



TC
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

PERİFERİK ARTER HASTALARINDA
KARDİYOVASKÜLER VE SEREBROVASKÜLER
HASTALIK RİSKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Faruk SERHATLIOĞLU

KAYSERİ – 2007



TC
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**PERİFERİK ARTER HASTALARINDA
KARDİYOVASKÜLER VE SEREBROVASKÜLER
HASTALIK RİSKİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Faruk SERHATLIOĞLU

DANIŞMAN

Doç. Dr. Hakan CEYRAN

KAYSERİ – 2007

TEŐEKKÖR

Asistanlık eğitim süresi boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağına sahip olduğum, yanında yetiŐmiŐ olmaktan gurur duyacağım başta anabilim dalı baŐkanımız sayın Prof. Dr. Cemal KAHRAMAN olmak üzere, bu çalışmanın gerçekleştirilmesi sürecinde değerli katkılarını esirgemeyen tez danıŐmanım Doç. Dr. Hakan CEYRAN ve anabilim dalının diğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Yiğit AKÇALI, Prof. Dr. Naci EMİROĞULLARI, Doç. Dr. Kutay TAŐDEMİR'e,

Tez çalıŐmasını gerçekleŐtirdiđim Kardiyoloji ve Radyoloji kliniklerine,

Çalışmanın istatistiksel analizini yönlendiren RuŐen Erez'e,

Birlikte çalıŐmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaŐlarıma,

Tez çalıŐmamın her aŐamasında bana destek olan sevgili eŐime,

Beni yetiŐtiren ve bugünlere getiren anne ve babama,

En içten duygularımınla teşekkür ediyorum.

Dr. Faruk SERHATLIOĞLU

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR.....	III
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ.....	V
ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. MATERYAL VE METOD.....	20
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇLAR.....	37
7. KAYNAKLAR.....	38
TEZ ONAY SAYFASI.....	45

KISALTMALAR

PAH	: Periferik arter hastalığı
KAH	: Koroner arter hastalığı
SVH	: Serebrovasküler hastalık
ABİ	: Ankle brakiyal indeks
İKH	: İskemik kalp hastalığı
TİA	: Transient iskemik atak
EKG	: Elektrokardiyografi
İCA	: İnternal karotik arter
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
HT	: Hipertansiyon
DM	: Diyabetes mellitus
KAG	: Koroner anjiyografi
AHA	: American Heart Association

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo-1	: Aterosklerotik kalp hastalığı risk faktörleri	12
Tablo-2	: PAH ‘da Rutherford klasifikasyonu.....	19
Tablo-3	: Hastaların Rutherford klasifikasyonuna göre dağılımı	27
Tablo-4	: Rutherford klasifikasyonuna göre KVH dağılımı.....	28
Tablo-5	: Rutherford klasifikasyonuna göre ile SVH dağılımı.....	28
Tablo-6	: ABİ ile KVH incelenmesi	29
Tablo-7	: ABİ ile SVH incelenmesi.....	29
Tablo-8	: KVH ve SVH arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	30
Tablo-9	: SVH ile HT ilişkisi.....	30
Tablo-10	: Rutherford klasifikasyonu ile DM arasındaki ilişkinin analizi	31
Tablo-11	: Rutherford klasifikasyonu ile HT arasındaki ilişkinin analizi	31
Tablo-12	: Rutherford klasifikasyonu ile sigara arasındaki ilişkinin analizi	32

ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil-1 : Tip I aterosklerotik lezyonun progresyonu	5
Şekil-2 : Tip II aterosklerotik lezyonların progresyonu.....	6
Şekil-3 : Tip IV aterosklerotik lezyonların progresyonu.....	7
Şekil-4 : Tip VI aterosklerotik lezyonların progresyonu	8
Şekil-5 : ABİ hesaplamasında kullanılan el dopler cihazı.....	20
Şekil-6 : Sfigmomanometre	21
Şekil-7 : ABİ hesaplanmasında brakial arterde basınç ölçümü	21
Şekil-8 : ABİ hesaplanmasında posterior tibial nabız ölçümü	22
Şekil-9 : ABİ hesaplanmasında dorsalis pedis nabız ölçümü	22
Şekil-10 : Koşu bandında egzersiz uygulaması	23
Grafik-1 : Hastaların cinsiyet grafiği	25
Grafik-2 : Hastaların eğitim durumu.....	25
Grafik-3 : Hastaların sigara kullanımı	26
Grafik-4 : DM ve HT oranları.....	26
Grafik-5 : SVH ve KVH oranları	27

PERİFERİK ARTER HASTALARINDA KARDİOVASKÜLER VE SEREBROVASKÜLER HASTALIK RİSKİ

Faruk SERHATLIOĞLU

ÖZET

Bu çalışma 01.05.2005–01.05.2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında yapıldı.

Amaç: Periferik arter hastalığı(PAH) tanısı alan hastalarda kardiyovasküler (KVH) ve serebrovasküler hastalık (SVH) riskinin araştırılması. Bu sayede PAH tanısı alan hastaların ileride olası KVH ve SVH hastalığa bağlı mortalitelerinin azalmasına yardımcı olmak.

Materyal ve Metod: Çalışma; kalp ve damar cerrahisi polikliniğine başvuran ve serviste yatan PAH olgularında yapıldı. KVH ve SVH tanısı öykü, fizik muayene, duplex ve Ankle Brachial İndeks (ABİ) hesaplamasıyla yapıldı. İlgili şikayetle başvuran hastanın ilk olarak egzersiz öncesi ABİ hesaplandı. Sonrasında koşu bandında %12 lik bir yokuş üzerinde 2 mil/saat 5 dakika koşturularak egzersiz sonrası ABİ hesaplandı. Rutherford derecelendirilmesiyle PAH sınıflaması yapıldı. Hastada daha sonra öykü ve EKG (elektrokardiyografi) kriterleriyle KVH sorgulandı. Yapılan öykü, karotik muayene ve karotis dupleksle de SVH sorgulandı. Çalışma Ana Bilim Dalı Akademik Kurulu ve Fakülte Etik Kurulu tarafından onaylandı. Yapılacak incelemeler için hastalar çalışmanın amacı ve içeriği açısından bilgilendirilerek izinleri alındı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 100 hasta alındı. Hastaların 93'ü erkek, 7'si kadındı. Ortalama yaş $59.83 \pm 13,12$ idi. Hastaların 57'sinde kardiyovasküler hastalık, 53'ünde serebrovasküler hastalık saptandı. 38'inde ise her ikisi de mevcuttu. Hipertansiyon 46 hastada görülürken, 32 hasta diyabetikti. 58 hasta halen sigara kullanmaktaydı.

Sonuç: Periferik arter hastalığı, iskemik olaylarla (inme, miyokard infarktüsü) birlikte giden sistemik aterosklerozun parçasıdır. Düşük ABİ ile kardiyovasküler ve serebrovasküler olay ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Periferik arter hastalığı, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık.

THE RISK OF CARDIOVASCULAR AND CEREBROVASCULAR DISEASE IN THE PATIENTS WITH PERIPHERAL ARTERY DISEASE

Faruk SERHATLIOĞLU

ABSTRACT

This study was performed between the dates of May 1, 2005 and May 1, 2006 in the Erciyes University, Medical Faculty, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery.

Object: To investigate the risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in the patients with peripheral artery disease (PAD). Thus, to be able to decrease the mortality secondary to possible cerebro and cardiovascular disease in the patients who had PAD.

Materials and Methods: This study was performed by evaluating history, physical examination, Duplex and Ankle Bracial Index (ABI) in PAD patients who admitted and hospitalized to our clinic. Firstly, pre-exercise ABI was calculated in the patients. Then, post-exercise ABI was calculated after subjects walked on a treadmill having 12% grade at 2 mph for 5 minutes. PAD classification was made by Rutherford Grading. Cardiovascular disease was investigated by the criterion of history and electrocardiogram (ECG) in the patients. Cerebrovascular disease was investigated by evaluating history, carotic examination and carotis duplex. This study was approved by the Ethic Committee of the Faculty and the Academic Committee of the Department. The patients were informed about the object and content of the study, and then the written consent was taken from the patients.

