0,049; 0,002).Ancak diğer gruplarda klopidogrel kullanımı ve periferik arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Escobedo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DM'li hastalarda HbA1c seviyesi PAH gelişme riski arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır(124,125,126). Çin'de yapılan çalışmada PAH ile HbA1c arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(89). Bizim çalışmamızda da Çin'de yapılan çalışmaya benzer olarak PAH ile HbA1c arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Periferik arter hastalığı olmayan diyabetik hastaların HbA1c ortalaması %  $8.4 \pm 2.1$  iken, periferik arter hastalığı olan diyabetik hastaların HbA1c ortalaması %  $9.6 \pm 2.4$  saptandı. HbA1c sadece son 3 aydaki ortalama plazma glukoz seviyesini yansıtır ki bu süre PAH oluşumu için gerekli süreden oldukça kısadır.

Katz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ve Çin'de Zheng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük ABİ olan grupta normal ABİ olan gruptaki hastalara göre daha yüksek kreatinin değerleri olduğu saptanmıştır(127,128). Brezilya'da Monteiro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise PAH olan ve olmayan grup arasında GFR değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hare ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, düşük ABİ değeri olan hastaların 3 yıllık takiplerinde bu hastaların kreatinin değerlerinde %50 oranında artış olduğu saptanmıştır (123). Bizim çalışmamızda doppler grubunda, periferik arter hastalığı ile GFR arasında anlamlı bir ilişki bulundu(p:0,046). Diyabetik hastalarda GFR azaldıkça, anlamlı olarak periferik arter hastalığı görülme oranı artar. Ancak diğer gruplarda GFR ve periferik arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Escobedo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik hastalarda albuminüri ve PAH gelişme riski arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır(124,125,126). HOPE çalışmasında (Heart Outcomes Prevention Evaluation) diyabetli olan ya da olmayan kişilerdeki mikro ve makroalbuminüri varlığı ile artmış kardiyovasküler olay arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur(129). Çalışmalarda GFR ve makroalbuminüri düzeyi vasküler hastalıkların varlığı ve ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur(130). Bizim çalışmamızda doppler grubunda, periferik arter hastalığı ile albuminüri arasında anlamlı bir ilişki bulundu (p:0,046). Diyabetik hastaların albuminüri düzeyi arttıkça, anlamlı olarak

periferik arter hastalığı görülme oranı artar. Ancak diğer gruplarda albuminüri düzeyi ve periferik arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Diyabetik hastalarda periferik nöropati varlığı PAH görülme sıklığını 3 kat artırır. Hindistan'da 410 diyabetik hasta ile yapılan çalışmada anormal vibrasyon testi ile PAH arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu durum periferik nöropati ve PAH'ın risk faktörlerinin benzer olmasına bağlanmıştır(181). Benzer şekilde İngiltere'de 3834 tip 2 diyabet hastasında yapılan çalışmada azalmış vibrasyon hissi ile periferik arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur(odds ratio:1,31)(182). Bizim çalışmamızda da azalmış vibrasyon hissi ve periferik arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki saptandı( $p < 0.001$ ).

Fowkes ve arkadaşlarının yaptığı ve Langlois ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, yüksek ürik asit seviyeleri ve düşük ABİ arasında anlamlı ilişki bulunmuştur(131,132). Brezilya'da Monteiro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise düşük ABİ değeri ile ürik asit seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(123). Bizim çalışmamızda ABİ1G1, ABİ2G1, ABİ2G2 ve doppler gruplarında, periferik arter hastalığı ile ürik asit seviyesi arasında anlamlı bir ilişki bulundu(dört grupta da  $p < 0,001$ ). Diyabetik hastalarda azalan GFR, artan albumin atılımı ve plazma ürik asit düzeyinin periferik arter hastalığı varlığıyla ilişkili olduğu düşünüldü.

Hindistan'da Doza ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada her iki cinsiyette de düşük ABI ile uzamış diyabet yılı arasında bağımsız bir ilişki bulunmuştur(122). Escobedo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik hastalarda DM yılı ve PAH gelişme riski arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır(124,125,126). Bizim çalışmamızda da doppler grubunda, periferik arter hastalığı ile DM süresi arasında anlamlı bir ilişki bulundu( $p:0,026$ ). Diyabetik hastaların DM süresi arttıkça, anlamlı olarak periferik arter hastalığı görülme oranı artar. Ancak diğer gruplarda DM süresi ve periferik arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Escobedo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkeklerde düşük ABİ değeri ile obezite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ancak benzer ilişki bayanlarda bulunmamıştır(133). Bizim çalışmamızda ABİ1G2 ve ABİ2G2 gruplarında, periferik arter hastalığı ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki bulundu( sırasıyla  $p$  değerleri 0,014; 0,011). Diyabetik hastaların VKİ arttıkça, anlamlı olarak periferik arter hastalığı

görülme oranı artar. Ancak diğer gruplarda VKİ ve periferik arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Escobedo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkeklerde düşük ABİ değeri ile SKB ve DKB arasında anlamlı ilişki bulunurken bayanlarda ise düşük ABİ ile sadece SKB arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (133). Türkiye’de Uzun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hipertansiyon varlığı ile PAH arasında ilişki bulunamamıştır(134). Bizim çalışmamızda da benzer olarak HT ve PAH arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Bunun nedeni hastaların antihipertansif tedavi almalarından dolayı gerçek tansiyon değerlerinin maskelenmiş olması olabilir.

