



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

# FEMOROPOPLİTEAL TIKAYICI PERİFERİK ARTER HASTALARINDA GENETİK RİSK FAKTÖRLERİ

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sabür ZENGİN**

**Samsun**

**2015**



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**FEMOROPOPLİTEAL TIKAYICI PERİFERİK ARTER  
HASTALARINDA GENETİK RİSK FAKTÖRLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sabür ZENGİN**

**Danışman**

**Prof.Dr. Ferișat KOLBAKIR**

**Samsun**

**2015**

## **TEŞEKKÜR**

Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi AD'da Kalp ve Damar Cerrahisi eğitimim süresince engin bilgi birikimi ve deneyiminden faydalandığım, sahip olduğum cerrahi nosyonu kazandıran ve cerrahi disiplini ve prensiplerini bana gösteren, bilimsel çalışma ortamında özgüvenimin gelişmesine katkıda bulunan, bana bağımsız karar verme yetisi ve olanağı sağlayan, her zaman desteğine ihtiyaç duyacağım değerli hocalarım sayın **Prof.Dr. Feriŕat KOLBAKIR'a**, sayın **Prof.Dr.Hasan Tahsin KEÇELİGİL'e**, sayın **Prof.Dr.Mustafa Kemal DEMİRAĞ'a**,

Anestezi, Kardiyoloji, Radyoloji ve Göğüs Cerrahisi bölümlerinin tüm öğretim elemanları, asistan ve çalışanlarına, her zaman dayanışma içinde olduğum, asistanlık süresince uyumla çalıştığım ve mesleğini en iyi şekilde yapan sevgili uzmanımız **Op.Dr.Ali YÜKSEL'e**, Tüm asistan, ameliyathane, yoğun bakım ve servislerde çalışan hemşire ve sağlık personeli arkadaşlarıma, özellikle ameliyathanemizin yetenekli hemşiresi **Gülŕah ÖZDEMİR'e**,

Beni yetiştiren, büyütüp okutan ve üzerimde sonsuz hak ve emekleri olan sevgili **annem'e**, **babam'a** ve **kardeşlerim'e**, beni seven ve destek veren **eşim'e** ve **çocuklarım'a**,

**Teşekkür etmekten ŕeref ve mutluluk duyarım...**

**Samsun-04.2015**

**Dr. Sabür ZENGİN**

## ÖZET

**Zengin S, FEMOROPOPLİTEAL TIKAYICI PERİFERİK ARTER HASTALARINDA GENETİK RİSK FAKTÖRLERİ, Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Samsun, 2015**

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, femoropopliteal arteriyel sistemde anlamlı Periferik Arter Hastalığı (PAH) olan hastalarda trombofilik bozuklukların ve genetik polimorfizmlerin mevcudiyetinin ve sıklığının incelenmesi ve hastalıkla ilişkisinin bildirilmesidir.

**Materyal-Method:** Bu kesitsel çalışmaya, 2014 ve 2015 yılları arasında üçüncü basamak hastanelerimize başvuran ve bilgisayarlı tomografi arteriografi (BTA) incelemesi neticesinde anlamlı oranda femoropopliteal stenoz (>%50) veya oklüzyon saptanmış ve trombofili belirteçleri ve genetik risk faktörleri açısından laboratuvar incelemesi yaptırılmış, 38 tane (33 erkek, ortalama yaşları 49.81±4,8 yıl) PAH tanılı hasta dahil edildi.

**Bulgular:** Trombofili marker ve genetik risk faktörleri açısından toplam 38 hasta retrospektif olarak incelendi. 38 hastanın, 8 tanesinde (%21.05) faktör V Leiden (FVL) mutasyonu ( 6 heterozigot), 2 tanesinde (%5.26) protrombin (PT) gen mutasyonu ve 14 tanesinde (%36.84) methilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T geni mutasyonu (3 homozigot, 11 heterozigot). FVL mutasyonu saptanan 8 hastanın 2 tanesinde (MTHFR) C677T geni mutasyonu da mevcuttu. 4 hastada her iki bacakta tutulum, 20 hastada sadece sağ bacak tutulumu ve 14 hastada sadece sol bacak tutulumu mevcuttu.

**Sonuç:** Kalıtsal trombofili risk faktörleri mevcudiyetinin PAH'da uygulanan operasyon veya girişimlerde başarısızlık oranlarının artmasına neden olan tromboz ve oklüzyonlarla ilişkili olması; hastalığın etiyolojik nedenlerini belirlemenin yanı sıra cerrahi veya girişimsel prosedürlerin planlandığı PAH'lı hastalarda, prosedürlerin başarı oranlarını ve açık kalma oranlarını arttırmak, tromboz ve oklüzyon komplikasyonlarını en aza indirebilmek için gerekli önlemlerin alınabilmesi önemli olup bizim düşüncemize göre özellikle genç yaştaki ve/veya revaskülarizasyon planlanan PAH'lı hastalarda trombofili belirteçleri ve genetik risk faktörleri mutlaka belirlenmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Periferik arter hastalığı, trombofili, genetik faktörler

## **ABSTRACT**

**Zengin S, INHERITED RISK FACTORS IN FEMOROPOPLITEAL PERIPHERAL ARTERIAL OCCLUSIVE DISEASE PATIENTS , Univeristy of Ondokuzmayis, Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Specialization Thesis, Samsun, 2015.**

**Purpose:** We aimed in this study to examine the presence and frequency of genetic polymorphisms in individuals with significant peripheral arterial disease in the femoropopliteal arterial system and to report on their association with the disease.

**Material and methods:** This cross-sectional study undertaken between 2014 and 2015 included a total of 38 peripheral arterial disease patients (33 male, mean age  $49.81 \pm 4,8$  years) were included. Patients who had significant femoropopliteal stenosis / occlusion ( $> 50\%$ ) as documented by a computed tomography arteriography and who had a complete set of thrombophilia marker and genetic risk factor analysis results.

**Results:** A total of 38 patients were investigated for genetic risk factors and thrombophilia markers. Of the 38 patients 8 (21.05%) had factor V Leiden mutation (6 heterozygous), 2 (5.26%) had prothrombin gene mutation, and 14 (36.84%) had methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene mutation (3 homozygous and 11 heterozygous). Four patients had both legs involved, while 20 and 14 patients had involvement on the right and left side only, respectively.

**Conclusion:** Due to the presence of an association between risk factors for hereditary thrombophilia and thrombotic and occlusive events, which lead to increased failure rates in operations and interventions for peripheral arterial disease, we believe that thrombophilic markers and genetic risk factors should certainly be assessed particularly in younger patients and/or patients undergoing revascularization procedures to improve success and patency rates and to minimize thrombotic and occlusive complications.

**Keywords:** Peripheral arterial disease, thrombophilia, genetic factors

## **KISALTMALAR**

**PAH:** Periferik Arter Hastalığı

**KBI:** Kritik Bacak İskemisi

**ABI:** Ankle-Brachial Index

**CTA:** Computed Tomography Arteriography

**PCR:** Polymerase Chain Reaction

**FVL:** Factor V Leiden

**MTHFR:** Methylenetetrahydrofolate Reductase

**PT:** Prothrombin

**VTE:** Venous Thromboembolism

**IK:** İntermittan Klodikasyon

**DUS:** Duppleks Ultrasonografi

**BT:** Bilgisayarlı Tomografi

**BTA:** Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi

**PTG:** Protrombin Gen Mutasyonu

<b>Ç NDEK LER</b>	
<b>TE EKKÜR</b> .....	i
<b>ÖZET</b> .....	ii
<b>ABSTRACT</b> .....	iii
<b>S MGELER VE KISALTMALAR</b> .....	iv
<b>Ç NDEK LER</b> .....	v
<b>EK LLER L STES</b> .....	vii
<b>TABLolar L STES</b> .....	viii
<b>1. G R</b> .....	1
<b>2. ETYOLOJ</b> .....	3
2.1. Genetik Polimorfizmler .....	3
2.1.1. Faktör V Leiden Mutasyonu .....	3
2.1.2. Protrombin Gen Mutasyonu .....	4
2.1.3. MTHFR C677t .....	4
2.1.4. Antitrombin-III Eksikliği .....	5
2.1.5. Protein C ve S Eksikliği .....	6
<b>3. SEMPTOMATOLOJ</b> .....	7
<b>4. TANI YÖNTEMLER</b> .....	8
4.1. Ayak Bile i-Kol ndeksi .....	8
4.2. Dupleks Ultrasonografi.....	9
4.3. Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi .....	9
4.4. Manyetik Rezonans Anjiyografi .....	10
4.5. Anjiyografi- Dijital Subtraksiyon .....	10
<b>5. TEDAV</b> .....	11
5.1. Konservatif Tedavi .....	11
5.1.1. Egzersiz Terapisi .....	11
5.1.2. İlaç Tedavisi .....	12
5.1.3. Risk Faktörlerinin Tedavisi .....	15
5.2. Girişimsel Tedaviler .....	16
5.2.1. Femoro-Popliteal Arter Anjioplasti ve Stentleme .....	16
5.3. Cerrahi Tedaviler .....	18
5.4. Revaskülarizasyon Sonrası Antitrombotik Tedavi .....	19
5.5. Revaskülarizasyon için Kök Hücre ve Gen Terapisi .....	21

<b>6. AMAÇ</b> .....	22
<b>7. MATERYAL METOD</b> .....	23
7.1. Mutasyon Analizi .....	24
<b>8. SONUÇ VE ÖNER LER</b> .....	25
<b>9. TARTI MA</b> .....	27
<b>KAYNAKLAR</b> .....	31



## **EK LLER L STES**

<b><u>ekil 8.1</u></b> ncelenen Trombofili Belirteçlerinin Pozitif Oldu u Hastaların Sayısını Gösteren Venn Diyagramı .....	25
<b><u>ekil 8.2</u></b> ncelenen Gen Mutasyonlarının Pozitif Oldu u Hastaların Sayısını Gösteren Venn Diyagramı .....	26

**TABLULAR L STES**

**Tablo 8.1.Hastaların Demografik Veriler..... 25**

## 1. GİRİŞ

Avrupa dahil olmak üzere dünyanın pek çok ülkesinde PAH araştırmalarında olgularının üçte birinde alt ekstremite tutulumunun belirtileri mevcuttur ve hastalığın sıklığı kesinlikle yaşla ilişkilidir. PAH, elli yaşından önce sık görülmezken yaşlandıkça sıklığı hızla artmaktadır (ESC, 2012). 55 yaş üstü yetişkinlerin yaklaşık % 20'sinden fazlasını etkileyen, uzun dönem surveyi kötü ve sistemik aterosklerozun bir belirtisi olan aterosklerotik periferik arter hastalığı (PAH) genellikle alt ekstremite arterlerinde darlıklar ve tıkanıklıklar ile karakterize sistemik bir hastalıktır ve etyolojisinde multipl risk faktörleri rol oynamaktadır. (2-4) Hastalığın oluşumunda aterosklerozun çok önemli bir rol oynamaktadır. Beraberinde kardiyovasküler hastalık gelişimi yüksek riskle mevcut olup hastaların başlangıç dönemlerinde çoğu asemptomatiktir. PAH'nın en sık klinik bulgusu intermittan kladikasyo (İK) olup, alt ekstremite kaslarında görülen ağrı ve huzursuzluk olarak tanımlanır. İK yürüyüş sırasında oluşur ve istirahat döneminde kaybolur. PAH genellikle aortik bifurkasyon ve femoral ve popliteal arterlerde gözlenmekte olup alt ekstremite amputasyonunu gerektirecek kritik bacak iskemisi (KBİ) de gözlenebilir (Sartori ve ark., 2011). İsveç'te 60-90 yaş arası bir popülasyonda yapılan güncel bir çalışmada PAH prevalansı %18, aralıklı İK prevalansı ise %7 oranında olup KBİ prevalansı çok daha düşük bulunmuştur (60 yaş üstü kişilerde % 0,4). KBİ'nin tahmini yıllık görülme sıklığı, diyabet hastalarında daha yüksek oranda olmak üzere bir milyon kişide 500-1000 yeni olgu arasında değişmektedir (ESC, 2012).