Results: Total number of patients was 100 of which 93 were male and 7 were female. The mean age of patients was 59.83 ± 13.12 years. There were cardiovascular disease in 57 patients and cerebrovascular disease in 53 patients. 38 patients had both the disease. Hypertension was present in 46 patients. 32 patients were diabetic. And 58 patients were smoking at the time of the study.

Conclusion: Peripheral artery disease is a part of systemic arteriosclerosis associated with ischemic cases (stroke, myocardial infarction). Low ABI was associated with cardiovascular and cerebrovascular disease.

Key Words: Peripheral Artery Disease, Cardiovascular Disease, Cerebrovascular Disease.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periferik arter hastalığı (PAH), sistemik aterosklerozun bir sonucu olarak ortaya çıkar. Geniş bir yaş grubunu kapsamaması ve morbiditesinin yüksek olması nedeniyle toplum sağlığı açısından büyük bir problem oluşturmaktadır. Kişinin yaşı, cinsiyeti, alışkanlıkları, mesleği, genetik özellikleri ile yakından ilgilidir. Yüksek bir prevalans göstermesi, artan ölüm riski ve iskemik olaylar (miyokard infarktüsü), felç ve diğer tromboembolik olaylar ile birlikte oluşu önemini arttırmaktadır. PAH kranial, karotid, üst ekstremiteler, viseral ve renal dolaşımı da kapsamamasına rağmen pratikte genellikle sadece alt ekstremiteler dolaşımı için kullanılmaktadır (1–6). PAH’ da etkilenen arterlerde değişik derecelerde darlıklar ve sonunda tıkanma oluşur. Bu daralma ve tıkanmalardan genetik kökenli hastalıklar hariç, ateroskleroz ve buna sebep olan faktörler sorumludur (7). Semptomlar, arteriyel sistemdeki daralma ve tıkanmalara bağlı olarak gelişen iskemi sonucu ortaya çıkar. İntermittant kladikasyon (yürüme sırasında bacak kaslarındaki ağrı) en erken ve en sık görülen semptomdur (8–11). Arteriyel stenozun derecesi arttıkça semptomlar istirahat halinde de gelmeye başlar. İstirahat ağrısı kronik tıkaçıcı hastalığın ilk bulgusudur ve genellikle multisegmental periferik vasküler hastalığın göstergesidir. İntermittant kladikasyon mortaliteyi değiştirmez. Yaşam kalitesini ve aktiviteyi sınırladığı için hastada rahatsızlık yaratır.

Etkilenen ekstremitelerde renk değişikliği ve uyuşukluk, PAH’nın diğer bulgularıdır. En ciddi bulgu ise alt ekstremitenin ülserasyon ve gangrenidir (12–15). Bu aşamaya gelen hasta sayısı yılda 150–200 milyondur. Bu vakaların 1/3’ünden daha fazlasına amputasyon gerekir.

PAH olan hastalarda ölüm nadir olarak alt ekstremiteler arter hastalığına bağlıdır. Çünkü PAH’na en sık neden olan aterosklerozun tüm arteriyel sistemi etkilemesi nedeni

ile koroner ve serebral arterlerde genellikle değişik derecelerde hastalığa katılmıştır. Bu nedenle birçok ölüm koroner arter hastalığı(KAH) veya serebrovasküler hastalık (SVH) nedeni ile olur iken sadece %10 dan daha az oranda ölüm periferik damar hastalığından olmaktadır(2). Erken tanı birçok hastalıkta olduğu gibi PAH'da da çok önemlidir.

Hastaların anamnez ve fizik muayene ile değerlendirilmesi tanıyı tama yakın koydurmaktadır. PAH tanısının geç konulması ya da konulamaması miyokard infarktüsünün ve inmenin sekonder risk faktörlerini ortadan kaldırmada engel teşkil etmektedir (3). Bu alışmada PAH'nın risk faktörlerinin saptanması ve klinik bulgular ile birlikte değerlendirilerek kardiyovasküler hastalık (KVH) ve serebrovasküler hastalık (SVH) risk birlikteliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz; koroner arterler, aort, iliofemoral arterler, karotis ve daha düşük sıklıkla intrakraniyel arterleri içeren büyük ve orta çaplı arterlerin fokal intimal hastalığıdır (16–19). Arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoproteinlerin birikmesine karşı karmaşık bir inflamatuvar ve fibroproliferatif yanıtın meydana gelir (16).

2.1.1. Ateroskleroz Epidemiyolojisi

Kardiyovasküler hastalıkların, tedavide devam eden gelişmeler dolayısıyla giderek daha ileri yaşlarda görülmesine rağmen insanlar bu hastalıklar nedeniyle ölmeye devam etmektedirler. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 1998 yılı itibariyle iskemik kalp hastalığına bağlı ölümler tüm dünyadaki yıllık ölümlerin %13.7'sinden sorumludur ve her iki cinsiyette bir numaralı ölüm sebebini oluştururlar. Tek Harf çalışmasına göre 2000 yılı itibariyle ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası vardır ve bu rakam 2010 yılında yaklaşık 3.400.000'e ulaşacaktır. Ülkemizde her yıl yaklaşık 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir (20).

Serebrovasküler hastalıklar, gelişmiş ülkelerde kalp hastalığı ve kanserden sonra üçüncü sıradaki ölüm nedenidir. Aynı zamanda erişkinlerde, nörolojik hastalıklar içinde ölüm ve sakatlığa neden olma açısından ilk sırada yer almaktadır. Amerikan Kalp Derneği'nin açıklamasına göre, 1986 yılında Amerika'daki kronik bakım ihtiyacı olan serebrovasküler hastalıklı kişi sayısı 2020000 ve 1988 yılında serebrovasküler hastalık nedeniyle ölen kişi sayısı 150300 dür (21). Son 20 yıl içinde yapılmış çalışmalarda inme

insidansının yılda 1–3/1000 arasında ve prevalansının 6/1000 civarında olduğu söylenebilir (22–23).

Uzun yıllardır aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilenmenin erken çocukluk döneminde aortada görüldüğü bilinmektedir. Ancak bugün aterosklerozun fetal gelişme döneminde, özellikle hiperkolesterolemisi olan annelerin fetüslerinde başladığı biliniyor. Bu nedenle, bu hastalığın tehlikeli sonuçlarının önüne geçmek için yaşam boyu çaba harcanması gerekmektedir (17).

Etiyolojik, patofizyolojik, klinik ve epidemiyolojik açılarından karmaşık olmasına rağmen ateroskleroz önlenilebilir bir hastalıktır. Temel klinik çalışmalar aterosklerotik klinik olayların insidansının çok fazla varyasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır. Örneğin orta yaştaki erkeklerde akut miyokard infarktüsü (AMI), aynı yaştaki kadınlara göre 3–4 kat daha fazladır. Aterosklerotik hastalıkların insidansı nispeten kısa süreler içerisinde hem olumlu hem de olumsuz yönde radikal olarak değişebilmektedir. Bu değişiklikler sadece genetik faktörlerle açıklanamayacak kadar hızlı ve sıktır. Bu da akla çevresel ya da davranışsal değişikliklerin etkilerini getirmektedir. Tüm popülasyonlarda yapılan çalışmalar, aterosklerotik hastalıkların yükünü azaltmaya yönelik programların planlanması ve değerlendirilmesine yöneliktir. Bu çabaların nerelerde yoğunlaşması gerektiğini belirlemek için aterosklerozun modifiye edilebilir risk faktörlerini ve bunların toplum içerisinde nasıl dağıldığını anlamak gerekir.