Periferik arter hastalığı olan hastaların 1/3 ila 1/2'sinde KAH ya da SVO’ya ait kanıtlar bulunmuştur(135,136). Heald ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde 11 epidemiyolojik çalışmada toplam 44590 hasta taranmış ve ABİ değeri 0.9’un altındaki hastalarda tüm nedenlerden ölüm riskinin 1,6 kat daha fazla, kardiyovasküler ölüm riskinin 1,96 kat, koroner arter hastalığı riskinin 1,45 kat, stroke riskinin 1,35 kat daha fazla olduğu bulunmuştur(137). Fowkes ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde 16 kohort çalışmasında toplam 48294 hasta taranmış ve hastalar toplam 480325 yıl takip edilmiştir. Sonuç olarak ayak bileği kol indeksinin, Framingham risk skorlamasından sonra dahi kardiyovasküler olayları tahmin etmede değerli olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada ABİ değeri 0,9’dan düşük olan erkek hastalarda kardiyovasküler nedenlere dayalı ölüm riskinin 2,92 kat daha fazla, bayan hastalarda 2,97 kat daha fazla olduğu saptanmıştır(138). Poredos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KAH bulunan hastalarda %42 oranında PAH gözlenmiştir. Welten ve arkadaşlarının PAH ve KAH’i bulunan hasta gruplarını karşılaştırdıkları çalışmada PAH olan hastaların uzun dönem prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir(139). Koroner arter hastalığı ve PAH birlikteliğinin kötü prognoza işaret etmesi nedeniyle KAH olanlarda ABİ ölçümü ile PAH varlığı da araştırılmalıdır(140). Düşük ABİ’nin duyarlılığı ve özgüllüğü koroner kalp hastalığı olaylarını tahmin etmede %16.5 ve %92.7 olarak, inme olalarını tahmin etmede %16.0 ve %92.2, kardiyovasküler mortalite için %41.0 ve %87.9 olarak saptanmıştır. Gelecekteki kardiyovasküler olayları tahmin etmek açısından ABİ duyarlılığı yüksek, özgüllüğü ise düşük olarak yorumlanmıştır. Progresif PAH’nin kardiyovasküler hastalıklar için belirgin ve bağımsız bir risk faktörü olduğu, KAH ve PAH birlikteliğinin yüksek morbidite ve mortalite riski taşıdığı bildirilmiştir(141,142). ABİ hakkında yapılan Alman

epidemiyolojik çalışmada, normal ABI değeri olan kişilerle karşılaştırıldığında, kardiyovasküler hastalık ve ölüm riskinin ABI değeri 0,7 ve 0,9 arasında olanlarda 2 kat, 0,5'in altında olan hastalarda 5 kat arttığı bulunmuştur(115). Türkiye'de Uzun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada koroner arter hastalığının varlığı ve ciddiyeti ile PAH arasında ilişki bulunmuştur(134). Benzer şekilde Hare ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ABI değeri  $\leq 1$  ve  $>1,4$  olan hastalarda ABI değeri 1,11 ve 1,2 arasında olan hastalarla karşılaştırıldığında kardiyovasküler risk ve ölümün daha sık olduğu saptanmıştır(143). Karabey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada koroner arter hastalığı %35 oranında en sık düşük ABI grubunda saptanmıştır(144). Bizim çalışmamızda doppler grubunda, periferik arter hastalığı ile KAH arasında anlamlı bir ilişki bulundu( $p:0,019$ ). Ancak diğer gruplarda KAH ve periferik arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Benzer şekilde doppler grubunda, periferik arter hastalığı ile SVO arasında anlamlı bir ilişki bulundu( $p:0,014$ ).Ancak diğer gruplarda SVO ve periferik arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Rodondi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TSH seviyesi 7.0 mIU/L ve üzerinde olan subklinik hipotiroidili hastalarda, ötiroid hastalara göre daha fazla oranda konjestif kalp yetmezliği görülmesine rağmen KAH, SVO, PAH prevalansları arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda hipotiroidi tanısı olup tiroid hormon tedavisi altında ötiroid olan diyabetik hastalarda hipotiroidi tanısı olması ile periferik arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Diğer çalışmalarda olduğu gibi Brezilya'da Monteiro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PAH olan ve olmayan grup arasında total kolesterol seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır(145,146,147). Buna rağmen bu çalışmada düşük ABI olan gruptaki hastaların HDL kolesterol seviyeleri ABI normal olan gruba göre daha düşük bulunmuştur. Türkiye'de Uzun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada total kolesterol değerleri ile PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır(134). Bizim çalışmamızda da periferik arter hastalığı olan ve olmayan diyabetik hastalar arasında LDL, trigliserid ve HDL seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Bunun nedeni bazı hastaların lipid düşürücü tedavi almalarından dolayı gerçek lipid profilinin maskelenmiş olması olabilir.

Şiddetli serum hiperhomosisteinemi düzeylerinin ( $>100\mu\text{mol/L}$ ) arterioskleroz ve serebral tromboemboli oluşması ile yakın ilişki olduğu belirlenmiştir. Orta hiperhomosisteineminin ( $20-100\mu\text{mol/L}$ ) ise vasküler risk faktörü olabileceği ve

tıkayıcı damar hastalıklarına, koroner ve serebral hastalıklara yol açabileceği öne sürülmüştür (148). Boers ve arkadaşları prematür aterosklerotik arter hastalığı olan 75 hastayı hiperhomosisteinemi yönünden incelemiş, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalığı olanların yaklaşık 1/3'ünde hiperhomosisteinemi saptamıştır. Clarke ve arkadaşları da benzer bir çalışmada, serebrovasküler hastalıkların %42'sinde, periferik arter hastalıklarının %28'inde, koroner kalp hastalığı olanların ise %30'unda hiperhomosisteinemi olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada hiperhomosisteinemili hastalarda koroner kalp hastalığı riski normale göre 24 kat daha fazla bulunmuştur(149). De Luis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hiperhomosisteinemili Tip 2 diyabetik hastalarda PAH sıklığı % 16 iken, homosistein düzeyi normal olan tip 2 diyabetik hastalarda PAH sıklığı %3 saptanmıştır(71). Ciccione ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Tip 2 diyabetik hastalardan PAH olanların homosistein düzeyi ortalamaları ile PAH olmayan hastaların homosistein düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır( $p>0,05$ )(150). Bizim çalışmamızda ise tüm gruplarda, periferik arter hastalığı ile homosistein seviyesi arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Diyabetik hastaların homosistein seviyesi arttıkça, anlamlı olarak periferik arter hastalığı görülme oranı artar.

Balletshofer ve arkadaşlarının Tip 2 Diyabetik hastaların birinci derece yakınlarında insülin direnci ve endotel disfonksiyonu arasındaki ilişki üzerine yaptıkları çalışmada insülin direnci yüksek olan kişilerde anlamlı olarak daha fazla oranda endotel disfonksiyonu olduğu ve bu endotel disfonksiyonunun da gelecekteki aterosklerotik olayların öncüsü olduğu bulunmuştur(151). Bizim çalışmamızda tüm gruplarda, periferik arter hastalığı ile HOMA-IR arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Diyabetik hastaların insülin direnci arttıkça, anlamlı olarak periferik arter hastalığı görülme oranı artar.