Hastalığın anamnezinde, risk faktörlerinin öyküsü ve eşlik eden rahatsızlıkların bilinmesi çok önemli olup hipertansiyon, dislipidemi, diabetes mellitus, sigara içme durumu ve KVH öyküsü mutlaka değerlendirilmelidir. Tıbbi öykü, farklı vasküler bölgeler ve spesifik belirtilerin birlikte gözden geçirmesini içermeli ve ailesel KVH öyküsü, göğüs ağrısını düşündüren belirtiler, yürüme bozuklukları özellikle istirahatte hızla geçen yorgunluk, kalça, uyluk, baldır veya ayakta oluşan ağrı veya kramplar, istirahat halinde bacağın alt bölümü veya ayakta hissedilen ağrı, ekstremiteelerde yeterince iyileşemeyen yaralar, hipertansiyon veya böbrek yetmezliği öyküsü,

sertleşme sorunları mutlaka dikkatlice sorgulanıp değerlendirilmelidir. Birçok hastada hastalık mevcut olsa da hastalık belirtilerinin olmayabileceği veya atipik belirtilerinin olabileceği unutulmamalıdır (ESC,2012).

## 2.ETYOLOJİ

PAH'nın risk faktörlerinden en çok bilinenleri; sigara içme, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi mevcudiyeti, böbrek fonksiyonlarının bozuk olması, pozitif aile hikayesi, ileri yaş ve siyah ırk mensubiyeti olup bazı enflamatuar belirteç ve hemostatik faktörlerin hastalığın oluşmasındaki rolünü araştıran çalışmalar yapılmıştır (Kumakura ve ark.,2013; Sartori ve ark.,2009).

PAH prevalansı ırk ve etnik kökene göre farklılıklar göstermekte olup Amerikada en yüksek PAH prevalansı Afrikalı-Amerikalılardadır ve bu sonuç hastalığın gelişiminde genetik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir (Christina ve ark.,2011; Burns ve ark.,2001). Bununla birlikte ateroskleroz ve trombofilik yatkınlığı arasındaki ilişki net olarak açıklanamamış olup (Kumakura ve ark.,2013) derin ven trombozu etyolojisinde rol oynadığı bilinen genetik polimorfizmlerin ve bazı hemostatik faktör bozukluklarının arteriyel tromboz etyolojisinde de rol oynadıkları ve arteriyel rekonstruksiyonların erken dönem başarısızlıklarında rol aldıkları ve yine son zamanlardaki bazı yayınlarda, bazı trombofilik faktörlerinin PAH ile ilişkili oldukları gösterilmiştir (Kumakura ve ark.,2013; Christina ve ark.,2011; Pollex ve ark., 2005).

Literatürdeki bir meta-analizde arteriyel trombozlar ve trombofilik bozukluklar arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve trombozun atrosklerotik komplikasyonların patogenezinde önemli bir rol oynayabileceği bildirilmektedir (Sartori ve ark.,2009). Yine bazı yayınlarda PAH gelişiminde genlerin büyük olasılıkla rol oynadığı fakat çok az genetik varyantın PAH ile ilişkilendirilebildiği belirtilmekte olup PAH'a yatkınlık oluşturan bazı genetik faktörlerin belirlenmesi çabalarının sınırlı bir başarıya ulaştığı bildirilmektedir (Christina ve ark.,2011; Burns ve ark.,2001).

### 2.1. Genetik Polimorfizmler

#### 2.1.1.Faktör V Leiden Mutasyonu

APC direnci en sık olarak faktör V'i kodlayan gende bir nokta mutasyonuna bağlı olup, bu durum ilk kez 1993'te tanımlanmıştır. 506. pozisyonda glutaminle arjininin yer değişimi faktör V Leiden olarak isimlendirilmiş olup, bu mutasyon protein C inaktivasyonuna karşı faktör V'i dirençli kılar. Faktör V Leiden

en yaygın görülen kalıtsal trombofilik defektir. Avrupa toplumlarında prevalansı % 5 olup, diğer etnik gruplarda daha seyrek görülmektedir. Faktör V Leiden geni için heterozigotluk yaşam boyu venöz tromboembolizm riskini 7 kat, homozigot taşıyımı ise 80 kat arttırır. Antitrombin-III, protein C ve protein S eksikliklerinde tromboz genellikle erken yaşlarda var iken, faktör V Leiden'e bağlı tromboz riski yaşla birlikte artar. Protein C eksikliği, protrombin 20210 veya hiperhomosisteinemi gibi trombofilik mutasyonlarla birlikteliğinde trombotik risk daha da artar. Faktör V Leiden için hem genotipik, hem fenotipik tarama kullanılabilir. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı bazlı ölçümler kullanılarak uygulanan ikinci jenerasyon pıhtılaşma ölçümleri (faktör V eksik plazma ile gibi) faktör V Leiden için sensitif ve spesifiktir. Alternatif olarak, faktör V Leiden periferik kandaki mononükleer hücrelerden elde edilen genomik DNA'nın moleküler analizi ile de kolayca tanımlanabilir (Beyan,2002).

### **2.1.2. Protrombin Gen Mutasyonu**

Otozomal dominant kalıtım gösteren protrombin 20210, 1996'da keşfedilmiştir. Protrombin geninin translasyona uğramayan 3'- ucunda 20210 pozisyonunda guaninden adenine baz değişimi protrombin düzeylerinde yükselme ile sonuçlanır. Bu mutasyon genel popülasyonda faktör V Leiden'den biraz daha az yaygındır ve Avrupa toplumlarında benzer etnik dağılım gösterir. Protrombin 20210, faktör V Leiden'e göre daha az (yaklaşık olarak üç kat) trombotik risk yaratır. Faktör V Leiden ve protrombin 20210'un birlikteliği venöz tromboembolizm, hamilelikte gelişen venöz tromboembolizm ve rekürren venöz tromboembolizm yönünden daha büyük risk yaratır. Mutant alel için fonksiyonel ölçüm yoktur. Bu sebepten, protrombin 20210A mutasyonu moleküler genetik analizlerle belirlenebilir (Beyan,2002).

### **2.1.3.MTHFR**

MTHFR enzimi, homosisteinin remetilasyon döngüsünde görev yapar. MTHFR, 5,10 metilentetrahidrofolatı (5,10-metilenTHF) geri dönüşümsüz olarak 5-metil tetrahidrofolata (5-metil THF) dönüştürür. 5-metil THF; DNA metilasyonu ve metiyonin sentezi için metil grubu sağlar. 5,10- metilen THF ise deoksiüridilatın

timidilata dönüşümünde kullanılırken bir taraftan da pürin sentezi için 10-formil THF'a okside olmaktadır. MTHFR geninde meydana gelen bir mutasyon enzim aktivitesini azaltmaktadır. Azalan MTHFR aktivitesi sonucunda 5- metil THF düzeyi azalmakta, 5,10- metilen THF miktarı ile plazma homosistein düzeyi artmaktadır (Rosenblatt 1994; Weisberg 1998).

MTHFR geninde görülen bazı mutasyonlar, enzimde inaktivasyon oluşturarak, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olan hiperhomosisteinemi ve homosisteinüri oluşmasına neden olur (Daly ve ark. 1999; Stern ve ark. 2000).

#### **2.1.4. Antitrombin-III Eksikliği**

Kalıtsal trombofililerin içinde ilk tanımlanan AT-III eksikliğidir. Antitrombin-III (AT-III), glikoprotein yapıdadır ve sentezi için K vitamini gerekmez. Antitrombin-III, trombin ve diğer serin proteazların [Faktör IXa (FIXa) ve FXa vb.] inhibitörüdür. Antitrombin-III'ün inhibitör aktivitesi heparin tarafından artırılmaktadır. Antitrombin-III plazmada latent ve aktif olmak üzere iki durumda Protein C ve Protein S eksikliği bulunmaktadır. Sıcaklık ve pH, bu iki fazın birbirlerine karşı dengelerini etkilemektedir ve genetik olarak AT-III eksikliği olan kişilerde, diğer nedenlere bağlı hastalıklarda trombotik tabloların ortaya çıkışını kolaylaştırmaktadır. Antitrombin-III geninde 127 değişik tip mutasyon tanımlanmıştır. Antitrombin-III'ü kodlayan gen 1. Kromozomun uzun kolu üzerinde lokalize olup, 7 ekson ve 6 intron taşımaktadır. Antitrombin-III, 464 aminoasitli (aa) prekürsör bir protein olarak karaciğerde sentezlenmekte, sonrasında sinyal peptidin kaldırılmasıyla 432 aa olarak dolaşıma katılmaktadır.

İki tip AT-III eksikliği bulunmaktadır; Tip 1: AT-III sentezinin azalması sonucu ortaya çıkmaktadır. Heterozigotlarda bu durum %50'ye yakın azalmaktadır. Tip 2: AT-III'ün plazma konsantrasyonu normaldir ancak, fonksiyonel olarak aktif değildir. Bu protein içindeki ayrı bir eksiklikten kaynaklanmaktadır. Antitrombin-III eksikliği, plazma AT-III seviyesinin ölçülerek araştırılması sonucunda 1/2500-5000 sıklığında bulunmuştur. Genel toplumda AT-heparin kofaktör aktivitesi ölçülmüş ve AT-III eksikliği sıklığı 1/250-500 arasında saptanmıştır. Ancak, bu kişilerin büyük

çoğunluğunun ailesinde VTE olaylara ait öykü bulunmamaktadır. Bu durum daha çok heparinin bağlanma yerindeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Homozigot antitrombin eksikliği oldukça nadirdir. Heterozigot form yaşam boyu % 17-100 oranında tromboz riski yaratmakta olup bu protein C ve protein S eksikliğine bağlı riskten daha yüksektir. Akkiz antitrombin eksikliği karaciğer hastalığı, oral kontraseptif kullanımı, nefrotik sendrom, hamilelik ve yaygın damar içi pıhtılaşmada görülür (Beyan, 2002; Ak,2008).

### **2.1.5. Protein C ve S Eksikliği**

Protein C ve protein S eksiklikleri otozomal dominant paternde kalıtım gösterirler ve bu formlarda ilk tromboz epizodu 10-50 yaş arasında görülür. Protein C ve protein S eksikliğinin homozigot formları yeni doğanda purpura fulminansa eşlik ederler. Heterozigot protein C veya protein S eksiklikli erişkinlerde heparin tedavisine ardışık olmadan warfarin tedavisine başlandığında kısa sürede cilt nekrozu gelişir. Gerek protein C, gerekse protein S, vitamin K ilişkili kofaktörler olup warfarin başlanması sonrası süratle düşerek geçici hiperkoagulabiliteye yol açarlar. Antitrombin eksikliğinde olduğu gibi, karaciğer hastalığı ve yaygın damar içi pıhtılaşma gibi bazı akkiz durumlar protein C ve protein S aktivitesinde azalmaya yol açarlar.