2.1.2. Ateroskleroz Patogenezi

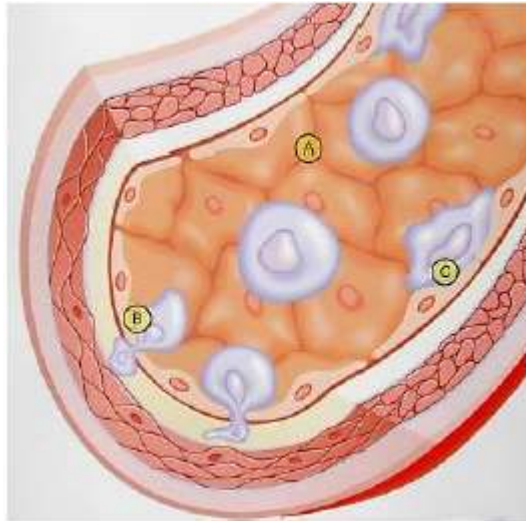
Tüm dünyada epidemik hale gelen kardiyovasküler hastalıkların en sık nedeni ateroskleroz ve buna eklenen trombozdur. Ateroskleroza genetik yatkınlık olmasına karşılık aterosklerozla ilişkili hiperlipidemi, hipertansiyon(HT), sigara ve diyabetes mellitus (DM) çoğunlukla sonradan edinilir, yani aterosklerozun genellikle hayatın ilerleyen dönemlerinde açığa çıkan klinik sonuçları önlenilebilir (16, 18).

Ateroskleroz arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı gelişen karmaşık bir inflamatuvar- fibroproliferatif yanıttır (16). Aortadan epikardiyal koroner arterlere dek değişen büyüklükte sistemik arterleri etkileyebilir. İleri evrelerde çeşitli lezyonlar birarada görülebilirse de intimal plaklar

karakteristik lezyonudur. Plaklar daha çok lümen yüzeyi ile düşük dansiteli lipoprotein (LDL) gibi kandaki partiküller arasında etkileşim süresinin artmış olduğu dallanma bölgelerine yakın kısımda yerleşir. Bu durum, lipoproteinlerin transendotelyal difüzyonunda artışla ve hiperlipidemi varlığında subendotelyal matrikste lipid birikiminde artışla ilişkilidir. Homosisteinin yüksek düzeyleri de endotel tabakasında hasara yol açarak vasküler permeabiliteyi artırır. Son zamanlarda aterosklerotik plakların %50–75’inde saptanan Klamidya Pnömoniya varlığı mikroorganizmaların da aterosklerozdaki rolüne dikkatleri çekmiştir (16). Ekstrasellüler lipid, köpüksü stoplazmalı hücrelerdeki lipid ve düz kas hücrelerinin ürettiği kollajen gibi bağ dokusu elemanlarından oluşan plak içeriği plaklar arasında farklılık gösterebilir. Köpük hücreleri büyük oranda arter lümeninden plak içine giren monositlerden köken alan makrofajlardan oluşur (19).

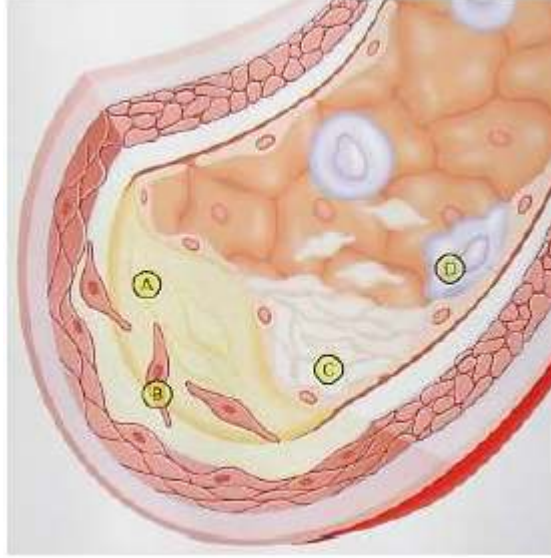
2.1.3. Aterosklerozun Histopatolojisi

American Heart Association (AHA), plak tiplerini gelişimine göre şöyle sınıflamayı önermektedir; ilk lezyon Tip I, minör lipid birikimi ve monositlerin endotel yüzeyine yapışıp arter lümeninden intimaya geçmeleriyle oluşan seyrek makrofaj köpük hücrelerinden oluşur.



Şekil–1. Tip I aterosklerotik lezyonun progresyonu (A endotel geçirgenliği, B lökosit göçü, C lökosit adhezyonu) (24).

Tip II lezyon, çoğunluğu monosit kökenli olan lipid yüklü köpük hücrelerinin, sağlam endotel altında bölgesel kümelenmesiyle oluşan yağlı çizgilerdir. Bu lezyonlarda az miktarda T lenfositleri, mast hücreleri ve lipidle dolu düz kas hücreleri de vardır.



Şekil-2. Tip II aterosklerotik lezyonların progresyonu (24).

A- köpük hücre gelişimi.

B- Kas hücresi göçü.

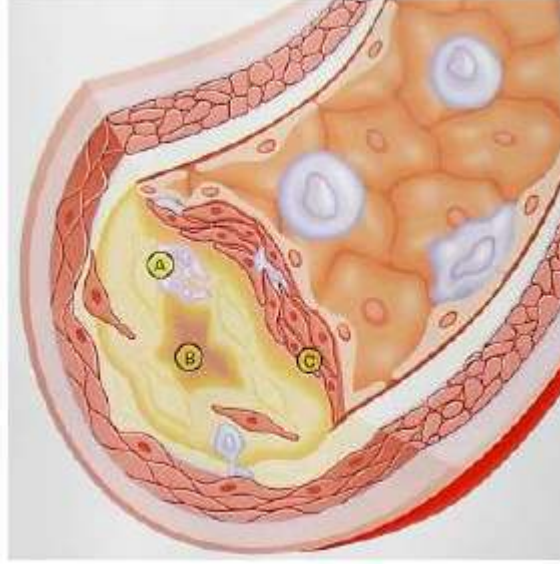
C- Trombosit adhezyon ve agregasyonu.

D- Lökosit adhezyonu ve girişi.

Tip III lezyon, ek olarak az miktarda ekstrasellüler lipid kümeleri içerir. Tip I-III lezyonlar daha sonraki lezyonların öncüleri olmasına karşılık klinik semptomaya yol açmazlar.

Tip IV lezyonda ekstrasellüler lipid kümeleri biraraya gelerek bir lipid çekirdek oluşturur. Bu lipid çekirdek inflamatuvar hücreler tarafından çevrelenmiş ve ince bir

düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştır (Şekil 3). Tip IV lezyon genellikle yarım ay şeklindedir ve damar duvarı kalınlığını artırır. Bu evrede orjinal lümen çapını korumak için arterde yeniden yapılanma oluşur.



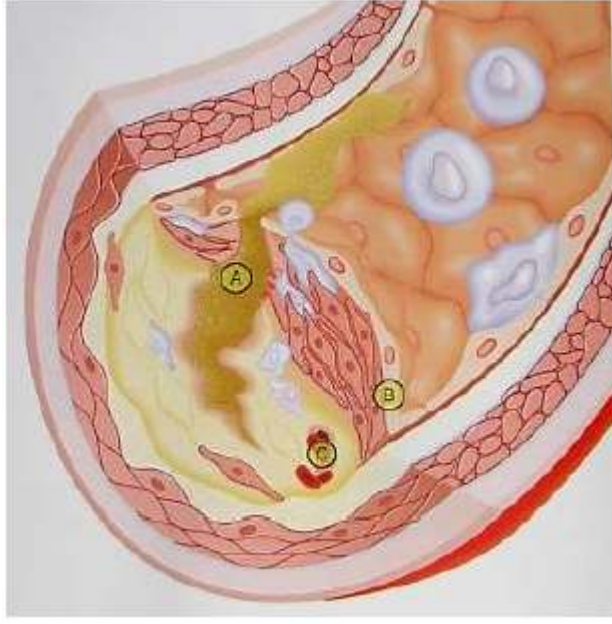
Şekil-3. Tip IV atrosklerotik lezyonların progresyonu (24).

A- Makrofaj birikimi,

B- Nekrotik çekirdek oluşumu,

C- Fibröz tabaka oluşumu.