In vitro çalışmalarda ekstraselüler fosfora cevap olarak insan aort vasküler düz kas hücrelerinde kalsifikasyon oluştuğunun gösterilmesi ile fosforun vasküler kalsifikasyon ve damar sertleşmesiyle ilişkili olduğu hipotezi ortaya atıldıktan sonra yapılan çalışmalarda kronik böbrek hastalığı olan kişiler dışında, serum fosfor seviyesinin kardiyovasküler olaylar ve ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğu, serum fosforunun aterosklerozun progresyonunu hızlandırdığı bulunmuştur(152). ABD'de yaşlı erkek hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, düşük ABİ(<0,9) ve yüksek ABİ (>1,4) değeri ile serum fosforu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bizim

çalışmamızda ise serum fosfor seviyesi ve periferik arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Artmış kardiyovasküler riskine ve prevalansına rağmen PAH'li hastaların sadece %25'i tedavi almaktadır(153). Oysaki PAH olan hastalarda, antiplatelet ilaçlar, statinler, ACEİ gibi tedavilerle gelecekteki kardiyovasküler olaylardan korunabileceği bildirilmiştir(143,154,155). Bu nedenle özellikle risk faktörü olan kişilerde PAH tanısının erken dönemde konması büyük önem taşır. PAH olan hastalarda gelecekteki serebrovasküler ve kardiyovasküler olayların önüne geçmek için hastadaki mevcut diğer kardiyovasküler risk faktörleri belirlenerek bunlarla mücadele edilmelidir, bacakla ilgili semptomlar tedavi edilerek hastanın hareket kabiliyeti ve yaşam kalitesi artırılmalıdır, ayak bakımına önem verilerek ülser oluşumu ve amputasyonlar engellenmelidir(156,157,158,159).

ABİ, periferik arter hastalığını belirlemede sensitif ve maliyet etkin bir ölçüm yöntemidir. Ayak bileği brakiyal indeksi genel nüfus için non-invaziv bir tarama yöntemidir ve anjiyografi ile tanı konmuş PAH'lerde %95 duyarlılık, %99 özgüllük gösterir(144). ABİ, PAH tanısında ilk basamak tarama yöntemidir. PAH tanısında altın tanı standardı olan anjiyografi ile karşılaştırıldığında ABİ'nin %79-95 sensitivitesi ve %95-96 spesifitesi vardır. İnvaziv olmayan ve ucuz bir yöntemdir(160,161). Klodikasyon, ayak üserleri, istirahatte bacak ağrısı gibi tipik semptomlar, PAH'li hastaların ancak küçük bir kısmında bulunmaktadır(162,163,164). Buna rağmen kardiyovasküler risk hem semptomatik hem de semptomatik olmayan PAH'li hastalarda artmıştır(165). Fizik muayenede nabız anormallikleri olması PAH tanısı için yeterli değildir(166).

Öyküsünde kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık olmasa dahi PAH'li hastalar, öykülerinde kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık olan hastalar kadar kardiyovasküler mortalite riskine sahiptirler. Bu nedenle risk faktörü olan hastalara ABİ ölçümü yapılarak periferik arter hastalığı tanısının konması erken müdahale açısından çok büyük önem taşır. Diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da ABİ yöntemiyle konulan PAH tanısının doppler ultrason sonuçları baz alındığında yüksek derecede uyumlu olduğu bulundu. Bizim çalışmamızın diğer çalışmalara göre üstün tarafı ise ABİ'nin her iki yöntemle de hesaplanması ve hesaplanan ABİ değerlerinin kesim(cut off) noktalarına göre üçer gruba ( $\leq 0,9$  ;  $\leq 0,9 > 1,30$  ;  $\leq 0,9 > 1,40$ ) ayrılmasıdır. Böylece PAH tanısını koymada hangi hesaplama

yönteminin ve hangi kesim noktasının alınmasının daha güvenilir olduğu hakkında veriler elde edildi. AHA ve TASC2 klavuzlarında yer alan ABİ hesaplama yöntemi yerine dorsalis pedis veya tibialis posterior arter SKB'larından düşük olanını brakiyel arter basınçlarından yüksek olanına bölerek hesaplanan ikinci yöntem ile PAH prevalansı arasında klavuzlarda yer alan hesaplama yöntemiyle bulunan ABİ'ya göre daha güçlü bir ilişki saptandı. PAH ve DM'nin kronik komplikasyonları arasındaki ilişki incelendiğinde tüm gruplarda PAH; artmış insülin direnci, azalmış vibrasyon hissi, artmış homosistein düzeyleri ve artan yaş ile ilişkili bulundu. Vibrasyon testi yatak başında kolayca uygulanabilen bir testtir ve PAH'ı saptamada yüksek spesifite ve sensitiviteye sahiptir. Dolayısıyla çalışmamızda elde edilen verilere göre diyabetik hastalarda ilerleyen yaşla birlikte dorsalis pedis nabız özellikleri, vibrasyon hissi, insülin direnci ve homosistein düzeylerine göre PAH öngörülebilir. ABİ, PAH'ı saptamada kullanılan yöntemlere göre çok daha maliyet etkin bir yöntemdir. Riskli hastalarda kesin PAH tanısını koymak için ABİ'nin özellikle ikinci hesaplama yöntemiyle değerlendirilmesi, gelecekte oluşması beklenen komplikasyonların önüne geçilmesi açısından önem taşır.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1- 40 yaş üzeri diyabetik hastalarda PAH prevalansı doppler USG ile değerlendirildiğinde Türkiye’de daha önce yapılmış çalışmalar ile uyumlu olarak %19,8 olarak bulundu.

2- AHA ve TASC2 klavuzlarında yer alan ABİ hesaplama yöntemine(ABİ1) göre dorsalis pedis veya tibialis posterior arter SKB’larından düşük olanını brakıyel arter basınçlarından yüksek olanına bölerek hesaplanan ikinci yöntem(ABİ2) ile PAH prevalansı arasında daha güçlü bir ilişki saptandı.(Birinci yöntemin kapa değeri 0.638, ikinci yöntemin kapa değeri 0,655).

3- Periferik arter hastalığını saptamada en spesifik olan grup ABİ2G1 grubu, en sensitiv gruplar ise ABİ1G2 ve ABİ2G2 gruplarıydı. (ABİ1G1 sensitivite % 96, spesifite 81,4; ABİ2G1 sensitivite % 96, spesifite 82,6; ABİ1G2 sensitivite % 100, spesifite 76; ABİ2G2 sensitivite % 100, spesifite 77,9; ABİ1G3 sensitivite % 96, spesifite 79,1; ABİ2G3 sensitivite % 96, spesifite 80,2)

4- Tüm gruplarda, periferik arter hastalığı ile artan yaş, zayıf/azalmış dorsalis arter nabzı, azalmış vibrasyon hissi, artmış insülin direnci, yüksek homosistein düzeyi arasında anlamlı ilişki bulundu.