Hamilelik, oral kontraseptif kullanımı ve nefrotik sendromda spesifik olarak protein S'de azalma bildirilmiştir. Protein C ve protein S eksiklikleri için en iyi tarama testleri hem kantitatif, hem de kalitatif defektleri ortaya koymaya yönelik fonksiyonel ölçümlerdir. İmmünolojik (antijenik) ölçümler bu proteinlerin sadece kantitatif eksikliklerini ortaya koyar. Protein C ölçümleri arasında, amidolitik ölçümlere göre koagülasyon ölçümleri fonksiyonel aktivitenin daha kesin olarak değerlendirilmesini sağlar. Ancak, protein C ve protein S için koagülasyon ölçümleri eğer faktör V Leiden mutasyonu varsa hatalı düşük değerler verebilir ki sonuç olarak bu ölçümlerin güvenilir tatbiki için başlangıçta bu mutasyonun olup olmadığı ölçülmelidir (Beyan,2002; Altıntaş ve ark.,2007; Kupeli ve ark.2011).



### 3. SEMPTOMATOLOJİ

PAH'ın en sık klinik bulgusu olan İK'da semptomlar genellikle baldır bölgesine yerleşimlidir, ancak uyluk ve kalçaları da etkileyebilir. Tipik kladikasyon PAH'lı hastaların üçte birinde görülür ve klasik kladikasyonu olan hastalarda da, atipik semptomlarla veya hiç semptomsuz olarak da yürümede kısıtlanmalar görülebilir. Hastaların fizik muayenelerinde, ayak cildinde renk ve ısı değişiklikleri, egzersiz yapamama nedeniyle kas atrofisi, tüylerde uzayamama ve hipertrofik yavaş büyüyen tırnaklar gözlenebilir. Aort veya femoral arterlerde oskültasyonla saptanan anormal sesler arteriyel türbülansın kaynaklanabilir ve ciddi arteriyel hastalık varlığını düşündürür. Bununla birlikte, üfürüm olmaması arteriyel hastalığın olmadığını göstermez. Spesifik periferik vasküler muayenede radyal, ulnar, brakial, karotis, femoral, popliteal, dorsalis pedis ve posterior tibiyal arter nabızları palpe edilmelidir. Posterior tibial arter medial malleolus hizasında palpe edilir. Az bir grup sağlıklı yetişkinlerde dorsalis pedis nabızı anterior tibial arterin ayak bileği seviyesinde dallanması nedeniyle ayak dorsumunda alınamayabilir. Bu durumda anterior tibial arterin distali ayak bileği seviyesinde saptanıp değerlendirilebilir. Ayrıca peroneal arterin terminal dalı da lateral malleol hizasında palpe edilebilir. Basitleştirebilmek için nabızlar 0 (yok), 1 (azalmış) ve 2 (normal) olarak derecelendirilebilir. İnternal iliak (hipogastrik) arterin izole tıkanıklığı olan hastalarda istirahatta normal femoral ve pedal nabızlar alınır ve egzersizden sonra kalçalarda kladikasyon (ve erkeklerde impotans) gelişebilir. Benzer semptomlar ana ve eksternal iliak arter tıkanıklıklarında da görülür. Bu hastalarda da istirahatte nabızlar alınabilir ancak egzersiz sonrası nabızlar kaybolur. Pedal nabızların kaybolması (tıkayıcı hastalık varlığında) ayak bileği basıncındaki düşme ile birlikte ve büyük damarların egzersiz sırasında kas vazodilatasyonu ile distal basınçları sürdürmeye yetecek kadar kan sağlayamaması ile ilişkilidir (Ak,2008).

## 4.TANI YÖNTEMLERİ

### 4.1. Ayak Bileği-Kol İndeksi

Ankle-brakial index (ABİ) değışiklikleri hastalığın tanısında önemli bir parametredir ve PAH tanısında girişimsel olmayan birincil test ABİ'dir. PAH'dan şüphelenilen hastalarda ayak bileği arter basınçlarının ölçümü başlangıç değerlendirilmesinde standart hale gelmiştir. Sağlıklı kişilerde ABİ 1.0'den yüksektir. Genellikle PAH'yi tanımlamak için ABİ < 0.90 ölçütü kullanılır. Gerçek duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla % 79 ve % 96'dır. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde tanı için ABİ'nin <0.8 veya üç ABİ ortalamasının <0.90 olması  $\geq$  % 99 oranında negatif,  $\geq$ %95 oranında pozitif öngördürücü değere sahiptir. ABİ>1.10 veya üç ABİ'nin ortalamasının>1.00 olması PAH için  $\geq$ %99 oranında negatif öngördürücü değere sahiptir. ABİ düzeyi PAH'nın şiddet derecesiyle ilişkili olup ABİ <0,50 olduğunda yüksek bir amputasyon riski mevcuttur. ABİ ne kadar düşük ise tıkaçıcı hastalık da o kadar ciddidir ve azalmış bir ABİ gelecekte karşılaşılabilecek kardiyovasküler olaylar açısından güçlü bir göstergedir. Zamanla bacak perfüzyonunda oluşan kötüleşme veya revaskülarizasyondan sonra iyileşme olduğunu düşünmek için genellikle ABİ'deki değışikliğin 0,15'den daha fazla olması gerekir. ABİ'nin ölçümü için, 10-12 cm genişliğinde sfingomanometre manşonu ayak bileğinin hemen yukarisına yerleştirilir. Bir manuel Doppler cihazıyla her iki ayağın posterior ve anterior tibiyal arterlerinin basıncının ölçülmesi gerekir. Genellikle en yüksek ayak bileği sistolik basıncının en yüksek kol basıncına bölünmesi, bacağın ABİ'sini verir. Egzersizden sonra ABİ'nin ölçümü istirahatte normal veya sınır değerde ABİ'si olan ilave PAH'lı kişilerin saptanmasını sağlar. Hastaya klodikasyon ağrısı olana ve zorlanana kadar (genellikle % 10-20 eğimli bir koşu bandında saatte 3,2 km hızla) yürümesi söylenir. İstirahatte ABİ normal olmasına rağmen klinik açıdan PAH'dan kuşkulananlarda egzersizden sonra ABİ'deki düşüşün özellikle tanıda yararlı olduğu bildirilmektedir.(ESC,2012; Ak,2008)

## **4.2. Dupleks Ultrasonografi**

Şimdilerde dupleks ultrason (DUS) vasküler lezyonların taranması ve tanısı için yaygın biçimde kullanılmakta olup başlangıçta süreğen dalga Doppleri ile şiddetli darlıklar tanımlanmış ve başlıca tepe sistolik akış hızlarıyla nicel olarak değerlendirilmiştir. Halen DUS, vasküler lezyonları tanımak ve yerini saptamak, yaygınlık ve şiddet derecesini nicel olarak değerlendirmek amacıyla β-modlu ekokardiyografi, darbe vurulu Doppler, güçlü sinyal çözünürlüklü Doppler gibi incelemeleri de kapsamaktadır. DUS, klinik belirti vermeyen arter hastalığını saptayarak kardiyovasküler risk değerlendirmesiyle ilgili bilgiler sağlamaktadır. Beta modlu ultrason, çoğunlukla karotis arteri için çalışılmış, bireylerde aterosklerotik yükün bir belirteci, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bir öngördürücü faktörü olarak birkaç epidemiyolojik ve girişimsel çalışmada geçerliliği onaylanmış olup, intima-media kalınlığının (İMK) ölçümünü veren sağlıklı bir tekniktir. Ayrıca, DUS farklı damar yataklarının tam bir değerlendirmesine olanak tanıyan, sıklıkla klinik tedavide ilk adım olan bir tekniktir. Beta akış görüntülemesi veya gerçek zamanlı üç boyutlu (3B) ekokardiyografi ve ultrasonda kontrast maddelerin kullanılması da DUS'un performansını daha fazla iyileştirecektir (ESC,2012).

## **4.3. Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi**

Çok dedektörlü bilgisayarlı tomografinin (BT) kullanılmaya başlanmasıyla damarlar ve organları görüntüleme sırasında inceleme süresi kısalmış, hareketliliği ve solunum sırasında oluşan artefaktların sayısını azaltmıştır. Yüksek dozlarda radyasyon kullanılması, potansiyel kontrast nefrotoksitesi, BT ile taramanın etkisini gösteren verilerin yokluğu nedeniyle tarama amacıyla bilgisayarlı tomografik anjiyografinin (BTA) kullanılması önerilmemektedir. Tanısal amaçlar için BTA kullanıldığında kontrast maddenin hacmini minimal düzeye indirip görüntüleme öncesi ve sonrası yeterli hidrasyonu sağlayarak nefrotoksite sınırlandırılabilir. Nefrotoksiteyi sınırlandırmada asetilsisteinin potansiyel yararı belli değildir (ESC,2012).

#### **4.4. Manyetik Rezonans Anjiyografi**

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA) sırasında yüksek sinyal-gürültü oranlıklı ve hızlı veri edinimli, yüksek performanslı tarama teknikleri kullanılmaktadır. Morfolojik ve fonksiyonel çalışmalar en azından 1.0 Tesla'lık sisteme gerek duymaktadır. Çözünürlüğü artırmak için doğrudan geniş bir vücut yüzeyine homojen bir manyetik alan sağlayan özel faz dizinli yüzey spiralleri yerleştirilir. Kalp pilleri, yerleştirilebilir kardiyoversiyon defibrilatörleri, sinir uyarıcıları, koklea implantlarının varlığı, gebeliğin ilk üç ayı ve ağır böbrek yetmezliği [glomerül filtrasyon hızı (GFH) < 30 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> ] mutlak kontrendikasyonları oluşturmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile uyumlu kalp pillerl geliştirilmiştir. Kapalı alan korkusu, yabancı metal nesnelere, gebeliğin ikinci ve üçüncü trimestirleri göreceli kontrendikasyonları oluşturur. Damar yatağını görüntülemek için manyetik dalgaların bü- yüklüğüne göre doku-kan gradyanını ölçen (time-of-flight) anjiyografiyle intravenöz kontrast madde kullanmayan faz kontrast anjiyografisinden yararlanılabilir. 'Angiosurf' ve 'Bodysurf' tekniklerinin geliştirilmesi görüntüleme devrim yaratmıştır. 'Angiosurf' MRA yaklaşımına dayanan, baş, göğüs ve karotislerden ayak bileklerine kadar periferik arterlerin tümünü tanımlayan oldukça kapsamlı bir protokol kullanılabilir (ESC,2012).