Tip V lezyonda yoğun bağ doku depolanması vardır ve lipid çekirdeği çevreleyen fibröz bir kapsül oluşur. Çekirdeği lümeden ayıran kapsül kısmı plak başlığıdır. Bu lezyonlar çoğunlukla çok büyüktür ve bu nedenle arter duvarında yeniden yapılanma (remodeling) ile kompensasyon gelişemediğinden lümen daralır (16, 18).



Şekil-4. Tip VI aterosklerotik lezyonların progresyonu (24).

A- Plak rüptürü.

B- Fibröz plak kalınlaşması.

C- Plak kanaması.

Tip VI plaklar çoğunlukla tip V plaklarda gelişen trombozun veya kanamanın komplike ettiği plaklardır. Bu lezyonun gelişmesinin nedeni plak yırtılmasıdır ve subendotelyal fibröz dokuda fissürler, erozyonlar ve ülserasyonlar sık olarak gözlenir (Şekil 4).

Akut myokard infarktüsü ve kararsız angina gibi klinik olaylar bir kaç istisna dışında tip VI lezyona bağlıdır. Tip VII plaklarda yoğun kalsifikasyon vardır. Tip VIII plaklar ise neredeyse tümüyle kollajen ve düz kas hücrelerinden oluşur. Bu lezyonlar tip V ve VI lezyonlara göre daha stabildir. Bu nedenle tip V ve VI lezyonlar tip VIII lezyona dönüştürülebilirse klinik açıdan büyük bir kazanç elde edilmiş olur. Son zamanlarda statinlerin bu şekilde plak stabilizasyonu sağladığını gösteren çalışmalar vardır (18).

İleri tip IV ve tip V plakların varlığı klinik semptomlara yol açar. Batı toplumlarında hemen herkeste plak bulunmasına karşılık herkeste iskemik kalp hastalığı (İKH) gelişmez. İKH gelişenlerde risk faktörleri ile plak sayısı ilişkilidir. Sigara, hiperlipidemi, HT ve DM gibi faktörler semptomu yol açabilecek plakların sayısını artırır (16). Tip IV ve tip V plakların çoğu koroner anjiyografide görülemeyebilir. Çünkü aterosklerotik bir plağın gerisinde media inceli atrofye olarak plağın dışarı değilde içeri doğru tümsekleşmesine olanak sağlar. Ayrıca intimal bir plağın gelişmesi, arter duvarının yeniden yapılanmasına ve dış çapın kalınlaşmasına neden olarak plağın lümen boyutlarını etkilemeden yerleşmesine katkıda bulunur. İnvasküler ultrasonografi bu plakların saptanmasında yardımcıdır (16, 18).

Tip V plakların hepsinde ortak olarak fibromusküler bir başlık bulunur. Bu başlık göreceli olarak kalın ve uniform olabilir veya araya giren ince alanlarla kalınlık değişebilir. Lipid çekirdek plak hacminin %10–70'ini oluşturabilir. İnflamatuvar aktivitenin derecesi de plak heterojenitesinin önemli bir parçasıdır (16).

2.1.4. Semptomları Ortaya Çıkaran Olaylar

Klinik semptomlara üç majör mekanizma yol açar. Birincisi, tromboz koroner akımda ani azalmaya neden olur. İkincisi, tromboz eşlik etmeden plak, lümen çapının efor sırasında akımı azaltacak düzeyde daralmasına yol açacak şekilde büyür. Koroner ateroskleroz olan kişilerde koroner vazomotor tonal yanıtlar normal değildir. Kısmen endotel disfonksiyonu olarak beliren tonustaki kötü kontrol sonucu, eksantrik bir plak bölgesinde bulunan residü normal damar duvar segmentinde bölgesel bir spazm oluşabilir ya da lokal gelişen vazospazm daha yaygın bir hal alabilir (16).

Kreşendo kararsız angina, AMİ ve ani kardiyak ölümlerin büyük kısmında akut iskemiye başlatan majör etken ülsere aterosklerotik plağa bağlı gelişen ve arter lümenini tıkayan bir trombüstür. Tromboz tek etken değilse de nekropsi çalışmaları ve fibrinolitik tedavinin infarktüs sonrası arterde akımı sağlamada başarılı olması, trombozun baskın önemini ortaya koymaktadır (16).

İntralüminal trombüsler akut koroner sendromlarda en sık rastlanan bulgudur. Trombüslerin çoğu farklı oranlarda trombosit ve fibrin içerir ve sıklıkla akımı

sınırlamayan koroner darlıkların olduğu yerde oluşurlar. Trombüs, kan akımını kendisi veya lokal ya da distal vazokonstriksiyonla (tromboksan, serotonin ve trombinle tetiklenir) birlikte azaltır veya keser. Taze trombüs, büyüyerek arteri tıkayabilir, tamamen eriyebilir ya da organize olarak plak büyümesine katkıda bulunur (25).

Koroner trombüslerde iki farklı süreç saptanmıştır.

Endotel erozyonu: Bir çok tip IV ve V plağı kaplayan endotel yüzeyinde endotel hücrelerinin kaybolduğu, subendotelyal bağ dokunun açığa çıktığı ve trombositlerin yapıştığı ultramikroskopik alanların oluştuğu gösterilmiştir. Bu sürecin ilerleyerek plak yüzeyinde endotelin soyulduğu daha büyük alanları oluşturması, semptomlara yol açabilecek çok daha büyük trombüslerin oluşmasına neden olur. Bu trombüsler genelde plağın lümen yüzeyine yapışıktır (19).

Plak yırtılması: Güçlü bir trombojenik uyarıdır. Lipidden zengin bir plağın başlığı yırtılırsa, kan arter lümeninden lipid çekirdeğe girer, doku faktörü ve kollagen, trombositleri uyararak kümelenmelerine ve aktive olmalarına neden olur. Çekirdek içinde trombüs oluşması plağın genişlemesine ve gerilmesine neden olur. Yırtılan başlık ise lümen içine uzanabilir. Koroner ve aortik plakların nekroptik çalışmalarında, sağlam plaklara göre, lipid içeriği plak hacminin %50'sinden fazlasını oluşturan, başlıkları ince, makrofaj yoğunluğu yüksek, düz kas hücre yoğunluğu az olan plakların rüptüre olma eğiliminin daha fazla olduğu saptanmıştır. Plak hassasiyetinin iki majör belirleyicisi olan çekirdek büyüklüğü ve başlık kalınlığı, istatistiksel olarak birbirleriyle, mutlak plak büyüklüğü ve stenoz derecesi ile ilgili değildir. Plak yırtılması beyaz erkeklerde ani ölüm veya myokard infarktüsüne yol açan koroner trombüslerin en az %80'inden sorumludur. Koroner trombüsü olan kadınlarda ise yırtılma ve erozyon sıklığı hemen hemen eşittir (19).

Plak başlığı yırtıldıktan sonra gelişen olaylar evreler halinde olup, herhangi bir evrede durdurulabilir. İlk evre, plak kaynaklı veya intimal kanama, plak içi hematoma, hemorajik diseksiyon olarak da adlandırıldığı gibi, plak içi bileşenlerin öncelikle eritrositlerden oluştuğunu gösterir. İntraplak trombüs ifadesini doğrulayacak şekilde büyük miktarda trombosit ve fibrin de içerir. Yırtılan başlığın lümenle kesiştiği yerde trombüs büyük oranda fibrinden ibarettir. Mural trombüs kan akımını engellemeden

lümen içine uzanabilir. Son evrede trombüs büyük oranda eritrosit içeren gevşek bir fibrin ağından oluşmaktadır ve arter lümenini tümüyle tıkayabilir (19).

Plak yırtılması lümende trombüs oluşumunu uyarmaktadır. Trombozun gelişimini etkileyen bir çok faktör vardır. Yırtığın büyüklüğü değişkendir. İnce bir çatlak olabileceği gibi çekirdek içeriği tümüyle lümene temas edebilir. Bölgesel kan akımı da önemlidir. Spazm veya çekirdekdeki trombüs nedeniyle plak genişlemesine bağlı olarak kan akımının azalması lümende majör tromboz riskini artırır. Protrombik ve doğal fibrinolitik mekanizmalar arasındaki denge de majör trombozun belirleyicileri arasındadır (19).