5- Doppler grubunda, periferik arter hastalığı ile DM süresi arasında anlamlı bir ilişki bulundu(p:0,026). Diyabetik hastaların DM süresi arttıkça, anlamlı olarak periferik arter hastalığı görülme oranı artar. Ancak diğer gruplarda DM süresi ve periferik arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

6-ABİ1G2 ve ABİ2G2 gruplarında, periferik arter hastalığı ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki bulundu( sırasıyla p değerleri 0,014; 0,011). Diyabetik hastaların VKİ arttıkça, anlamlı olarak periferik arter hastalığı görülme oranı artar. Ancak diğer gruplarda VKİ ve periferik arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

7- Doppler grubunda, periferik arter hastalığı ile KAH arasında anlamlı bir ilişki bulundu(p:0,019). Ancak diğer gruplarda KAH ve periferik arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

8- Doppler grubunda, periferik arter hastalığı ile SVO arasında anlamlı bir ilişki bulundu(p:0,014). Ancak diğer gruplarda SVO ve periferik arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.



9-Periferik hastalığı olan ve olmayan hastalar arasında klopidogrel dışında kullanılan ilaçlar (Metformin, sülfonilüre, akarboz, nateglinid, pioglitazon, DPPA4 inhibitörü, bazal insülin, bolus insülin, ACEİ, kalsiyum kanal blokerü, diüretik, beta bloker, ARB, alfa antagonist, statin, fenofibrat, ASA, pregabalin, alfalipoik asit, gabapentin) arasında anlamlı bir fark bulunamadı. ABİ1G1, ABİ2G1, ABİ2G3 ve doppler gruplarında, periferik arter hastalığı ile klopidogrel kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulundu.(sırasıyla p değerleri 0,025;0,022; 0,049; 0,002).Ancak diğer gruplarda klopidogrel kullanımı ve periferik arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

10- Doppler grubunda, periferik arter hastalığı ile GFR arasında anlamlı bir ilişki bulundu(p:0,046). Diyabetik hastalarda GFR azaldıkça, anlamlı olarak periferik arter hastalığı görülme oranı artar. Ancak diğer gruplarda GFR ve periferik arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

11- Doppler grubunda, periferik arter hastalığı ile albuminüri arasında anlamlı bir ilişki bulundu (p:0,046). Diyabetik hastaların albuminüri düzeyi arttıkça, anlamlı olarak periferik arter hastalığı görülme oranı artar. Ancak diğer gruplarda albuminüri düzeyi ve periferik arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

12-Doppler grubunda, periferik arter hastalığı ile diyabetik retinopati arasında anlamlı bir ilişki bulundu(p:0,049). Ancak diğer gruplarda diyabetik retinopati ve periferik arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

13- ABİ1G1, ABİ2G1, ABİ2G2 ve doppler gruplarında, periferik arter hastalığı ile ürik asit seviyesi arasında anlamlı bir ilişki bulundu(dört grupta da  $p<0,001$ ). Diyabetik hastaların ürik asit seviyesi arttıkça, anlamlı olarak periferik arter hastalığı görülme oranı artar. Ancak diğer gruplarda ürik asit seviyesi ve periferik arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

14- Hiçbir grupta cinsiyet, hipotiroidi, KRY, HT, hipertansif retinopati, hepatosteatoz, diyabetik nöropati, serum fosfor, HbA1c, LDL, trigliserid ve HDL seviyeleri ile PAH arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

**KAYNAKLAR**

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği DM ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuzu 2009
2. Doç.Dr.Serdar Güler Türkiye diyabet önleme ve koruma vakfı DİABTÜRK
3. Markku Laakso, B.J. Goldstein, D.Müller-Wi-eland. Epidemiology and diagnosis of type 2 diabetes; 2003
4. Satman I. et al-the TURDEP Group, Population-based study of Diabetes and related risk characteristics of Turkey. Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study. Diabetes Care, 2002; 25:1551-1556.
5. Ronald A. Codario. Çeviri: Karşıdağ K, Sağlam H.Tip 2 Diyabet, Pre-Diyabet ve Metabolik Sendrom: Birinci Basamak Tanı ve Tedavi Rehberi- Bölüm 8. Humana Press 2005
6. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. N Engl J Med 2001;344:1608-21.
7. Begelman SM, Jaff MR. Noninvasive diagnostic strategies for peripheral arterial disease. Cleve Clin J Med 2006;73 Suppl 4: S22-9.
8. Welten GM, Schouten O, Chonchol M, Hoeks SE, Bax JJ, Van Domburg RT, et al. Prognosis of patients with peripheral arterial disease. J Cardiovasc Surg (Torino)2009;50:109-21.
9. Zimmet P., Williams J., de Courten M. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Eds:J.A.M. Wass, S.M. Shalet, E. Gale, S. Amiel. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. Oxford, New York, Oxford University Press, 1635-1646
10. World Health Organization, International Diabetes Federation. Diabetes Action Now. An initiative of the World Health Organization and the International Diabetes Federation. WHO, Switzerland, 2004
11. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27:1047-53
12. Diabetes Atlas 3rd Edition, Brussels, International Diabetes Federation, 2006

13. Donovan DS. Epidemiology of diabetes and its burden in the World and in the United States. *Principles of Diabetes Mellitus*. 2002, pp 107-21
14. Satman I, Yılmaz MT, Şengul A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-6
15. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: The Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988–1994. *Diabetes Care* 21:518–524,1998
16. Laakso M. Tip 2 diyabetin epidemiyolojisi ve tanısı. In: Goldstein BJ, Müler-Wieland D. (eds), *Textbook of Type 2 Diabetes*. New York, Martin Dunitz Group 2003. çeviri Ed: Akman AC. I.Baskı. AND Yayıncılık, Düzey Matbaası İstanbul 2004;1-12.
17. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001;51-61, 63-67, 69-81, 215-17
18. Yenigün M, Altuntaş Y. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevleri 2. Baskı 2001; 69-85, 215-219, 219-237, 237-245.
19. Groop LC, Widen E, Ferrannini E. İnsulin resistance and insulin deficiency in pathogenesis of type 2 diabetes 1993;36:1326-31.
20. De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. In: Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA, Keen H (eds), *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Second edition. Chichester, John Wiley & Sons Ltd. 1997;81:635-89.
21. Pfüntzer A, Kunt T, Hohberg C, Mondok A, Pahler S, Konrad T, Lübber G, Forst T. Fasting Intact Proinsulin Is a Highly Specific Predictor of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:682-7.
22. DeFronzo RA. The triumvirate: beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1998; 37: 667.
23. Biberoglu K, Süleymanlar G., Ünal S. Temel İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi 2.Baskı 2003: 2279-2332.