#### **4.5. Anjiyografi- Dijital Subtraksiyon Anjiyografisi**

Aort ve periferik atardamarlar için genellikle retrograt transfemoral kateterizasyon kullanılmaktadır. Çapraz geçişli teknikler bir taraftan diğer tarafa doğrudan antegrat akışın görüntülenmesine olanak tanır. Femoral giriş mümkün değilse transradiyal veya transbrakiyal yaklaşımlar ve doğrudan antegrat kateterizasyona gerek vardır. On yıllar boyunca altın standart olduğu düşünülen Dijital subtraksiyon anjiyografisi (DSA) şimdilerde özellikle endovasküler işlemlere eşlik eden girişimler geçiren hastalar için kullanılmaktadır. Gerçekten girişimsel olmayan teknikler, daha az radyasyonla, olguların % 1'den azında bildirilen arter giriş yerine özgü komplikasyonlardan sakınarak, olguların hemen hemen hepsinde tatmin edici görüntüler sağlamaktadır (ESC,2012).

## **5. TEDAVİ**

PAH'lı erkek hastalarda beklenen 5 yıllık mortalite prostat kanserinden kötüdür ve kolon kanseri ile benzerdir. Bu nedenle PAH tanısı alan hastalar risk faktörlerinin giderilmesi için etkin tedavi altına alınmalıdır (Ak,2008).

PAH'si olanların hepsinde ilerde oluşacak KVH olaylar riski yüksektir. Prognozu iyileştirmek için genellikle ikincil korunma zorunludur. Asemptomatik PAH'si olanlarda profilaktik revaskülarizasyon için hiçbir gereklilik yoktur. Aşağıdaki paragraflar semptomatik PAH'ye odaklanmaktadır (ESC,2012).

### **5.1 Konservatif Tedavi**

Aralıklı klodikasyonu olan hastalarda konservatif tedavinin amacı semptomları iyileştirmektir (örn: yürüme mesafesi ve konforu) Yürüme mesafesini artırmak için halen egzersiz terapisi ve ilaç tedavisi olmak üzere iki strateji kullanılmaktadır (ESC,2012).

#### **5.1.1. Egzersiz Terapisi**

PAH olanlarda semptomları iyileştirme ve egzersiz kapasitesini artırma açısından egzersiz terapisi etkili olmaktadır. Sürekli bacak ağrısı çeken 1200 katılımcının verilerini içeren bir metaanaliz, egzersiz terapisini rutin tedavi veya plasebo ile karşılaştırmış, egzersizin, total yürüme yetisinde yaklaşık % 50- 200 oranında iyileşme ile en uzun yürüme mesafesini artırdığını göstermiştir. Yürüme mesafeleri de anlamlı derecede iyileşmiştir. İki yıl kadar iyileşmelerin devam ettiği görülmüştür. En iyi kanıtlar gözetim altında kısa süre düzenli ve yoğun egzersiz terapisi çalışmalarından elde edilmiştir. Sekiz çalışmada yalnızca 319 hastadan toplanan verilerin metaanalizinde, gözetim altında gerçekleştirilmemiş egzersiz terapisi rejimlerine göre gözetim altında egzersiz tedavisi ile en uzun yürüme mesafesinde istatistiksel açıdan anlamlı ve klinik açıdan önemli farklılıklar (ortalama 150 m artış) olduğu gösterilmiştir. Genellikle egzersiz programı, haftada üç seansla 3 ay devam etmiştir. Koşu bandında egzersizin yoğunluğu, 30-60 dakikalık seanslarla zamanla arttırılmaktadır. Gözetim altında egzersiz terapisini olağan tedaviyle karşılaştıran bir

çalışmada, gözetim altında egzersiz terapisinin haftalık egzersiz sonrasında maksimal kardiyovasküler ölçümlerde önemli değişikliklere yol açmamış olmakla birlikte egzersizin dolaşım ve solunum gereksinmelerini karşılamada daha etkili olması dikkate değer. PAH olanlar bir tedavi şekli olarak egzersiz yapmalıdır. Yoğun antrenman programı sonlandıktan sonra düzenli egzersize devam edilmelidir. Her gün yürüme veya tekrarlanan topuk kaldırma veya diz bükme setleri gerçekçi olasılıklardır. Başka egzersiz programları da ileri sürülmüş olmasına rağmen etkinlikleri iyice kanıtlanmamıştır. Bir pilot çalışmada dinamik kol egzersizleri sonrasında koşu bandı egzersizlerinde görülenlere benzer iyileşme (ağrısız en uzun yürüme mesafesinde artış) sağlanmıştır. Bu egzersiz tedavisinin belirgin kısıtlamaları mevcuttur. Kas, eklem veya sinir sistemini ilgilendiren hastalıklar kısıtlayıcı faktörler olabilir. Genel kalp ya da akciğer hastalıkları olumlu sonuçlar elde etmek için yeterli egzersiz düzeyini gerçekleştirme kapasitesini azaltabilmektedir. Egzersiz seanslarına devam etme veya süregelen egzersiz programını ihmal etme gibi uygulamalara ilişkin zorluklarla bağlantılı olarak çalışmalarda elde edilenlerle karşılaştırıldığında klinik ortamda sıklıkla daha az tatminkâr aktüel sonuçlar alınmıştır. Fontaine sınıf IV hastalarına düzenli egzersiz programı teklif edilmemelidir (ESC,2012).

### **5.1.2 İlaç Tedavisi**

Birkaç farmakolojik yaklaşımın aralıklı klodikasyonu olan hastalarda yürüme mesafesini artırdığı iddia edilmiştir. Böyle bir etkiye ait somut belgeler yoktur veya sınırlı sayıdadır. Yürüme mesafesinde iyileşme açısından (eğer varsa) yararları geniş güven aralıklarıyla birlikte genellikle hafif-orta derecededir. Ayrıca etki mekanizmaları farklı ve sıklıkla açık seçik belli değildir. En iyi etkinlik kanıtlarına sahip ilaçlardan aşağıda kısaca söz edilmiştir. Bu ilaçlar arasında silostazol ve naftidrofuril en iyi belgelenmiş olanlardır (ESC,2012).

PAH olanlarda olaysız sağkalım oranlarını iyileştirmek için antitrombositer ilaçların kullanılması gerekir. Aksine klinik semptomları iyileştirmede antitrombositer ilaçların potansiyel yararlarına ilişkin az sayıda veri mevcuttur. Bir güncel metaanalizde beş ilacı (tiklodipin, klorikromen, mezoglikan, indobufen ve defibrotit) değerlendiren

çalışmalardan gelen veriler bir havuzda toplanmış, en uzun yürüme mesafesinde anlamlı (59 m) artış olmuştur. Mevcut veriler herhangi bir sonuca varılamayacak kadar farklıydı (ESC,2012).

Bir metaanalizde Antithrombotic Trialists' Collaboration (Antitrombotik Denemecileri Ortak Çalışması) 42 randomize çalışmaya katılmış aralıklı klodikasyon ve/veya periferik atardamar baypas veya anjiyoplasti geçirmiş 9706 hastanın verileri toplanmıştır. İzlem döneminde antitrombositer ilaçlar damar hastalıklarından ölüm, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü ve yine ölümcül olmayan inmenin görülme sıklığında anlamlı, %23 oranında azalmaya neden olmuştur. Düşük doz aspirin (75-150 mg/gün) en azından daha yüksek günlük dozlar kadar etkiliydi. PAH olan 6452 hastayı içeren bir altgrupta yapılan randomize CAPRIE (İskemik Olaylar Riski altındaki Hastalarda Klopidoğrele karşı Aspirin) çalışmasında, aspirinle karşılaştırmalı olarak klopidoğrelin etkinliği incelenmiştir. 1,9 yıllık izlemde PAH grubunda damar hastalıklarından ölüm, ölümcül olmayan myokard enfarktüsü ve yine ölümcül olmayan inmenin yıllık kombine görülme sıklığı, klopidoğrel ve aspirin gruplarında sırasıyla % 3,7 ve % 4,9 idi. Klopidoğrelle % 23,8 oranında anlamlı bir azalma olmuştur. Bu yararların çalışmaya alınan KAH ve inme hastalarından daha yüksek düzeyde olduğu görünmüştür. İkili antitrombositer tedavinin küçük çaplı yararları artan kanama riski nedeniyle PAH olanlarda bu ilaçların önerilmesini haklı göstermemektedir (ESC,2012).

Bu fosfodiesteraz inhibitörünün beyaz ve kırmızı kan hücrelerindeki şekil bozukluklarını iyileştiren ilk ilaçlardan olduğu ve sonuçta kan akışkanlığını artırdığı gösterilmiştir. Yedi yüz seksen sekiz hastayı kapsayan altı çalışmanın bir metaanalizinde 261 pentoksifilinle en uzun yürüme mesafesinde anlamlı bir artış (+ 59 m) olduğu saptanmıştır (ESC,2012).

Silostazol bir fosfodiesteraz-3 inhibitörüdür. Silostazolle plaseboyu karşılaştıran dokuz çalışmanın (1258 hasta) toplu analizinde ortalama 20 haftalık izlemde plaseboya göre bu ilaç yürüme mesafesinde mutlak bir iyileşmeyle (+ 42,1 m) ilişkilendirilmiştir (P <0,001). Başka bir metaanalizde en uzun yürüme mesafesi günde 50 mg silostazolle ortalama 36 m, günde 100 mg'lık dozla hemen hemen iki kat (70 m)

artmıştı. Klodikasyon hastalarının yaşam kalitesinde iyileşme olduğu da bildirilmiştir. Farmakolojik özellikleri sayesinde kalp yetersizliği durumunda kaçınılması gerekir. En sık görülen yan etkiler baş ağrısı, ishal, baş dönmesi ve anormal kalp çarpıntılaridir (ESC,2012).

Prostanoidler trombosit ve lökosit aktivasyonunu önler ve damar endotelini korur. KBİ'nin tedavisinde önemli bir role sahiptirler. Bu ilaçlar parenteral olarak birkaç hafta uygulanır. Yan etkileri flushing, baş ağrısı ve hipotansiyondur ve bunlar geçicidir. Prostanoidler konusunda yayınlanmış 9 adet çift kör randomize çalışma bulunmaktadır. Üç adet PGE1 çalışmasında ülser boyutlarında azalmalar gözlenmiştir, ancak bu çalışmalarda diğer kritik klinik sonuçlar konusunda kabul edilebilir sonuçlar bildirilmemiştir. PGI2 analogu olan iloprost ile altı adet çalışma yapılmıştır. Hepsinin sonuçları benzer değildir. Bir meta-analizde aktif tedavide olan hastaların takip süresi boyunca sağ kalım ve bacak kurtarma oranının daha yüksek olduğu (%55'e %35) gösterilmiştir. Klinik uygulamada iloprostun revaskülarizasyon uygulanamayan hastalarda %50 oranında faydalı olduğu görülmektedir. Buerger hastalarında iloprost etkinliği ulusal bir çalışmada irdelenmiştir. Bu çok merkezli çalışmada 200 Buerger hastası 28 gün IV iloprost ve cerrahi sempatektomi olarak randomize edilmiştir. İloprost grubunda iskemik semptomların giderilmesinde ve amputasyon önlenmesinde çok belirgin üstünlük gözlenmiştir. Bu nedenle kritik bacak iskemisi ile başvuran Buerger hastalarında iloprost perfüzyonu en seçkin tedavi olarak görülmektedir. İloprost klasik olarak 28 gün süre ile günde 6 saat perfüzyon olarak önerilmekteydi. Ancak yakın zamanda daha kısa hastanede yatış süresi ile ve günde 16-18 saat perfüzyon ön plana çıkmıştır. Ülkemizde kritik bacak iskemisi olan ve revaskülarizasyona uygun olmayan periferik arter hastalarında iloprost perfüzyonu yaygın olarak uygulanmaktadır. Ancak yatak sayısındaki azlık en önemli kısıtlayıcı nedendir. Bu nedenle kritik bacak iskemisi ile başvuran hastalarda 18 saat iloprost ile 1-2 hafta tedavi etkin bir yaklaşım olarak görülmektedir. Revaskülarizasyona uygun olmayan kritik bacak iskemili periferik arter hastalarının yarısında iloprost perfüzyonu ile amputasyondan kaçınma veya major amputasyon olasılığının minor amputasyona dönüşmesi beklenebilir (Ak, 2008).