Plak yırtılmasını onarım süreci izler. Doğal fibrinoliz ile trombüs temizlenir, düz kas hücreleri çoğalır, kollagen yeniden depolanmaya balanır. Bu iyileşme süreci anjiyoplasti sonrası görülenle aynıdır. Sonunda plak çapında önemsiz bir artış oluşabileceği gibi, total oklüzyona yol açan ciddi büyümeler de olabilir (19).

İntimal yırtılmalar: Yırtılan aterosklerotik plakların çoğu, plak hacminin %50'den fazlasını hücre dışı kolesterolün oluşturduğu büyük bir çekirdeğe sahiptir. Normalde sistolik çevresel gerilim eşit biçimde dağılır. Lipid çekirdekler yumuşak olduklarından gerilimi taıyamayıp tekrar plak başlığına yöneltirler. Minimal darlığa neden olan plaklarda gerilim, özellikle plak başlığının ince olduğu bölgelerde artar Plak yırtılmasında bir diğer önemli nokta başlık dokusunun kendi mekanik direncidir. Balık dokusunda in vitro yapılan testlerde kollagenle glikozaminoglikanların azaldığı, lipid yüklü makrofaj sayısının arttığı ve kırılmaya yol açacak gerilim miktarını azaltacak yönde etki ettiği gösterilmiştir. Kollagen tipleri ve elastin içeriği mutlak doku direncini etkilemez. Bu sonuçlar başlığın proteazlar tarafından aktif olarak parçalanıp parçalanmadığını sorusunu akla getirmektedir. Makrofajlar TNF- α ve interlökin 1 (IL-1) ile uyarıldığında inaktif metalloproteinazları (MMP) salgılama kapasitesine sahiptir. Bağ dokusunu parçalayan bu enzimler arasında interstisyel kollagenaz (MMP-1), jelatinaz B (MMP-9), stromelin 1,2 ve 3 (MMP-3, -10, -11) ve membran tipi metalloproteinaz (MTMMP) sayılabilir. Plazminle aktive edilince veya dokudaki intrinsik inhibitörler inaktive edilince bu metalloproteinazlar bağ doku matriksini parçalayabilirler. Plaklardaki makrofajlar ayrıca elastini parçalayan katepsin K ve S'i üretirler. Balık ve çekirdek bölgesinde büyük miktarda metalloproteinaz mRNA ve

proteini saptanmıştır. Ancak bunların aktiviteleri doku inhibitörleri ile nötralize edilebilir. İn vitro plak parçalarında lizisin fokal olması kollajenin aktif parçandığını göstermektedir. Spesifik immünohistokimyasal yöntemlerle artmış kollajen yıkım ürünlerinin saptanması da lipidden zengin plaklarda kollajen parçalanmasının arttığının göstergesidir. Makrofajlar tarafından başlatılan yıkım sürecinin, düz kas hücrelerince yürütülen onarım sürecine üstünlük sağlaması plak başlığının yırtılması ile sonuçlanır (19).

2.2. ATEROSKLEROZ RİSK FAKTÖRLERİ

Tablo-1. Aterosklerotik Kalp Hastalığı Risk Faktörleri

Sabit Faktörler	Modifiye Edilebilen Temel Faktörler	Diğer Faktörler
Yaş	Sigara kullanımı	Diyabet
Cinsiyet	Kan basıncı	Obezite
Aile öyküsü	Hiperkolesterolemi	Homosistein, Lp(a)
Etnik grup	Sedanter yaşam tarzı	Sosyal sınıf
Vasküler hastalık		Psikososyal çevre Ekzojen Östrojenler Alkol Diğer hastalıklar Enfeksiyon

Sabit (modifiye edilemeyen) faktörler; AMİ, inme ve PAH insidansları yaşla güçlü şekilde bağlantılıdır. AMİ ve PAH insidansları erkek popülasyonda kadın popülasyona göre belirgin olarak daha yüksektir. Aksine, inme insidansı ise kadın popülasyonda daha fazladır.

Ailede erken başlangıçlı iskemik kalp hastalığı öyküsünün, bir sonraki nesilde yüksek riskle ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Bu ilişki ailede etkilenen kişi sayısı ile ifade edilir ve oldukça güçlüdür.

SVH veya PAH için aile öyküsünün önemi aynı ölçüde kesin değildir. Bunun nedeni muhtemelen bu hastalıkların iskemik kalp hastalığına göre yaşla daha yüksek oranda bağlantılı olmaları ve ateroskleroza eğilimli ailelerin genç jenerasyonlarında koroner olayların diğer alanlarda hastalık gelişmesinden önce gerçekleşmesidir.

İKH ve inmeye bağlı mortalitede belirgin coğrafi farklılıklar bulunması, önemli ırksal farklılıklar bulunduğunu akla getirir. Ancak değişik risk modellerine sahip bir popülasyondan başka bir topluma göç edenlerde insidansın hızla değiştiğinin gösterilmesi, yaşam tarzı ve davranışsal değişikliklerin bu ırksal farklılıkların büyük bir bölümünü açıklayabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda, bir arteriyel alanda vasküler hastalık olması da, diğer alanlarda aterosklerotik hastalıkların gelişmesi açısından önemli bir risk faktörüdür.

Modifiye Edilebilen Temel Faktörler; Aktif sigara içiminin tüm arteriyel bölgelerde aterosklerotik hastalıklarla olan ilişkisi bilinmektedir. AMI ve ani kardiyak ölümün nisbi riski erişkin yaşamın orta döneminde sigara içenlerde en yüksek düzeydedir ve sonra giderek azalır. Sigara içiminin riski belirgin bir doz yanıt ilişkisi göstermektedir. Aynı zamanda pasif sigara içiminin de kalp hastalığı riskini önemli ölçüde arttırdığına dair oldukça fazla sayıda bulgu vardır. Kişi sigara içmeyi kalıcı olarak bıraktığı zaman, AMI ve inmenin getirdiği ilave risk hızla azalır. İKH ve inme riski kan basıncının tüm değerleri boyunca sabit şekilde yükselmektedir. Framingham kalp çalışması verilerine göre AMI vakalarının %22'si ve inme vakalarının %36'sı hipertansif kişilerde gerçekleşir. Diyastolik kan basıncında 5 mmHg'lık bir düşüş AMI'ların %21'ini, inmelerin ise %34'ünü azaltabilir.

Kan kolesterol değerleri ile iskemik kalp hastalığı riski sabit olarak artar. Pek çok gelişmiş toplumda, popülasyonun yarısında total kolesterol düzeyleri kabul edilebilir sınırların üzerindedir. Total kolesterolde %1'lik bir azalma, koroner olaylarda %2'lik bir düşüğe neden olur.

Diğer faktörler; Hem insüline bağımlı, hem de insüline bağımlı olmayan diyabetik hastalarda, her üç arteriyel bölgede aterosklerotik hastalık riski yüksektir. Ancak sıkı kan şekeri kontrolünün diyabet hastalarında aterosklerotik olayları azalttığına dair iyi yapılmış kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Bir çalışmada kan şekerinin sıkı kontrolü ile mikrovasküler komplikasyonlarda oldukça anlamlı azalma olmasına rağmen aterosklerotik olaylarda az yada anlamlı olmayan bir azalma olduğu görülmüştür (27). Obezite sıklığı tüm dünyada artış göstermektedir ve ülkemizde prevalansı erişkin erkeklerde %18.7, erişkin kadınlarda ise %38.8'dir. Şiddetli obezite büyük oranda, sıklıkla beraberinde bulunan kardiyovasküler risk faktörleri olan hipertansiyon, dislipidemi ve tip II diyabet nedeniyle artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Ancak aynı zamanda hem kadın hem de erkeklerde koroner arter hastalığı bağımsız prediktörü olarak da tanımlanmıştır.