24. Yenigün M, Altuntaş Y. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevleri 2. Baskı 2001; 69-85, 215-219, 219-237, 237-245.
25. Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları, Göksun A: Diabetes Mellitus'ta klinik bulgular. Güneş Kitabevi, Ankara, 2003;2279-2341.
26. Orhan Y. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, Nobel, İstanbul, 2001;246-86.
27. Gill G. Diabetes Mellitus. Diabetes 2000;32:321-34.
28. Bennett PH , Knowler W, Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and glucose homeostasis. Joslin's Diabetes Mellitus, 14th ed, Philadelphia, PA, Lippincott Williams&Wilkins 2005; 331-341.
29. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group. Diabetes. 1986 May;35(5):530-45.
30. Candegir Yılmaz, Temel Yılmaz, S. İmamoglu. Diabetes Mellitus'ta kronik komplikasyonların patogenezi 2000, Gri Tasarım, 2000;135-138.
31. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksoon JK, et al. Prevention of type 2 diabetes by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001;344:1343-50
32. International Diabetes Federation, World Diabetes Foundation. Diabetes Atlas. 2nd Edition, Brussels, International Diabetes Federation, 2003
33. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 4. Baskı, Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın Tanıtım Ltd. Şti. Ankara, 2009.
34. Williams R. Public health problems of diabetes mellitus and its cost to the community. Eds: G.Wiiliams, J. Pickup. Textbook of Diabetes, 2nd Edition, Volume I, Cambridge, Blackwell Sci. 1997, 4.1-4.4

35. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, et al. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005;366(9498):1719-24
36. The Expert Committee on the diagnosis and classification of 16. diabetes mellitus: Report on the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 21(Suppl. 1): S5-S19, 1998
37. Prevention of diabetes mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization, 1994
38. World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation, WHO Publ., Geneva, 1999
39. Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması, T.C. Sağlık Bakanlığı 2004, Ankara.
40. Brownlee M, Aiello LP, Cooper ME. Complications of Diabetes Mellitus. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonosky KS, Larsen PR (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2008 p. 1478-83
41. Huang ES, Basu A, O'Grady M, Capretta JC. Projecting the future diabetes population size and related costs for the U.S. *Diabetes Care* 2009;32:2225-9
42. Laakso M. Tip 2 diyabetin epidemiyolojisi ve tanısı. In: Goldstein BJ, Müler-Wieland, *Textbook of Type 2 Diabetes*. New York, Martin Dunitz Group 2003. çeviri Ed:Akman AC. I.Baskı. AND Yayıncılık, Düzey Matbaası İstanbul 2004;1-12.
43. Özer E. Diyabette tıbbi beslenme tedavisi. *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji* 2003;1:198-201.
44. UK Prospective Diabetes Study-7: Response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type 2 diabetic patients, UKPDS Group. *Metabolism* 1990;39:905-12.
45. Hiatt WR, Marshall JA, Baxter J, Sandoval R, Hildebrandt W, Kahn LR, Hamman RF: Diagnostic methods for peripheral arterial disease in the San Luis Valley Diabetes Study. *J Clin Epidemiol* 1990, 43:597-606.
46. Candeğer Yılmaz, Temel Yılmaz, Sazi \_mamoglu. Diabetes Mellitus'ta egzersiz tedavisi In: *Diabetes Mellitus 2000*, 2000, Gri Tasarım, 2000;65-71.

47. Candeğer Yılmaz, Temel Yılmaz, Sazi İmamoglu. Diabetes Mellitus'ta oral antidiyabetik tedavi. In: Diabetes Mellitus 2000, Gri Tasarım, 2000;85-97.
48. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. J Am Coll Cardiol 2006;47:921-9.
49. Rhee SY, Guan H, Liu ZM, Cheng SW, Waspadji S, Palmes P, Tai TY, Suwanwalaikorn S, Kim YS; PADSEARCH Study Group. Multi-country study on the prevalence and clinical features of peripheral arterial disease in Asian type 2 diabetes patients at high risk of atherosclerosis. Diabetes Res Clin Pract 2007;76:82-92.
50. Chou CK, Weng SW, Chang HW, Chen CY, Su SC, Liu RT. Analysis of traditional and nontraditional risk factors for peripheral arterial disease in elderly type 2 diabetic patients in Taiwan. Diabetes Res Clin Pract 2008; 81: 331-337.
51. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Richard AJ, Röther J, Wilson PW: REACH Registry Investigators: International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2006, 295:180-9
52. Pan X-R, Li G-W, Hu Y-H, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care 1997;20:537-44.
53. American Diabetes Association 2002 guideline.<http://www.diabetes.org/diabetes-statistics.jsp>
54. Yılmaz M.T : Aylık Sağlık Meslek Dergisi 1:3 1997. Hatemi H.: Diabetes Mellitusun tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi 7: 497 – 499 1996.
55. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. USA: McGraw Hill, 2005;2152- 80
56. Huang ES, Basu A, O'Grady M, Capretta JC. Projecting the future diabetes population size and related costs for the U.S. Diabetes Care 2009; 32:2225-9
57. Satman İ, TURDEP Çalışma Grubu. TURDEP-II Çalışması ilk sonuçlar, 32.TEMH Kongresi, 13-17 Ekim 2010, Antalya