### 5.1.3 Risk Faktörlerinin Tedavisi

Hastanın tedavisi yaşam tarzı değişikliği, sigarayı bıraktırmaya odaklanma, her gün 30 dakika egzersiz, beden kütle indeksinin normalleşmesini ( $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ ) ve bir Akdeniz diyetini içermelidir. Kan basıncını kontrol için farmakolojik tedavi ilave edilebilir. Hedeflenen LDL kolesterol ( $<2,5 \text{ mmol/L}$  [ $100 \text{ mg/dL}$ ]) mümkünse  $<1,8 \text{ mmol/L}$  ( $<70 \text{ mg/dL}$ ) düzeyine ulaşmak için lipit düşürücü tedavi kullanılır. Diyabet hastalarında  $<7\%$  düzeyinde glikolize hemogloblin (HbA1c) hedefine ulaşmak için kan şekeri kontrol altına alınmalıdır. İlgili bölümlerde vasküler bölgeye göre tedavi ve revaskülarizasyon stratejisi tartışılmaktadır. PAH tedavisinin çok alan uzmanı arasında tartışıldıktan sonra kararlaştırılması vurgulanmalıdır. Ayrıca lezyonun bulunduğu bölgeye göre kardiyovasküler tıp dışındaki uzmanlar da (örn: nörologlar veya nefrologlar) konsültasyona alınmalıdır (ESC,2012).

Sigara içimi PAH için önemli bir risk faktörüdür. Toplum genelinde sigara içimi AEAH riskini iki ila altı kat artırmıştır. Halen sigara içen AEAH hastalarında amputasyon, postoperatif komplikasyonlar ve ölüm riski de artmıştır. Sigara içenlere sigarayı bırakmaları önerilmeli ve sigarayı bırakma programları teklif edilmelidir. Fagerström anketleri veya solukla dışarı atılan havadaki karbon monoksit konsantrasyonlarına göre hesaplanabilen yüksek düzeyde nikotin bağımlılığı olan hastalarda nikotin replasman tedavisi, bupropiyon veya veraniklin sigarayı bırakmayı kolaylaştırabilir. KVH hastalarında üç ilacın tümü de güvenlidir (ESC,2012).

Statinler yalnızca veya KAH'nin eşlik ettiği PAH olgularında mortalite, kardiyovasküler olaylar ve inme riskini azaltmaktadır. Bir çalışmada [Heart Protection Study [Kalbi Koruma Çalışması]], 6748 katılımcıda PAH mevcuttu. Beş yıllık izlemde simvastatin yaş, cinsiyet veya serum lipit düzeylerinden bağımsız olarak başlıca kardiyovasküler olaylarda önemli oranlarda olmak üzere % 19 göreceli, % 6,3 mutlak azalmaya neden olmuştur. Tüm PAH olanlar serum LDL kolesterollerini  $<2,5 \text{ mmol/L}$  ( $100 \text{ mg/dL}$ ) ve optimal olarak  $<1,8 \text{ mmol/L}$  ( $<70 \text{ mg/dL}$ ) düzeyine veya hedeflenen düzeye ulaşamadığında  $\geq 50\%$  oranında düşürmeleri gerekir (ESC,2012).

Güncel ESC/Avrupa Hipertansiyon Derneği kılavuzlarına göre hipertansiyonu olan hastaların yeterince kontrol altına alınması gerekir. Genellikle,  $\leq 140/90 \text{ mmHg}$ ,

diyabet veya kronik böbrek hastalığı olanlar da ise  $\leq 130/80$  mmHg'nin hedeflenmesi önerilmektedir. Ancak bu sonuncu hedef son zamanlarda tartışılmaktadır. Anjiyotensini dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleriyle tedavinin yüksek riskli gruplarda kan basıncında azalma dışında da yararlı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. HOPE (Kalp Sonuçlarını Önleme Değerlendirme) çalışmasında ramiprille ADE inhibitör tedavisi bilinen düşük ejeksiyon fraksiyonu veya kalp yetersizliği olmayan semptomatik PAH hastalarında kardiyovasküler olayları % 25 azaltmıştır. ONTARGET çalışması bu hastalarda telmisartanla ramiprilin eşdeğerlikte olduğunu göstermiştir. PAH olanlarda beta bloker kullanımının sakıncalı olmaması önemlidir. On bir randomize kontrollü çalışmanın bir metaanalizi hafif -orta derecede AEAH hastalarında beta blokerlerin yürüme kapasitesi veya aralıklı klodikasyon semptomlarını olumsuz etkilemediği saptanmıştır. PAH'li ve önceden miyokart enfarktüsü geçirmiş 490 hastanın 32 aylık izleminde beta blokerler yeni oluşmuş koroner olaylarda göreceli olarak % 53 bağımsız ve anlamlı azalmaya neden olmuştur.<sup>46</sup> Düşük doz, titre edilmiş beta bloker rejiminin perioperatif ortamda kalbi koruyucu etkileri göz önüne alındığında ESC kılavuzlarına göre damar cerrahisi planlanan hastalarda beta blokerler önerilmektedir (ESC,2012).

## **5.2 Girişimsel Tedaviler**

### **5.2.1 Femoro-Popliteal Arter Anjioplasti ve Stentleme**

Bu segmentte endovasküler tedavinin başlıca sorunlarından biri yaygın hastalığın yüksek prevalansıdır. Ayrıca, farklı mekanik güçler yüzeysel femoral arteri etkilemektedir. Bu arter bacak hareketleriyle sıkça deforme olmaktadır. Uzun ve kompleks femoropopliteal lezyonları olan hastalarda teknik gelişmelere bağlı olarak yüksek teknik başarı oranı, giderek artan operatör deneyimiyle birlikte düşük riskli endovasküler tedaviyi tercih edilen seçenek haline getirmektedir. Kendiliğinden genişleyebilen nitinol stentlerin geliştirilmesiyle femoropopliteal hastalığın endovasküler tedavisi kesin olarak değişmiştir. Eski stratejiye göre yalnızca ilk PTA uygulaması başarısız olduğunda veya geç dönemde nüks durumuna göre tedavi seçeneği olarak stentler kullanılırdı. Ancak giderek artan sayıda randomize çalışmaya göre en

azından orta vadede damar açıklık oranlarındaki iyileşme nedeniyle orta uzunlukta yüzeysel femoral atardamar lezyonlarında birinci basamak tedavi için artık ilk olarak nitinol stentlerinin kullanılması önerilebilir. Anjiyoplastiyle karşılaştırıldığında 1-2 yıl sonra yeniden darlık oluşumu birincil stentlemeyle % 20-30 oranında azalmaktadır. Yüzeysel femoral arter stentleme kararı başlıca revaskülarizasyon için klinik gerekliliğe, lezyonun uzunluğu ve kompleks yapısına bağlıdır. Kritik bacak iskemisi olgusunda bacağın kurtulması ve ülserin iyileştirilmesi amacıyla stentleme uygulama gerekliliklerinin kapsamı genişletilebilir. Eskiden stent kırılmaları büyük kaygı nedeniydi. Stent kırılmaları için yerleştirilen stentlerin uzunluğu ve sayısı, üst üste binen stentler, kalsifikasyon miktarı ve stenti çıkartma tekniğiyle ilişkili birkaç risk faktörü tanımlanmıştı. Geliştirilmiş en son kuşak stentlerin kırılmaya daha fazla dirençli olmalarıyla birlikte uzun (20 cm'e kadar) nitinol stentlerin imal edilmiş olması daha zor ve kompleks lezyonlarda endovasküler tedavi olasılıklarını genişletmektedir. Stentlemenin başlıca dezavantajı stent içinde yeniden darlık oluşmasıdır. Şimdiye kadar yeniden daralma oranları üzerine stent tasarımının etkisi olduğuna ilişkin herhangi bir kanıt yoktur. Yeniden daralmış lezyonların yalnızca balon anjiyoplastisiyle açılması işlemi çok yüksek başarısızlık oranına sahiptir. Başka tedavi yöntemleri de araştırılmış olmasına rağmen stent içinde yeniden daralma olmuş hastalarda bir tekniğin diğerine üstün olduğuna ilişkin tek bir randomize çalışma mevcut değildir. Yüzeysel femoral atardamara ilişkin az sayıdaki çalışma ilaç salan stentleri araştırmış ve şimdiye kadar çıplak metal nitinol stentlere göre herhangi bir avantaja sahip olduğunu gösterememiştir. Femoropopliteal atardamarlara uygulanan ilaç salan balonlarla yapılan öncel çalışmalar basit balon anjiyoplastisine göre kısa vadede damar açıklık oranlarının daha iyi olduğunu göstermiştir. Kompleks yüzeysel femoral arter lezyonlarının tedavisinde kaplı stentlerin (stent greftleri), protezli diz üstü femoropopliteal baypas cerrahisi ile karşılaştırılabilir sonuçlarıyla geçerli bir seçenek olduğu görünmektedir. Yaygın kullanım alanına rağmen subintimal anjiyoplastiye ilişkin az sayıda veri vardır. İntraluminal ve subintimal anjiyoplastiyi damar açıklık oranları açısından karşılaştıran veriler mevcut değildir. Ancak birçok girişimde istenmeden intima altına geçilmekten kaçınılamaz. Aterektomi için uzun

sürelî yararları bilinmeyen farklı cihazlar kullanılmaktadır. Halen ileri derecede kalsifiye lezyonlarda ve stent takılmamış alanlarda (örn: ana femoral ve popliteal arter) uygun endikasyonlar mevcuttur. Ancak bu cihazlarla oluşabilen distal embolizasyon riskinden bir ölçüde kaygılanılmaktadır (ESC,2012).

### **5.3 Cerrahi Tedavi**

Damar cerrahisi alt ekstremité iskemisi için farklı revaskülarizasyon teknikleri sunmaktadır. Yaygın damar tıkaçıcı hastalık için en çok kullanılan cerrahi yaklaşım olan baypas cerrahisi anatomik ve ekstraanatomik yolları izleyen yeni kestirme geçişler (köprüler) oluşturur. Bazı koşullarda doku yamasıyla birlikte veya yalnız başına lokal endarterektomi kan perfüzyonunu sağlayabilmektedir. Farklı greft materyalleri kullanılabilir. Otolog ven veya arter greftleri, en iyi seçim olmalarına rağmen her zaman bulunabilir veya uygulanabilir seçeneklerden değildirler. Bu olgularda sentetik greftler düşünülür. Özellikle enfektif komplikasyonlarda damar yedeklemesi için homogreftler üçüncü seçenek olmaktadır. Yaygın nekroz veya bulaşıcı gangreni olanlarla yatalak hastalar için en iyi birincil seçenek olarak amputasyon uygulanabilir. Amputasyon halen irreversibl bacak iskemisinin tedavisi için en son cerrahi aşamadır. Hasta rehabilitasyon ve protezle iyileşebilir. Kliniği ileri derecede kötü olan hastalarda, ağrının kesilmesi ve başka destekleyici önlemler en iyi seçenek olabilir. Lomber sempatektomi uygulaması tartışmalı olup kanıtlarla desteklenmemektedir. Geniş alanları kapsayan doku kaybında deri rekonstrüksiyonu faydalıdır.