Yüksek homosistein ve Lp(a) düzeylerinin ateroskleroz için bağımsız risk faktörleri olabileceğine dair bulgular giderek artmaktadır. İskemik kalp hastalığı epidemisi, gelişmiş ülkelerde ilk önce yüksek sosyo-ekonomik grupları etkilemiştir ancak bu durum günümüzde tersine dönme eğilimindedir. Stres ve A tipi kişilik yapısı da aterosklerotik damar hastalıkları etiolojisinde rolü olduğu tartışılan faktörlerdir. Oral kontraseptif kullanan kişilerde AMI riski yüksektir ancak premenapozal kadınlarda ortalama iskemik kalp hastalığı riski çok düşüktür. Bu nedenle az sayıda ek koroner olay görülür. Düzenli olarak düşük doz alkol kullanımının iskemik kalp hastalığına bağlı mortaliteyi azalttığına dair kuvvetli veriler mevcuttur. Ancak orta yada yüksek dozda alkol kullanımının da kan basıncında artış ve inme riskiyle olan ilişkisi iyi bilinmektedir. Hipotiroidi, gut gibi bazı hastalıklarda önemli koroner olay riskinin arttığı aşıkardır ancak tüm popülasyon düzeyinde bu faktörlerin iskemik kalp hastalıkları yüküne katkısı azdır. 1990'ların ikinci yarısında enfeksiyöz olayların aterosklerozdaki rolleri hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır. Hakkında en çok araştırma yapılan ajan Chlamydia pneumoniae'dır. Ancak bu ajanın ateroskleroz insidansı ve prognozunu etkileyip etkilemediği hakkında kesin bir kanıya varılamamıştır (17).

2.3. PERİFERİK ARTER HASTALIĞINDA RİSK FAKTÖRLERİ

PAH, ateroskleroza bağlı olarak bir veya daha fazla periferik arterin parsiyel ya da total obstrüksyonu olarak tanımlanır. Yeni noninvaziv tekniklerle asemptomatik olan birçok kişinin PAH olduğu tesbit edilebilmekle beraber, yürümekle ortaya çıkan ve istirahatle geçen baldır ağrısı, kladikasyon ile kendini gösterir (26). PAH prevalansı yaşla yakından ilgilidir ve 50 yaş öncesinde %5 iken 65 yaş civarında %10, 80 yaş ve üzerindekilerde %25 görülür (27–28). KVH ile benzer riskler taşıyan bu hastalık, HT, lipid anormallikleri, sigara, plazma fibrinojen ve homosistein düzeyi yüksekliği, diyabet gibi ortak risk faktörleridir. Diyabet hala güçlü bir risk faktörüdür ve de gangren ve amputasyonla ilişkili bulunmuştur (29). Sigara içiciliği, PAH’nda koroner arter hastalığına göre daha fazla ilişkiliyken, kolesterol yüksekliği daha az önemlidir. Sigara içmeye devam edilmesi, kladikasyonun ilerlemesinde ve alt ekstremitte iskemisinin artmasında en önemli risk faktörüdür (30). KVH için tüm risk faktörleri PAH içinde risk faktörüdür. Benzer ateroskloretik değişiklikler hem PAH’nda hem de KVH’la beraber görünür. Bu risk faktörlerinin sayısı arttıkça PAH riski de artar.

Örneğin; Sigara 2,3 kat arttırır.

Sigara +DM 3,3 kat arttırır.

Sigara+DM+HT 6,3 kat arttırır (31).

2.4. PAH İLE KVH VE SVH ARASINDAKİ İLİŞKİ

Eskiden beri altta yatan aterosklerotik yapı ve hassasiyetten dolayı PAH olanlarda kardiyovasküler riski tahmin edilir. Ancak gerçekte böyle olmayabilir. Bununla birlikte eğer aralarındaki ilişki net bir şekilde ortaya konabilirse KVH riskini önlemek için daha agresif tedaviye başlanabilir.

Bir çok çalışmada PAH ve KVH arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için PAH’ni belirlemede intermittan kladikasyon semptomları kullanılmıştır. 1970 yılına ait bir Framingham çalışmasında semptomatik hastalarda tüm nedenlere bağlı ölümlerin fazla olduğu görülmüştü (32). Sonraki çalışmalarda ise daha çok bu ilişkinin kardiyovasküler

hastalık üzerine arttırıcı etkisini ve bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu üzerinde durulmuştur (33–34).

Bu çalışmaların bazılarında PAH' nın ölçümü olarak ABİ nin kullanılabilceğini ve ABİ' nin kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğunu aynı zamanda da PAH' nın bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalık morbiditesinin artması tüm bu çalışmaların son nokta değerlendirilmelerinde gösterilmiştir (35–36). Sistemik aterosklerotik hastalık PAH' nın şiddeti ve sıklığıyla orantılı olarak serebral ve koroner arter hastalığı birlikteliğiyle fazla olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalardan biri de Cleveland klinikte elektif vasküler cerrahi uygulanacak 1000 hastaya koroner anjiyografi (KAG) yapılmıştı. Klidikasyonu olup operasyon uygulanan 381 hastanın %90' ında anjiyografik olarak koroner ateroskleroz saptanmıştı (37).

Aynı grubun %47 (1000 hastanın) EKG bulgularına rastlanmıştı. Bu çalışmada EKG ve ya herhangi bir öyküsü olmadığı halde ise %14 hastada ciddi koroner lezyon tesbit edilmişti.

Bir başka çalışmada asemptomatik karotis stenozu olan hastalar incelenmiştir (38). Bu çalışmaya göre; %60' ın üzerinde internal karotik arter (İCA) stenozlu hastalarda, asemptomatik karotik arter darlığı olanlara göre PAH daha sıktır. Dopler ile tesbit edilmiş karotik bifurkasyon arter lezyonları PAH olan ve anjiyografi yapılan hastalarla birlikteliği gösterilmiş, %52 sinde tesbit edilebilir karotik arter hastalığı gösterilmiştir.

Farklı bir çalışmada (39) muayenesi normal olan ve herhangi bir karotik hastalık bulgusu olmayan (karotik üfürüm, nabız bulgusu, semptom) 78 hastanın %33 ünde; %16–50 darlık, %14 hastada; %50–75 darlık, %5 hastada; %75 darlık saptamışlardır.

Otörler kritik bacak iskemisi gelişen ve alt ekstremitte bypass cerrahisi yapılan hastalarda ise asemptomatik olmasına rağmen hastaların %15,5 unda; % 60 karotis darlığı olduğunu belirtmişlerdir (40). Bu çalışmalar ve diğer araştırmalar şiddetli ateroskleroz görülen alt ekstremitte arteriyel hastalığı ile birlikte koroner ve serebral yatakta da benzer değişiklikleri ortaya koymuştur. Ancak hastaların bir çoğu PAH

dışında asemptomatiktir. Genel olarak şu doğrudur, PAH şiddeti arttıkça KVH ve SVH şiddeti de artar.

2.5. KLİNİK GİDİŞ

Kladikasyon, egzersizle ortaya çıkan ve dinlenmekle kaybolan bulgudur. Egzersizle artan kan akımını karşılayamama ve toksik maddelerin birikimiyle ortaya çıkan klinik durumdur. Yaşla birlikte gün geçtikçe artan yürüme zorluğudur. Kladikasyonun ortaya çıkabilmesi için anlamlı oklüzyonun ve iskemi oluşturabilecek kadar yeterli egzersiz olmalıdır. Çünkü alt ekstremite arteriyel kan ağacı artan kan akımına cevap verebilecek yapıdadır. Bu nedenle sedanter yaşayan ve seyrek olarak bu kapasiteyi zorlayan kişiler arteriyel obstürüksyonları çok ilerleyene kadar semptomsuzdurlar. Bu ters ilişki, yani kladikasyonu olmadığı halde şiddetli arteriyel hastalığı olanlar değişik çalışmalarda araştırılmıştır. Örneğin tarım işçilerinde kladikasyon, ofis işçilerine göre daha iyi bir belirteç olmuştur (41). İstirahat kan akımının metabolik ihtiyacı karşılayamayacak derecede azaldığı durumlarda kritik bacak iskemisi olur. Klinik olarak istirahat ağrısı ilerlediğinde ülser ve de gangrene dönüşebilir. İskemik ağrı ayak tabanında, sırtında sıklıkla geceleri ortaya çıkar. Tipik olarak ağrı, ayak pozisyon değiştiğinde ve arteriyel basıncın arttığı durumlarda ortaya çıkar. İskemik ülserasyon, minör travmalaradan sonra ortaya çıkabilir ve yetersiz kan akımı nedeniyle iyileşmez. Gangren ise genellikle zayıf perfüze olan alanlarda spontan olarak ortaya çıkar. Bazen hasta bir, iki hafta iskemik ağrı çekebilir. Bu sürede kollateraller gelişir ve semptomlar stabilize olabilir.