58. EURODIAB-ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000;355:873-6
60. Karşıdağ K, Intracellular glukoz transporterleri ölçüm metodolojisi ve klinik önemi. Edit: Büyükdevrim S, Yılmaz T, Satman İ, Dinççağ N, Karşıdağ K, Altuntaş Y. *Diyabetolojiye Giriş*. Fatih Ofset 1996: 79-86.
61. National Diabetes Data Group. Classification and Diagnosis of diabetes mellitus and categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-57.
62. Başkal N. *Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması*. Edit: Erdoğan G. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. MN Medikal&Nobel 2.baskı 2005: 342-349.
63. Braunwald E, Fauci A.S, Kasper D.L, Hauser S.L, Longo D.L, Jameson J.L, Harrison İç Hastalıkları Prensipleri Nobel Tıp Kitabevleri 15.Baskı 2004: 1382-1386, 2109-2143.
64. Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: 5-10.
65. Büyüköztürk K, Atamer T, Dilmener M, Erzenin F, Kaysı A, Ökten A. İç Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri 2007: 489-561.
66. İmamoğlu S. *Diabetes Mellitus*. Ed. Dolar E, İç Hastalıkları, Nobel&Günes Tıp Kitabevi İstanbul; 2005: 692-719
67. Binaghi F, Fronteddu PF, Cannas F, Caredda E, Uras A, Garau P, Pitzus F: Prevalence of peripheral arterial occlusive disease and associated risk factors in a sample of southern Sardinian population. *Int Angiol* 1994, 13(3):233-45.
68. Thomas GN, Critchley JA, Tomlinson B, Cockram CS, Chan JC. Peripheral vascular disease in type 2 diabetic Chinese patients: associations with metabolic indices, concomitant vascular disease and genetic factors. *Diabet Med* 2003; 20: 988-995
69. Tseng CH. Prevalence and risk factors of peripheral arterial obstructive disease in Taiwanese type 2 diabetic patients. *Angiology* 2003; 54: 331-338.
70. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes

- FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodríguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM: Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008, 300:197-208.
71. Filippella M, Lillaz E, Ciccarelli A, Giardina S, Massimetti E, Navaretta F, Antico A, Veronesi M, Lombardi G, Colao A, Ghigo E, Benso A, Doveri G: Ankle brachial pressure index usefulness as predictor factor for coronary heart disease in diabetic patients. *J Endocrinol Invest* 2007, 30:721-725.
  72. Poredos P, Jug B. The prevalence of peripheral arterial disease in high risk subjects and coronary or cerebrovascular patients. *Angiology* 2007;58:309-15.
  73. Pearson T, Kukulka G, Ur Rahman Z: Ankle brachial index measurement in primary care setting: how long does it take? *South Med J* 2009, 102(11):1106-10.
  74. Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, Browner D: Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992, 326:381-86.
  75. Stein R, Hriljac I, Halperin JL, Gustavson SM, Teodorescu V, Olin JW: Limitation of the resting ankle-brachial index in symptomatic patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2006, 11(1):29-33.
  76. Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Rinkens PE, Knottnerus JA, van Ree JW: Asymptomatic peripheral arterial occlusive disease predicted cardiovascular morbidity and mortality in a 7-year follow-up study. *J Clin Epidemiol* 2004, 57(3):294-300.
  77. Mohler E III, Giri J: Management of peripheral arterial disease patients: comparing the ACC/AHA and TASC-II guidelines. *Curr Med Res Opin* 2008, 24(9):2509-22



78. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM, Hiatt WR: Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001, 286:1317-24.
79. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, Howard BV: Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation* 2004, 109(6):733-9.
80. Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Rutan GH, Locher J, Kuller LH: Lower extremity arterial disease in elderly subjects with systolic hypertension. *J Clin Epidemiol* 1991, 44:15-20.
81. Welten GM, Schouten O, Chonchol M, Hoeks SE, Bax JJ, Van Domburg RT, et al. Prognosis of patients with peripheral arterial disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2009;50:109-21.(3-1)
82. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286:1317–1324.
83. McDermott MM, Greenland P, Liu K, et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA* 2001; 286:1599–1606.
84. Criqui MH, Fronek A, Klauber MR, Barrett-Connor E, Gabriel S. The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from noninvasive testing in a defined population. *Circulation* 1985; 71:516–522
85. Price JF, Stewart MC, Douglas AF, Murray GD, Fowkes GF: Frequency of a low ankle brachial index in the general population by age, sex and deprivation: cross-sectional survey of 28,980 men and women. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008, 15(3):370-5.
86. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, Powe NR, Siscovick D: Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease

- and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19(3):538-45.
87. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, TASC II Working Group, 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, Rutherford RB, Sheehan P, Sillesen H, Rosenfield K: Inter-Society Consensus for the Bozkurt et al. *BMC Cardiovascular Disorders* 2011,11:4 Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007, 33(Suppl 1):1-75.
  88. Khan NA, Rhaim SA, Anand SS, Simel DL, Panju A: Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? *JAMA* 2006, 295:536-546
  89. WANG Li, DU Fan, MAO Hong, WANG Hong-xiang and ZHAO Shi; Prevalence and related risk factors of peripheral arterial disease in elderly patients with type 2 diabetes in Wuhan, Central China
  90. Vascular Disease Foundation. ABI. 2008. [www.vdf.org/diseaseinfo/pad/anklebrachial.php](http://www.vdf.org/diseaseinfo/pad/anklebrachial.php).
  91. Oser RF, Picus D, Hicks ME, Darcy MD, Hovsepian DM. Accuracy of DSA in the evaluation of patency of infrapopliteal vessels. *J Vasc Interv Radiol* 1995; 6: 589–594.
  92. Sorensen KE, Kristensen IB, Celermajer DS. Atherosclerosis in the human brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 318–322.
  93. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344: 1608–1621.
  94. Guo X, Li J, Pang W, et al. Sensitivity and specificity of ankle–brachial index for detecting angiographic stenosis of peripheral arteries. *Circ J* 2008; 72: 605–610.
  95. Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JJ, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol* 1996; 22: 391–398.

96. Premalatha G, Shanthirani S, Deepa R, Markovitz J, Mohan V. Prevalence and risk factors of peripheral vascular disease in a selected South Indian population: the Chennai Urban Population Study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1295-1300.
97. Ji Hee Yu, Jenie Yoonoo Hwang, Mi-Seon Shin, Chang Hee Jung, Eun Hee Kim, Sang Ah Lee, Eun Hee Koh, Woo Je Lee, Min-Seon Kim, Joong-Yeol Park, Ki-Up Lee; The Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Korean Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Attending a University Hospital; *Diabetes Metab* 2011; 35:543 -550 <http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2011.35.5.543> pISSN 2233-6079 · eISSN 2233-6087
98. Doobay AV, Anand SS: Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25(7):1463-9.
99. Enoch A, Ijeoma A: The role of ankle-brachial index as a screening test for coronary artery disease in the Hispanic population. *South Med J* 2008, 101(11):1117-20
100. Price JF, Tzoulaki I, Lee AJ, Fowkes FG: Ankle brachial index and intima media thickness predict cardiovascular events similarly and increased prediction when combined. *J Clin Epidemiol* 2007, 60(10):1067-75.
101. Kuller LH, Shemanski L, Psaty BM, Borhani NO, Gardin J, Haan MN, O'Leary DH, Savage PJ, Tell GS, Tracy R: Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation* 1995,92:720-726
102. Selvin E, Erlinger TP: 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* 2004, 110:738-43.
103. Abbott RD, Petrovitch H, Rodriguez BL, Yano K, Schatz IJ, Popper JS, Masaki KH, Ross GW, Curb JD: Ankle/brachial blood pressure in men >70 years of age and the risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2000, 86(3):280-4.
104. Fowkes FG, Low LP, Tuta S, Kozak J: AGATHA Investigators: Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular

- disease: results of the international AGATHA study. *Eur Heart J* 2006, 27(15):1861-7.
105. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, Trampisch HJ: High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004, 172(1):95-105.
107. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Kjeldsen SE, Erdine S, Narkiewicz K, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Cifkova R, Dominiczak A, Fagard R, Heagerty AM, Laurent S, Lindholm LH, Mancia G, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Filippatos G, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Kiowski W, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Viigimaa M, Waeber B, Williams B, Zamorano JL: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology: 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007, 28(12):1462-536.
108. 2011 Writing Group Members; 2005 Writing Committee Members; ACCF/AHA Task Force Members. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011; 124:2020–2045.

109. Mohler ER 3rd, Treat-Jacobson D, Reilly MP, et al. Utility and barriers to performance of the ankle-brachial index in primary care practice. *Vasc Med* 2004; 9:253–260.
110. Diehm C, Lange S, Darius H, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, Haberl RL, Allenberg JR, Dasch B, Trampisch HJ. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur Heart J*. 2006;27:1743–1749.
111. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, Crouse JR III, Friedman L, Fuster V, Herrington DM, Kuller LH, Ridker PM, Roberts WC, Stanford W, Stone N, Swan HJ, Taubert KA, Wexler L. Prevention Conference V: beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation*. 2000;101:16–22.
112. Sloan H, Wills EM. Ankle-brachial index. Calculating your patient's vascular risks. *Nursing* 1999; 29: 58-59.
113. Yao ST, Hobbs JT, Irvine WT. Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. *Br J Surg* 1969; 56:676–679.
114. Stein R, Hriljac I, Halperin JL, Gustavson SM, Teodorescu V, Olin JW. Limitation of the resting ankle-brachial index in symptomatic patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2006; 11:29–33
115. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, et al; German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index Study Group. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation* 2009; 120:2053–2061.
116. Orchard TJ, Strandness DE Jr. Assessment of peripheral vascular disease in diabetes. Report and recommendations of an international workshop sponsored by the American Diabetes Association and the American Heart Association September 18–20, 1992 New Orleans, Louisiana. *Circulation* 1993; 88: 819–828.
117. Schroder F, Diehm N, Kareem S, et al. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2006; 44: 531–536.

118. Niazi K, Khan TH, Easley KA. Diagnostic utility of the two methods of ankle brachial index in the detection of peripheral arterial disease of lower extremities. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68: 788–792.
119. Klein S, Hage JJ. Measurement, calculation, and normal range of the ankle–arm index: a bibliometric analysis and recommendation for standardization. *Ann Vasc Surg* 2006; 20: 282–292.
120. Espinola-Klein, H. J. Rupprecht, C. Bickel et al., “Different calculations of ankle-brachial index and their impact on cardiovascular risk prediction,” *Circulation*, vol. 118, no. 9, pp. 961–967, 2008.
121. Schröder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, Lawall H, Diehm C. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2006;44:531–536.
122. Badaruddoza Doza,1 Manpreet Kaur, Sonia Chopra, and Rohit Kapoor Hindawi Publishing Corporation *International Journal of Hypertension* Volume 2012, Article ID 485812 Cardiovascular Risk Factors and Distributions of the Ankle-Brachial Index among Type 2 Diabetes Mellitus Patients
123. Raphael Monteiro, Renata Marto, and Mario Fritsch Neves, Risk Factors Related to Low Ankle-Brachial Index Measured by Traditional and Modified Definition in Hypertensive Elderly Patients
124. Al-Delaimy WK, Merchant TA, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Effect of type 2 diabetes and its duration on the risk of peripheral arterial disease among men. *Am J Med.* 2004;116(4):236-240.
125. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004;141(6):421-431.
126. Zeeuw D, Parving HH, Henning RH. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Aug;17(8):2100- 2105. Epub 2006 Jul 6.

127. J. H. Ix, R. Katz, I. H. De Boer et al., “Association of chronic kidney disease with the spectrum of ankle brachial index. The CHS (Cardiovascular Health Study),” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 54, no. 13, pp. 1176–1184, 2009.
128. L. Zheng, J. Yu, J. Li et al. “Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease among Chinese hypertensive patients with and without known cardiovascular disease,” *Acta Cardiologica*, vol. 63, no. 6, pp. 693–699, 2008.
129. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al; HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286(4):421-426
130. Liu JE, Robbins DC, Palmieri V, et al. Association of albuminuria with systolic and diastolic left ventricular dysfunction in type 2 diabetes: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(11):2022-2028.
131. F. G. Fowkes, G. D. Murray, I. Butcher et al., “Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis,” *Journal of the American Medical Association*, vol. 300, no. 2, pp. 197–208, 2008.
132. M. Langlois, D. De Bacquer, D. Duprez, M. De Buyzere, J. Delanghe, and V. Blaton, “Serum uric acid in hypertensive patients with and without peripheral arterial disease,” *Atherosclerosis*, vol. 168, no. 1, pp. 163–168, 2003.
133. Association Between Albuminuria and Duration of Diabetes and Myocardial Dysfunction and Peripheral Arterial Disease Among Patients With Stable Coronary Artery Disease in the BARI 2D Study Jorge Escobedo, MD, MSc; Jamal S. Rana, MD, PhD; Manuel S. Lombardero, MS; Stewart G. Albert, MD; Andrew M. Davis, MD, MPH; Frank P. Kennedy, MD; Arshag D. Mooradian, MD; David G. Robertson, MD; V. S. Srinivas, MBBS; and Suzanne S. P. Gebhart, MD; for the BARI 2D Study Group
134. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005; 47: 279-281 Koroner kalp hastalığı ciddiyetinin tahmininde kolay bir fiziksel değerlendirme bulgusu olan ayak bileği-kol indeksinin kullanılması Şenay Uzun, Huriye Vural, Mehmet Uzun, Oben Baysan