Infrainguinal hastalık kladikasyonun nedeni infrainguinal hastalık ise düşünülen girişimin uygunluğu aortoiliyak hastalığa göre semptomların şiddet derecesi, derin femoral arterin ve yan dallarının kalitesi ve lokal hemodinamik duruma bağımlı olarak daha fazla tartışılmaktadır. Aksine kritik bacak iskemisi olgularında iliyak, ana, yüzeysel ve derin femoral ve popliteal arterler dahil olmak üzere, her patent proksimal arter distal arter rekonstrüksiyonu için inflow damarı olarak kullanılabilir. Otolog ven greftleri (in situ veya reverse ven grefti veya karşı taraftaki safen veni) kullanarak en iyi damar açıklık oranları sağlanmaktadır. Otolog ven bulunamazsa, sentetik vasküler greftler kullanılabilir. Vasküler greftin açıklık oranlarını iyileştirmede,

ven manşetlerinin (kaflarının) yararlarına ilişkin çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Dacron ile politetrafloroetilen greftlerle yapılmış femoropopliteal baypasları karşılaştıran yedi güncel çalışmanın (1521 hasta) güncel bir metaanalizinde, 3. (% 60,2'e karşın % 53,8) ve 5. yıllarda (% 49,2'ye karşın % 38,4) toplam primer damar açıklığı oranları benzeşmekteydi. Özellikle diz üstü femoropopliteal baypaslar, Dacron greftlerle (RO, politetrafloroetilen grefte karşın 0,71; P= 0,003) daha düşük primer tıkanma oranlarına sahip olunmasına rağmen halen çalışmaların uzun süreli sonuçları beklenmektedir. Dizaltı (tibiyal veya pedal) baypaslar için ağırlıklı toplam verilerin, 1, 3 ve 5 yıllık damar açıklık oranlarının sırasıyla, venöz greftle gerçekleştirilmiş baypaslar için % 85, 80 ve 70, sentetik greftlerle gerçekleştirilmiş baypaslar için % 70, 35 ve 25 olduğu bildirilmiştir (ESC,2012).

Genellikle iki strateji arasında (stentleme ve cerrahi revaskülarizasyon) amputasyonsuz veya genel sağkalım arasında önemli bir farklılık yoktur. Ancak randomizasyondan sonra en azından 2 yıl sağkalan hastalarda, ilk önce cerrahi revaskülarizasyon stratejisinin uygulanması genel sağkalımda anlamlı bir artış ve amputasyonsuz sağkalım oranlarında iyileşme eğilimiyle ilişkilendirilmiştir. Stentleme ile diz üstü sentetik greftle femoral baypas operasyonlarını karşılaştıran küçük çaplı bir randomize çalışmada, 12. aylarda primer ve sekonder damar açıklık oranları arasında hiçbir farklılık saptanamadığı bildirilmiştir. İnfrainguinal düzeyde stentlemeyi cerrahiyle karşılaştıran ileri çalışmalara gerek vardır (ESC,2012).

Revaskülarizasyon başarısız olduğunda, yeniden girişim artık mümkün olmadığında veya damar greftine rağmen enfeksiyon veya nekroz varlığında bacak kötüleşmeye devam ettiği takdirde ikincil amputasyon uygulanmalıdır. İkincil amputasyonun hedefleri iskemik ağrının giderilmesi, hastalıklı, nekrotik veya enfekte dokunun tam olarak ortadan kaldırılması, protezle yürüme için uygun bir güdüğün oluşturulmasıdır (ESC,2012).

#### **5.4 Revaskülarizasyon Sonrası Antitrombositer Tedavi**

Antitrombositer ilaçların PAH'da, ölümcül olan ve olmayan KVH olaylarını azaltmadaki olası yararları ötesinde, damar lümeni açıklık oranlarını iyileştirmek için

özellikle revaskularizasyondan sonra kullanılmaları teklif edilmiştir. On altı çalışmanın bir metaanalizinde infrainguinal baypas ameliyatları sonrası uygulanan antitrombositler tedavinin etkisi değerlendirilmiş ve işlemden 12 ay sonra aspirin veya aspirin+dipiridamol kombinasyonu ile antitrombositler tedavi genelde primer damar açıklık oranları açısından olumlu bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın altgrup analizinde, yapay greft uygulanan hastaların, ven grefti kullanılanlara göre trombosit inhibitörlerinden daha büyük fayda gördüğü gösterilmiştir. Başka bir çalışmada, femoropopliteal baypas geçiren 665 hasta, aspirin (325 mg/gün) artı varfarin (hedeflenen uluslararası normleştirilmiş oran, 1,4-2,8) veya yalnızca aspirinle (325 mg/gün) randomize edilmiş ve ikili tedaviyle damar greftinin lümen açıklığında herhangi bir iyileşme olduğu gösterilememiştir. Ancak sonuçlar sentetik greft kullanılan baypaslı hastalarda kombinasyon tedavisi lehineydi. Bununla birlikte aspirine varfarin eklendiğinde kanama riski ikiye katlanmıştı (ESC,2012).

Yakın zamanlı bir randomize çift-kör CASPAR (Periferik Arter Hastalığının Baypas Cerrahisinde Klopidoğrel ve Asetilsalisilik Asit) çalışması diz altı baypas grefti implante edilmiş hastalarda, primer damar açıklığı, bacağın iyileşmesi ve sağkalım açısından aspirinle klopidoğrel karşınl yalnızca aspirinin etkinliğini değerlendirmiştir. Çalışmaya katılan 851 hastanın hemen hemen % 70'inde ven grefti, % 30'unda sentetik grefti mevcut olup ortalama 1 yıllık izlemden sonra iki grup arasında birleşik birincil sonlanım noktası açısından genelde hiçbir farklılık yoktu. Altgrup analizleri, sentetik greftlerde aspirin+klopidoğrel kullanımının daha yararlı olduğu yönündeydi. İkili antitrombositler tedavi kullanıldığında, dizaltı amputasyon gerekliliğinin son derece düşük olduğu saptanmıştır (ESC,2012).

Üç prospektif randomize çalışmada infrainguinal balon PTA ve stentleme sonrası pıhtıönleyici tedavinin rolü değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların hiçbiri pıhtıönleyici tedaviyle arter lümen açıklığında herhangi bir anlamlı iyileşme göstermemiş, aksine kanama komplikasyonları artmıştır (ESC,2012).

### **5.5. Revaskularizasyon İçin Kök Hücre ve Gen Terapisi**

Terapötik anjiyogenez olarak bilinen yeni damar oluşumunu (neovaskularizasyon) uyarmak için yeni tedavilerin gelişmesi, semptomları hafifletmek ve amputasyonu nleme amacıyla yeniden damarlanmayı ve kollaterallerin yeniden biçimlenmesini teşvik eden anyiojenetik faktörler veya kök hücrelerin kullanılmasına dayanmaktadır. Birkaç alışma, iskemik semptomların giderildiğini, işlevsel iyileşme sağlandığını ve amputasyonun nlendiğini bildirmiş olmasına rağmen başka çalışmalar bu erken dönem etkinlik umutlarını doğrulayamamıştır. İnsanlarda otolog hücre nakilleri için kemik iliği ve periferik kan kök ve doğurgan (progenitör) hücrelerin zengin kaynaklarını oluşturmaktadır. Elde edilmesi kolay olduğu ve karmaşık saflaştırma aşamalarına gerek kalmadığı için klinik cerrahi onarım denemelerinde halen kemik iliği en sık kullanılan hücre kaynağıdır. Başka bir avantajı da seçili tek bir progenitör hücre tipine göre ileri sürülen stnlğyle çeşitli kök ve progenitör hücreler içermesidir. Kök hücre tedavisinde kullanılabilen birçok farklı hücre tipi arasında hangilerinin en umut verici olduğu henüz net değildir (ESC,2012).

## **6. AMAÇ**

Bu çalışmanın amacı, 2014-2015 yılları arasında, femoropopliteal arteryel sistemde anlamlı tıkalıcı periferik arter hastalığı saptanmış olan hastalarda trombofilik bozuklukların ve genetik polimorfizmlerin mevcudiyetinin ve sıklığının incelenmesi ve hastalıkla ilişkisinin bildirilmesidir.



## 7.MATERYAL METOD

Bu çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hastanesi ve Hitit Üniversitesi Çorum Eğitim ve Araştırma hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi bölümlerine 2014-2015 yıllarında başvurmuş ve takip edilmiş, anlamlı oranda stenotik veya oklüziv femoropopliteal tıkaçıcı PAH bulunan hastaların anamnez, fizik muayene ve tetkik sonuçları, hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sistemlerindeki kayıtlarından literatür eşliğinde incelenmiştir. Çalışma yerel etik kurul OMU KAEEK 2015/116 tarafından onaylanmıştır. Bu kesitsel çalışmaya, 2014 ve 2015 yılları arasında üçüncü basamak hastanelerimize başvuran ve bilgisayarlı tomografi arteriografi (BTA) incelemesi neticesinde anlamlı oranda femoropopliteal stenoz (>%50) veya oklüzyon saptanmış ve trombofili belirteçleri ve genetik risk faktörleri açısından laboratuvar incelemesi yaptırılmış, 38 tane PAH tanılı hasta dahil edildi. Hastaların kayıt bilgileri ve anamnez ve fizik muayene formları demografik risk faktörleri ve hasta özellikleri dökümantasyonu için sistematik olarak incelendi. Çalışma grubu femoropopliteal PAH'lı hastalardan oluşuyordu ve hastaların etnisitelerinin benzer kökenli olmasına dikkat edildi. VTE hikayesi ve mevcudiyeti olan hastalar, herhangi bir kalıtsal genetik hastalık tanısı almış hastalar, malignitesi mevcut olan hastalar, buerger hastalığı veya akut arteriyel tromboemboli nedeniyle takip edilmiş hastalar çalışma dışı bırakıldılar.

Belirtilen tarihlerde kliniklerimizde takip edilen 88 femoropopliteal PAH'lı hastadan 38 tanesi çalışma için uygun bulundu. Rutin laboratuvar değerlendirmesi kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, her iki alt ekstremitte arteriyel doppler ultrasonografisi ve göğüs X-ray tetkiklerini içermektedir. Hastaların femoropoliteal arteriyel stenotik/oklüziv lezyonları aortofemoropopliteal BTA ile değerlendirilmiştir. Trombofili testleri için alınan kan örnekleri moleküler genetik ve tanı laboratuvarında incelenmiştir. Trombofili testleri, DNA izolasyonu, jel elektroforezi, multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve nokta mutasyon analizlerini içermektedir ve Protein C, S ve antitrombin-III aktiviteleri de tespit edilmiştir.

Tanımlayıcı veriler hastaların toplam sayısının yüzün altında olması nedeniyle yüzde olarak tanımlanmadan hasta sayısından verildi. Bu tanımlayıcı çalışmaya herhangi başka bir istatistiksel analiz dahil edilmedi.