Sonuç olarak PAH progresyon gösterir. Şiddetli iskemi sonunda da amputasyon gerekebilir. Boyd, 1440 adet intermitan kladikasyonu hastanın 10 yıl sonunda %12,2 amputasyon gerektiğini yayınladı (42). Bir Framingham çalışmasında 8,3 yıl sonra hastaların %1,6'sında amputasyon yapılmıştır (32). Bazı vakalarda medikal tedavi yada konjestif kalp yetmezliğinin tedavisi ekstremitte kaybını azaltabilir (43).

Tüm araştırmacılar PAH'nda yaşam beklentisinin aynı yaş grubunda diğer insanlardan daha kısa olduğunu söylemişlerdir (44–46).

Kladikasyonu olan hastaların sırasıyla 5, 10 ve 15 yıllık mortaliteleri %30, %50 ve %70 olarak bildirilmiştir (47). ABİ ile PAH' nda mortalitenin açıkça ortaya konulabileceği gösterilmiştir (48).

2.6. PERİFERİK ARTER HASTALIĞI SINIFLAMASI

Alt ekstremitenin kronik arteriyel tıkanıklığında kladikasyon intermitan olarak bilinen aralıklı topallama ortaya çıkar. Kladikasyonun yeri,süresi, ne kadar mesafe yürümekle ortaya çıktığı,yakınma ortaya çıktıktan sonra hastanın durmak zorunda kalıncaya kadar kaç metre yürüyebildiği, ne kadar süre dinlenmeyle geçtiği, hangi pozisyonun yakınmayı rahatlattığı (durmak,oturmak,ayağını sarkıtmak,yatmak gibi), hangi tedavi ile düzelmeye ya da kötüleşme olduğu,ağrının bir egzersiz dinlenme periyodundan sonra tekrar aynı mesafede ortaya çıkıp çıkmadığı öğrenilmelidir.Bu ayrıntılı sorgulama ayırıcı tanı için yararlı bilgiler sağlar.

Kladikasyon mesafesi, kronik iskeminin ağırlığını belirlemede bir kriter olarak ta kullanılır. Fontaine sınıflamasında kladikasyonu, 200 metreden uzun ve kısa olmak üzere iki kategoriye ayırır (49). Ancak alt ekstremitte kronik iskemisini ayrıntılı olarak ele almayan Fontaine sınıflamasına alternatif olmak üzere SVS/ ISCVS (Society for Vascular Surgery/İnternational Society for Cardiovascular Surgery) tarafından yeni bir sınıflama önerisi yapılmıştır (50). Bu sınıflamada kronik ekstremitte iskemisi fizik muayene bulgularına göre düzenlenmiştir. TASC (TransAtlantic İnter-Society Consensus) Çalışma Grubu bu öneriyi gözden geçirerek ortak görüş olarak kabul etmiştir (51).

Tablo–2. Rutherford Klasifikasyonu

Derece	Kategori	Klinik Tanımlama	Nesnel Ölçütler
0	0	Aseptomatik	Normal treadmill veya egzersiz testi
I	1	Hafif kladikasyon	Treadmill egzersizlerini tamamlar $pe > 50$ mmHg fakat BP'dan 25 mmHg daha küçük
I	2	Orta kladikasyon	Kategori 1 ile 3 arası
I	3	Ciddi kladikasyon	Treadmill egzersizini tamamlayamaz $peAP < 50$ mmHg
II	4	İskemik istirahat ağrısı	İstirahat AP < 60 mmHg
III	5	Minor doku kaybı: Diffüz pedal iskemili fokal gangren	İstirahat AP < 40 mmHg TP < 40 mmHg
IV	6	Ülser veya gangren. Transmetatarsal düzeyin üzerine uzanan majör doku kaybı.	Kategori 5 teki gibi

(Treadmill egzersizi=%12 lik bir yokuş üzerinde 2 mil/saatte 5 dakika. pe =egzersizden sonra. AP=ayak bileği basıncı. BP=brakiyal basınç. TP=ayak parmağı basıncı) (51).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma; kalp ve damar cerrahisi polikliniğine başvuran ve serviste yatan PAH tanısı konmuş olgularda yapıldı. KVH ile SVH tanısı ve PAH kategorizasyonu; öykü,fizik muayene, elektrokardiyografi (EKG), karotik muayene, karotik duplex ve Ankle Brachial İndeks (ABİ) hesaplamasıyla yapıldı.

ABİ, ayak bileği basıncının üst ekstremitte basıncına bölünmesiyle elde edilir. Çalışmada her iki ayak bileği ve dorsalis pedis basınçları alınarak yapıldı. Sfigmomanometre dizin alt kısmına konuldu. Doppler (8mHz Huntleigh Tech, İnc. Cardiff) probu iç malleolün proksimal kısmına ve dorsalis pedis nabzının alındığı 1. ve 2. metatarsal kısım arasına konuldu. Sfigmomanometre buradaki nabız kayboluncaya kadar şişirildi ve indirilmesiyle nabız tekrar duyulduğu an sistolik basınç olarak kaydedildi.

Brakiyal basınç ise her iki koldan alındı. ABI hesaplanırken sağ ya da sol koldan yüksek olan basınç esas olarak hesaplandı. PAH olan kişilerde sık görülen subklaviyan stenozu, bu tercihin yapılmasının gerektirdiği düşünöldü (52).



Şekil-5. ABİ hesaplamasında kullanılan el dopler cihazı



Şekil-6. Sfigmomanometre



Şekil-7. ABİ hesaplanmasında brakial arterde basınç ölçümü

Sağ alt ekstremitte için ABİ hesaplanırken bu ekstremitede ölçülen posteriyor tibiyal ve dorsalis pedis sistolik basınçlarından yüksek olanı seçilerek üst ekstremitedeki yüksek olan brakial arter sistolik basıncına bölündü. Aynı işlem sol taraf için de yapıldı. Her iki alt ekstremitte için bulunan ABİ değerlerinden düşük olanı hastaya ait ABİ değeri olarak kaydedildi.



Şekil-8. ABİ hesaplanmasında posterior tibial nabız ölçümü



Şekil-9. ABİ hesaplanmasında dorsalis pedis nabız ölçümü

Hastanın ilk olarak egzersiz öncesi ABİ hesaplandı. Sonrasında koşu bandında %12 lik bir yokuş üzerinde 2 mil/saat 5 dakika koşturularak egzersiz sonrası ABİ hesaplandı. Rutherford derecelendirilmesiyle PAH sınıflaması yapıldı.



Şekil-10. Koşu bandında egzersiz uygulaması

Hastada daha sonra öykü (koroner bypass, Mİ ve P.T.C.A), fizik muayene, tansiyon arteriyel ve EKG kriterleriyle kardiyovasküler hastalık sorgulandı. Alınan öykü (stroke, TİA amourosis fugaks), karotik muayene ve karotis dupleksle de serebrovasküler hastalık sorgulandı. Karotik arterin bifurkasyon bölgesindeki, sağ veya sol internal karotik arterdeki aterosklerotik plaklarla intima-media kalınlığı artışı kaydedildi. Lezyonların büyüklüğü kaydedilmedi. Çalışmaya toplam 100 hasta alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu, sigara kullanımı kaydedildi.