135. Valentine RJ, Grayburn PA, Eichhorn EJ, Myers SI, Clagett GP. Coronary artery disease is highly prevalent among patients with premature peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1994; 19:668–674.
136. Hertzner NR, Beven EG, Young JR, et al. Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg* 1984; 199:223–233
137. Heald CL, Fowkes FG, Murray GD, Price JF; Ankle Brachial Index Collaboration. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. *Atherosclerosis* 2006; 189:61–69.
138. Ankle Brachial Index Collaboration; Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:197–208.
139. Welten GM, Schouten O, Hoeks SE, Chonchol M, Vidakovic R, van Domburg RT, et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease: a comparison in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1588-96.
140. Herrmann MA, et al. Prevalence of unknown peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease: data in primary care from the IPSILON study. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102:625-31.
141. Moussa ID, Jaff MR, Mehran R, Gray W, Dangas G, Lazic Z, et al. Prevalence and prediction of previously unrecognized peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease: the Peripheral Arterial Disease in Interventional Patients Study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:719-24.
142. Criqui MH, Ninomiya JK, Wingard DL, Ji M, Fronek A. Progression of peripheral arterial disease predicts cardiovascular disease morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1736-42.
143. Gornik HL, Creager MA. Contemporary management of peripheral arterial disease: I. cardiovascular risk-factor modification. *Cleve Clin J Med* 2006; 73(suppl 4):S30–S37



144. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2012;20(3):450-457 İskemik periferik arter hastalığı: Bir tarama çalışması Özalp Karabay, Mustafa Karaçelik, Levent Yılık, Nil Tekin, Ahmet Birtan İriz, Senem Kumdereli, Ali Gürbüz, Tanzer Çalkavur
145. R. D. Abbott, B. L. Rodriguez, H. Petrovitch et al., “Anklebrachial blood pressure in elderly men and the risk of stroke: the Honolulu Heart Program,” *Journal of Clinical Epidemiology*, vol. 54, no. 10, pp. 973–978, 2001.
146. C. Diehm, S. Lange, H. J. Trampisch et al., “Relationship between lipid parameters and the presence of peripheral arterial disease in elderly patients,” *Current Medical Research and Opinion*, vol. 20, no. 12, pp. 1873–1875, 2004.
147. H. M. Krumholz, T. E. Seeman, S. S. Merrill et al., “Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years,” *Journal of the American Medical Association*, vol. 272, no. 17, pp. 1335–1340, 1994.
148. Lindgren A, Brattström I, Norrving B, et al. Plasma Homocysteine in Acute and Convalescent Phases After Stroke. *Stroke*,1995; 26:795-802.
149. Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkları. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş.* 2001; 29:181-190.
150. Ciccarone E, Di Castelnuovo A, Assanelli D, Archetti S, Ruggeri G, Salcuni N, Donati MB, Capani F, Iacoviello L, GENDIABE Investigator Angela Valenti Laboratory of Genetic and Environmental Risk Factors for Thrombotic Disease, Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Italy 2004.
151. Endothelial Dysfunction Is Detectable in Young Normotensive First-Degree Relatives of Subjects With Type2 Diabetes in Association With Insulin Resistance Bernd M. Balletshofer, MD; Kilian Rittig; Markus D. Enderle, MD; Anette Volk, MD; Elke Maerker; Stephan Jacob, MD; Stephan Matthaei, MD; Kristian Rett, MD; Hans U.
152. Onufrak SJ, Bellasi A, Shaw LJ, et al. Phosphorus levels are associated with subclinical atherosclerosis in the general population. *Atherosclerosis*. 2008;199(2):424–431.

153. American Heart Association. 2008 Update. Peripheral Arterial Disease Statistics.<http://www.heart.org/downloadable/heart/1198011637413FS26PAD08.REVdoc.pdf>.
154. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71–86.
155. Heart Protection Study Collaborative Group. 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* 2007; 45:645–654.
156. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206–1252.
157. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143–3421.
158. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:298–304.
159. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al; American Association for Vascular Surgery; Society for Vascular Surgery; Society for Cardiovascular Angiography

and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology; ACC/ AHA Task Force on Practice Guidelines Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; Vascular Disease Foundation. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006; 113:e463–e654.

160. Carter SA. Clinical measurement of systolic pressures in limbs with arterial occlusive disease. *JAMA* 1969; 207:1869–1874.
161. Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JJ, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol* 1996; 22:391–398.
162. Selvin E, Erlinger TP. 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*. 2004;110:738–743.
163. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, Trampisch HJ. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2004;172:95–105.

164. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:185–192.
165. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 1992;326:381–386.
166. Khan NA, Rahim SA, Anand SS, Simel DL, Panju A. Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease. *JAMA.* 2006;295:536–546.
167. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC (1985). "Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.. *Diabetologia* 28 (7): 412–9.
168. Huang ve ark. Subclinical atherosclerosis in the general population. *Atherosclerosis.* 2008;197(1):414–420.
169. Nörolojik muayene Prof. Dr. M. Barış Baslo, Prof. Dr. Aynur Baslo, Prof. Dr. Ahmet Çalışkan
170. Nörolojik muayene Sara ZARKO BAHAR, Edip AKTİN
171. Cumhuri Ertekin. Diyabetik Nöropatiler, Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik, Türkiye 2006:211-228
172. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, et al. Prevalance and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J* 2002;143:961-5
173. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from th National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation* 2004;110:738-43.
174. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, et al. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1991;20:384-92

175. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, et al. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:894-9
176. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, et al. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:44-9
177. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, et al. Ankle arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 1993;88:837-45
178. Schneider DJ. Factors contributing to increased platelet reactivity in people with diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:525-7
179. Vainas T, Stassen FR, de Graaf R, et al. C-reactive protein in peripheral arterial disease: relation to severity of the disease and future cardiovascular events. *J Vasc Surg* 2005;42:243-51
180. Landis, J. R. ve Koch, G. G. (1977) "The measurement of observer agreement for categorical data", *Biometrics*. Cilt. 33, say. 159-174
181. P. Sahana, N. Sengupta, S. Chowdhury. High Prevalence Of Neuropathy And Peripheral Arterial Disease In Type 2 Diabetes In A Tertiary Care Centre In Eastern India
182. Amanda Adler, Richard J. Stevens, Andrew Neil. UKPDS 59: Hyperglycemia and Other Potentially Modifiable Risk Factors for Peripheral Vascular Disease in Type 2 Diabetes