### **7.1. Mutasyon Analizi**

Hasta ve kontrol grubu DNA'ları EDTA'lı tüp içindeki kandan "High Pure PCR Template Preparation Kit" kullanılarak elde edildi. Daha sonra Real Time PCR cihazında (LightCycler) "LightCycler-Faktör- V Leiden Mutasyon Saptama Kiti" kullanılarak Faktör- V Leiden noktasal mutasyonu, "Protrombin G20210A Mutasyon Saptama Kiti" kullanılarak Protrombin gen mutasyonu araştırıldı. Bu amaçla Real Time PCR cihazında (LightCycler-Roche Diagnostics) faktör V geninin 222 baz çiftlik fragmanları, protrombin geninin 165 baz çiftlik fragmanları özel primerler ile amplifiye edildi. Oluşan amplifikasyon ürünleri özel hibridizasyon problemleri kullanılarak floresans ile gösterildi. Hibridizasyon problemleri iki farklı oligonükleotitden oluşmaktaydı. Bir prob 5' ucundan LightCycler 640 ve diğer prob 3' ucundan florescein ile işaretlendi. Hibridizasyon sonrası iki probun yaklaşmasının oluşturduğu floresan rezonans enerji transferi esnasında LightCycler cihazının ışık kaynağının uyarılması ve kısmen enerjinin LC-Red640 transferi sonrası burada emilen floresanın LightCycler cihazında ölçülmesiyle faktör V ve protrombin genlerindeki noktasal mutasyonlara bakıldı. Daha sonra Melting Curve (Erime Eğrisi) programı kullanılarak homozigot (wild ya da mutant) veya heterozigot genotip varlığı tanımlandı (Altıntaş ve ark.,2007; Kùpeli ve ark.,2011).

## 8.SONUÇ ve ÖNERİLER

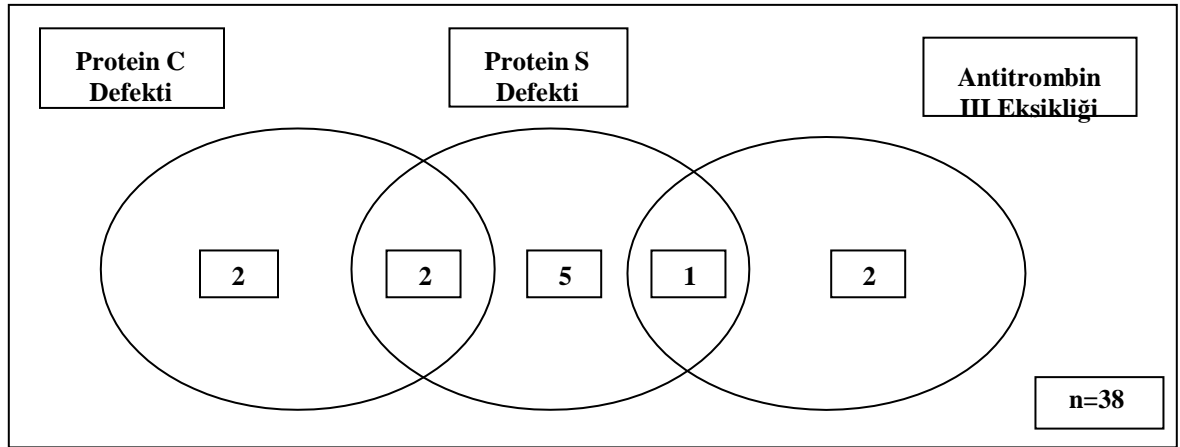
Hastaların demografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. 4 hastada her iki bacakta tutulum, 20 hastada sadece sağ bacak tutulumu ve 14 hastada sadece sol bacak tutulumu mevcuttu. Hiçbir hastada VTE öyküsü ve mevcudiyeti ile Buerger hastalığı yoktu.

**Tablo 8. 1: Hastaların demografik verileri**

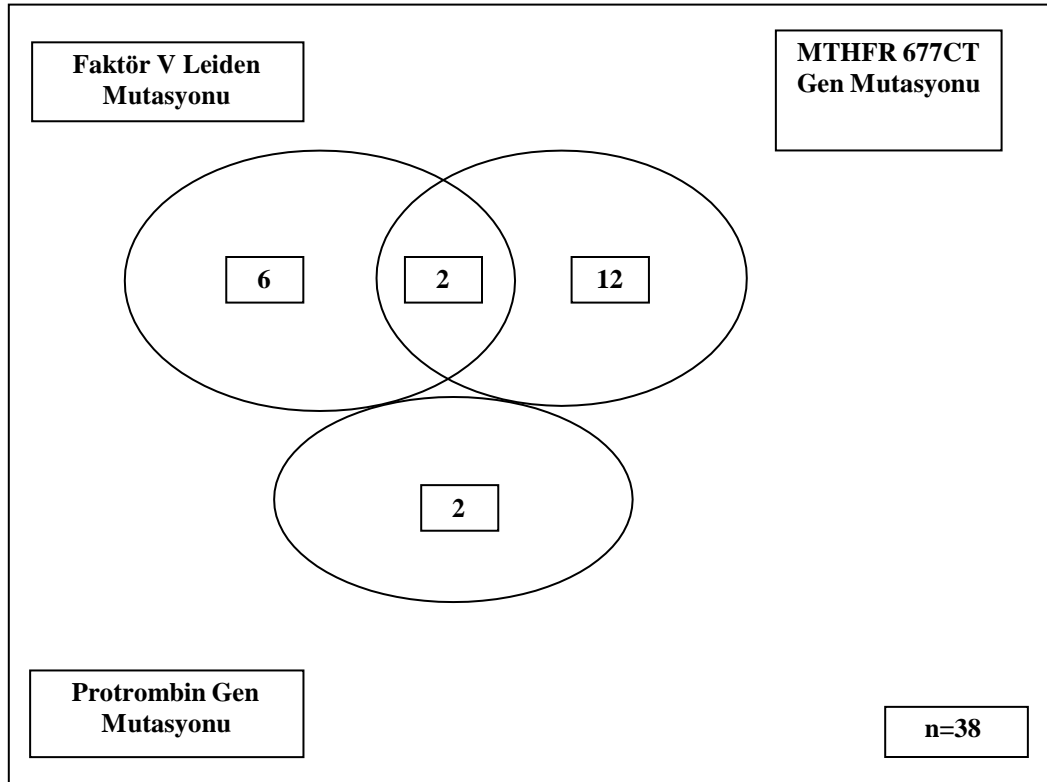
Değişken	n (%)
Yaş (yıl)	49.81±4,8
Erkek hastalar	35 (%92.10)
Hipertansiyon	12 (%31.57)
Diabetes Mellitus	14(%36.84)
Koroner Arter Hastalığı	10(%26.31)
KOAH	6(%15.78)
Sigara içiciliği	22(%57.89)
İstirahat ağrısı	8(%21.05)
İntermittan kladikasyon	33
Ortalama yürüme mesafesi (metre)	150
Cerrahi girişim	14 (%36.84)
Endovasküler girişim	15 (%39.47)

### **KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı**

Trombofili belirteçleri ve risk faktörlerinin dağılımı Şekil 8.1'de verilmiştir. Hastaların genetik analizlerin sonuçları ise Şekil 8. 2'de verilmiştir.



**Şekil 8.1:** İncelenen Trombofili Belirteçlerinin Pozitif Olduğu Hastaların Sayısını Gösteren Venn Diyagramı



**Şekil 8.2:** İncelenen Gen Mutasyonlarının Pozitif Olduğu Hastaların Sayısını Gösteren Venn Diyagramı

38 hastanın, 8 tanesinde (%21.05) faktör V Leiden (FVL) mutasyonu ( 6 heterozigot), 2 tanesinde (%5.26) protrombin (PT) gen mutasyonu ve 14 tanesinde (%36.84) methilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T geni mutasyonu (3 homozigot, 11 heterozigot). FVL mutasyonu saptanan 8 hastanın 2 tanesinde (MTHFR) C677T geni mutasyonu da mevcuttu. Toplam 28 tane (%73.68) hastaya en az bir herediter risk faktörü mevcudiyeti tanısı kondu bununla birlikte 10 tane (%26.31) hastada bizim incelediğimiz genetik risk faktörlerinden hiçbir tanesi saptanamadı.

## 9.TARTIŞMA

Pıhtılaşma faktörü genlerinin mutasyonları, genel popülasyonda önemli farklılıklar göstermekte olup (Yılmaz ve Günaydın,2014) PAH'a neden olan bir genetik yatkınlık olması ihtimali çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır (Zintzaras ve ark.,2009). Literatürdeki bilgiler periferik arteriyel hastalıklar ile bazı trombofili faktörleri arasındaki ilişkiyi desteklemekte olup (Burns ve ark.,2001) gerek hastalığın etiolojisini tanımlamak gerekse de hastalara uygulanması muhtemel operatif veya girişimsel tedavilerin uzun dönem başarı oranlarını arttıracak tıbbi önlemlerin alınabilmesi açısından, PAH'lı hastaların bahsedilen moleküler risk faktörleri açısından değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bu nedenle, bu çalışma genç yaştaki femoropopliteal PAH hastalarında genetik polimorfizmlerin sıklığını ortaya çıkarmak için yapıldı.

FVL mutasyonunun % 4 ila % 15 arasında değişen bir sıklık oranı ile Avrupa nüfusunda en sık gözlenen genetik risk faktörü olduğu bildirilmiştir ve pozitifliği VTE nüks riski ile ilişkili bulunmuştur (Küpeli ve ark.,2011). FVL'ye genel popülasyona oranla PAH olan hastalarda daha sık rastandığı literatürdeki bazı çalışmalarda bildirilmekte olup yine literatürdeki infrainguinal PAH'lı 359 hastayı değerlendiren bir çalışmada FVL prevalansının %26.4 olduğu ve aynı çalışmada 278 hastalık kontrol grubundaki FVL prevalansının ise %12.2 olarak saptandığı bildirilmektedir. (Burns ve ark.,2001). Ayrıca son zamanlardaki bazı çalışmalarda periferik arter baypas operasyonu uygulanan hastalarda daha sık bir FVL prevalansı gözleendiği ve FVL prevalansının vasküler greft başarısızlığı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Sampram ve ark. 2001 yılında yayınladıkları, FVL prevalansı ile infrainguinal rekonstruktif prosedürleri değerlendirdikleri bir çalışmalarında, FVL saptanan hastalarda 1 ay ve 1 yıllık tıkanıklık oranının daha fazla olduğunu bildirmektedirler (Sampram ve Lindblad,2001). Buna karşın literatürdeki 116 intermittan kladikayonlu hastayı değerlendiren bir çalışmada ise FVL'nin yalnızca 1 hastada saptandığı bildirilmekte olup yine FVL ve PAH arasında herhangi bir ilişki bulunamadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (Sartori ve ark.,2011; Burns ve ark.,2001).

Türkiye'de FVL mutasyonu sıklığının % 9-10 olduğu bildirilmekte olup (Yılmaz ve Günaydın,2014) bizim çalışmamızdaki hastalarda, FVL mutasyonu oranı %21.05 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki PAH'lı hastalarda saptanan FVL mutasyon sıklığı (%21.05) normal popülasyondaki orana göre çok daha fazla olup literatürde daha önce PAH hastalarında bildirilen FVL mutasyonu sıklık oranıyla (%26.4) benzerdir (Burns ve ark.,2001).

PTG polimorfizminin femoral arter aterosklerozunda progresyonla ilişkili olduğu ve literatürdeki yeni yayınlarda KBİ ile ilişkili olduğu bildirilmekte olup literatürde PTG polimorfizminin PAH'da % 5.7 ve kontrol grubunda % 0.7 olarak saptandığını bildiren çalışmalar mevcuttur (Sartori ve ark.,2011; Burns ve ark.,2001). Yine Gerdes ve ark. yaptıkları bir araştırmada PTG mutasyonunun femoral intimal kalınlık artışı ve anlamlı aterosklerotik hastalığı olan hastalarda akut iskemik olayların ortaya çıkması ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Sartori ve ark.,2009). Bununla birlikte protrombin gen mutasyonu ve PAH arasındaki ilişkiyi araştıran spesifik çalışma sayısı az olup İtalyada yapılan bir araştırmada PTG polimorfizmi prevalansının PAH hastalarında kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğu fakat bu prevalans ve PAH evresi arasında bir korelasyon saptanamadığı bildirilmiş, yine başka bir çalışmada ise PTG mutasyon sıklığının PAH etyolojisinde sınırlı bir rolü olduğunun düşünüldüğü bildirilmektedir (Sartori ve arkç.,2009; Burns ve ark., 2001). Bizim çalışmamızdaki PAH'lı hastalarda da literatürdeki oranlarla benzer şekilde PTG polimorfizmi sıklığı %5.26 olarak saptandı.

Folik asit tedavisiyle normalize edilebilen ve arteriyel ateroskleroza predispozisyon oluşturması nedeniyle kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olan hiperhomosisteinemiye artan bir ilgi mevcut olup hiperhomosisteineminin endotel hasarı oluşturarak PAH'a yol açabildiği, dolayısıyla MTHFR 677CT gen polimorfizminin önemli ölçüde PAH ile ilişkili olduğu ve MTHFR 677CT taşıyıcılarında da damar hastalığı risk artışının olası olduğu bilinmektedir (Burns ve ark.,2001; Brattström ve ark.,1998).

Pollex RL ve ark. tarafından Kanada'da Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan bir araştırmada, MTHFR 677CT gen polimorfizmi taşıyıcılarında PAH riskinde artış saptanırken bu gen polimorfizmi ve PAH evreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamadığı bildirilmekte olup MTHFR C677T gen mutasyonunun PAH'nın diğer geleneksel risk faktörleriyle kıyaslandığında en önemli risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Yine Spiroski ve ark. Makedonya toplumunda yaptıkları bir araştırmada MTHFR C677T gen polimorfizmini PAH'lı hastalarda %64.5 (%51.3 heterozigot, %13.2 homozigot) olarak saptadıklarını ve bu sıklığın sağlıklı insanlardaki %57.8 (%44.6 heterozigot, %13.2 homozigot) olarak saptanan orandan daha fazla olduğunu bildirmektedirler (Spiroski ve ark.,2008). Türkiye popülasyonunda, MTHFR C677T gen mutasyonu sıklığının %20.0 ila 34.9 arasında olduğu bildirilmektedir. (13) Çalışmamızdaki hastalarda MTHFR C677T gen mutasyonu sıklık oranı %36.84 (%31.57 heterozigot, %5.26 homozigot) olarak saptanmış olup bu oranın literatürdeki çalışmalarda da belirtildiği gibi normal popülasyondaki sıklık oranından biraz daha fazla olduğu görülmektedir.

Venöz tromboz oluşumunda bir risk faktörü olduğu bilinen Protein C eksikliğinin arteryel hastalıklardaki rolü net olmayıp literatürdeki PAH hastalarında protein C eksikliğini araştıran bazı çalışmalarda prevalansının % 2 ila 15 arasında olduğu bildirilmektedir (Burns ve ark.,2001). Bizim çalışmamızdaki hastalarda Protein C eksikliği 5 hastada (%13.16) saptanmış olup Protein C eksikliği sıklığının literatürle uyumlu olduğu ve bildirilen sıklık oranları aralığında olduğu görülmektedir.

Bir venöz tromboz nedeni olan Protein S eksikliğinin genel popülasyondaki sıklığının yaklaşık % 0.7 olduğu düşünölmekte olup PAH'da Protein S eksikliği sıklığını araştıran sadece bir kaç küçük çalışma mevcuttur. Protein S eksikliği sıklığı PAH'lı hastalarda daha fazla olmasına rağmen bunun önemi bilinmemekte olup literatürdeki PAH nedeniyle operasyon uygulanan hastalarda yapılmış çalışmalarda Protein S sıklığının PAH'lı hastalarda %15-20 olarak saptandığı bildirilmektedir (Burns ve ark.,2001; Allaart ve ark.,1990). Bizim çalışmamızdaki PAH'lı hastalarda da Protein S eksikliği sıklık oranı literatürle uyumlu olarak %21.05 olarak saptanmış olup bu sıklık oranı literatürde genel popülasyon için bildirilen değerden oldukça fazladır.

Bu çalışmanın, örneklem büyüklüğünün sınırlı ve küçük olması ve kontrol grubunun olmaması gibi sınırlamaları mevcuttur. Bizim incelememizdeki PAH'lı hastaların çoğunluğunda (%73.68) incelediğimiz kalıtsal trombofili risk faktörlerinden en az bir tanesinin mevcut olduğu bulgusu literatürdeki çalışmalarla tutarlıdır ve hastada en az bir genetik risk faktörü varlığının PAH gelişmesi riskini arttırdığı görülmektedir. Kalıtsal trombofili risk faktörleri mevcudiyetinin PAH'da uygulanan operasyon veya girişimlerde başarısızlık oranlarının artmasına neden olan tromboz ve oklüzyonlarla ilişkili olması; hastalığın etiyolojik nedenlerini belirlemenin yanı sıra cerrahi veya girişimsel prosedürlerin uygulanmasının planlandığı PAH'lı hastalarda, prosedürlerin başarı oranlarını ve açık kalma oranlarını iyileştirmek ve tromboz ve oklüzyon komplikasyonlarını en aza indirebilmek için gerekli önlemlerin alınabilmesi açısından önemli olup bizim düşüncemize göre özellikle genç yaştaki ve/veya revaskülarizasyon planlanan PAH'lı hastalarda trombofili belirteçleri ve genetik risk faktörleri mutlaka belirlenmelidir.



## KAYNAKLAR

- Allaart CF, Aronson DC, Ruys T et al. Hereditary protein S deficiency in young adults with arterial occlusive disease. *Thromb Haem* 1990; 64: 206–210
- Altıntaş A, Çil T, Kaplan MA, Yurt M, Batun S. Derin Ven Trombozlu olgularda Hereditör Trombofilik Risk Faktörleri. *Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi* 2007;17:65–9.
- Beyan C., Venöz Tromboembolizm: Etiyolojiyi Nasıl Aramalıyız?. XXIX. Ulusal Hematoloji Kongresi. Antalya, 2002.
- Bozkurt AK. Turkish Society of Cardiovascular Surgery Peripheral Arterial and Venous Disease Treatment Guidi. Istanbul-Turkey: Güneş Tıp Kitabevleri. 2008 ; p.1-34
- Brattström L., DE. L. Wilcken, J Öhrvik, L Brudin. Common Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Mutation Leads to Hyperhomocysteinemia but Not to Vascular Disease: The Result of a Meta-Analysis. *Circulation*. 1998;98: 2520-26.
- Burns PJ, DA Mosquera, AW Bradbury. Prevalence and Significance of Thrombophilia in Peripheral Arterial Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001; 22: 98–106.
- Christina L. Wassel et al. Family History of Peripheral Artery Disease is associated with Prevalence and Severity of Peripheral Artery Disease: The San Diego Population Study (SDPS). *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(13): 1386-92.
- Daly, S. Molloy, A. Mills, J. 1999, Et Al. The Influence of 5,10 Methylenetetrahydrofolate Reductase genotypes On Enzyme Activity In Placental Tissue. *Brit J Obstet Gynaec* 106; 1214-1218
- Daskalopoulou S.S: M Pathmarajah, SK. Kakkos, ME. Daskalopoulos, PAH Holloway, DP. Mikhailidis, NE. Mayo, G Geroulakos. Association Between Ankle –Brachial Index and Risk Factor Profile in Patients Newly Diagnosed With Intermittent Claudication. *Circ J* 2008; 72: 441-448.
- ESC Periferik Atardamar Hastalıklarının Tanı ve Tedavi Kılavuzları, Türk Kardiyol Dern Arş 2012, Suppl 1
- Kumakura H., H Kanai, Y Araki, Y Hojo, S Kasama, H Sumino et al. Differences in brain natriuretic peptide and other factors between japanese peripheral arterial disease patients with critical limb ischemia and intermittent claudication. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2013;20:798-806.

- Kupeli E, Verdi H, Şimşek A, Ataç BF, Eyüboğlu FO. Genetic mutations in Turkish population with pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:E87–94.
- Pollex RL, Mamakeesick M, Zinman B, Harris SB, Hanley AJG, Hegele RA. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism 677C>T is associated with peripheral arterial disease in type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology* 2005, 4:17.
- Rosenblatt, D. S.1994, Personal Communication. Montreal, Quebec, Canada.
- Sampram E.S.K., Lindblad B. The Impact of Factor V Mutation on the Risk for Occlusion in Patients Undergoing Peripheral Vascular Reconstructions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001, 22: 134–138.
- Sartori M., Conti E, Favaretto M, Frascaro C, Legnani G, Palareti. Thrombotic Risk Factors and Cardiovascular Events after Endovascular Intervention for Peripheral Arterial Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2011) 42, 817e823.
- Sartori M., Favaretto C, Legnani M, Cini E, Conti C, Pili G, Palareti. G20210A Prothrombin Mutation and Critical Limb Ischaemia in Patients with Peripheral Arterial Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2009; 38: 113-117
- Spiroski I, Kedev S, Antov S, Arsov T, Krstevska M, Dzhekova-Stojkova S et al. Association of Methylenetetrahydrofolate Reductase (*MTHFR-677* and *MTHFR-1298*) Genetic Polymorphisms with Occlusive Artery Disease and Deep Venous Thrombosis in Macedonians. *Croat Med J*. 2008;49:39-49.
- Stern, L, Bagley P, Rosenberg I. 2000, et al. Conversion Of 5-Formyltetrahydrofolic Acid is Unimpaired in Folate- Adequate Persons Homozygous For The C677T Mutation in The Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene. *J Nutr*, 130;2238- 2242.
- Weisberg, I, Tran P, Christensen B. 1998, et al. A Second Genetic Polymorphism In Methylenetetrahydrofolate Reductase (*Mthfr*) Associated With Decreased Enzyme Activity. *Mol Genet Metab*, 64; 169- 172.
- Yilmaz, S, Gunaydin. Inherited risk factors in low-risk venous thromboembolism in patients under 45 years. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* (2014) 1-3.doi:10.1093/icvts /ivu346.
- Zintzaras E, Zdoukopoulos N. A Field Synopsis and Meta-Analysis of Genetic Association Studies in Peripheral Arterial Disease: The CUMAGAS-PAD Database. *Am J Epidemiol* 2009;170(1) :1–11.