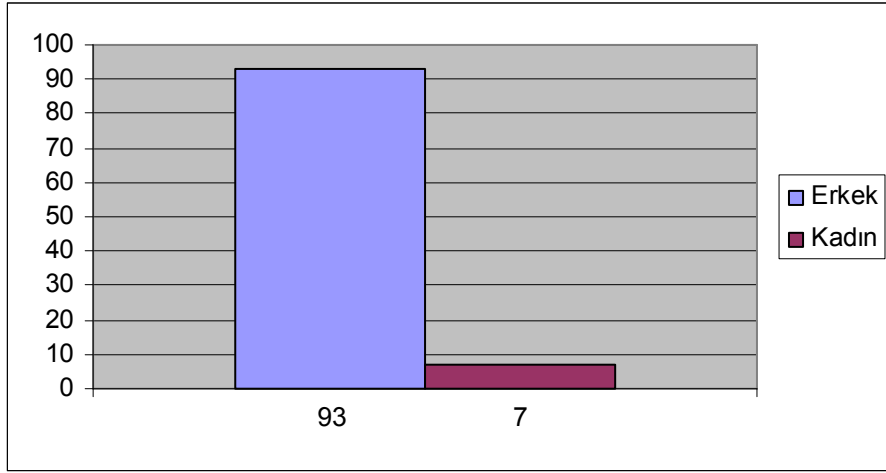
Hastaların 93'ü erkek,7' si kadındı. Ortalama yaş $59.83 \pm 13,12$ idi. Diyabet anamnez, oral antidiyabetik kullanımı veya insülin kullanımına göre belirlendi. 140mmHg sistolik 90 mmHg diyastolik kan basıncının üstü tansiyonu olanlar ve halen antihipertansif ilaç kullananlar hipertansif kabul edildi.

Yoğun bakım ve mekanik ventilasyon tedavisi alan hastalar, kooperasyon bozukluğu olup sözlü olarak yanıt veremeyecek hastalar, ABİ değeri 1.3 den büyük olan hastalar çalışmaya dahil edilmemişlerdir. İndeks 1.3 ve üzerinde hesaplanmışsa bir teknik hata veya medial kalsinozis akla gelmelidir. Kalsifiye arter duvarı oklüzyona direnir. Bu direnç kan basıncından daha büyük olabilir. Referans kan basıncı sağlıklı üst ekstremiteden ölçülmeli ve medial kalsinozisli hastalarda (DM, kronik böbrek yetmezliği) oranın yanlış yüksek hesaplanabileceği akılda tutulmalıdır (53).

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

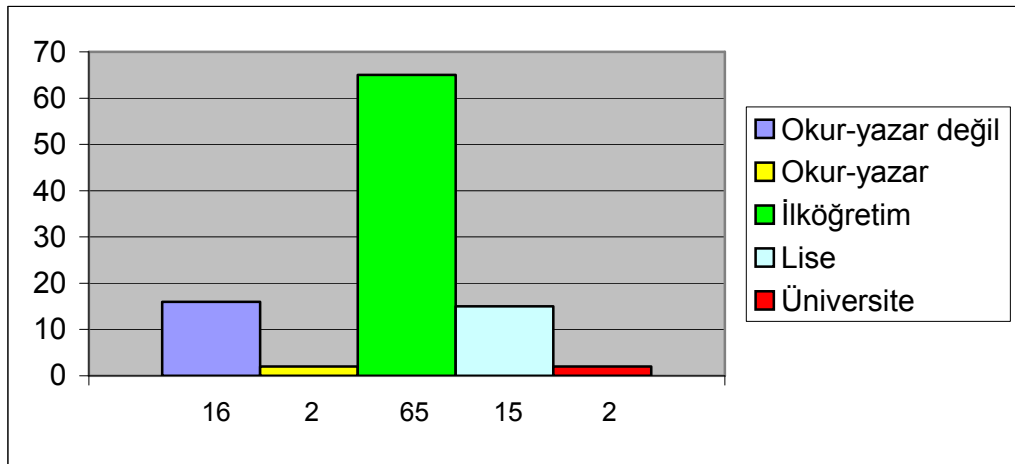
Nicel verilerin dağılımı ortalama \pm standart sapma (SD) olarak tanımlandı. Nitel verilerde yüzde (%) olarak tanımlandı. Yüzdeler arasındaki farklılıklar Chi Square testi kullanılarak yapıldı. Tüm test ve analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde windows programına göre hazırlanmış SPSS 13.0 paket istatistik programından yararlanıldı.

4. BULGULAR



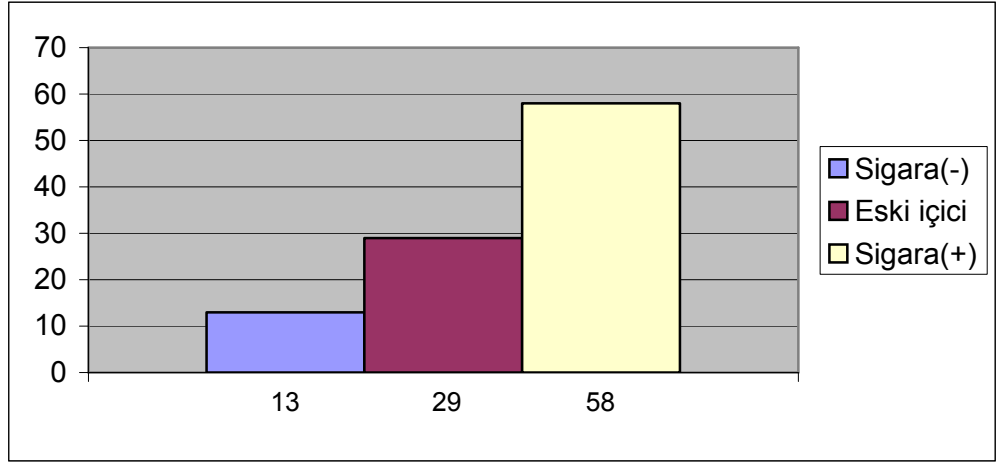
Grafik-1. Hastaların cinsiyet grafiği.

Çalışmaya toplam 100 hasta alınmıştır. Hastaların 93'ü erkek, 7'si kadındı. Yaşları 22 ile 85 arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması $59.830 \pm 13,128$ di.



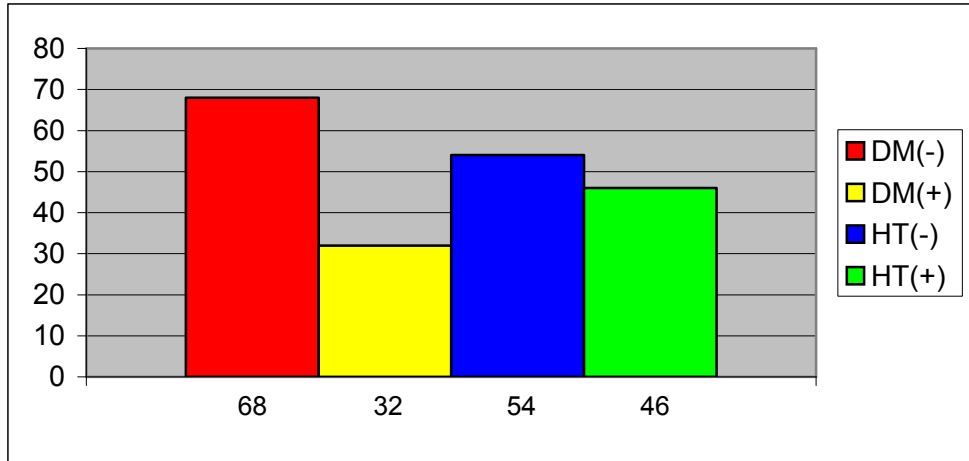
Grafik-2. Hastaların eğitim durumları.

16 (%16) hasta okur yazar değil. 2 (%2) hasta sadece okur yazar 65 (%65) hasta ilköğretim mezunu. 15 (%15) hasta lise mezunu. 2 (%2) hasta üniversite mezunuydu.



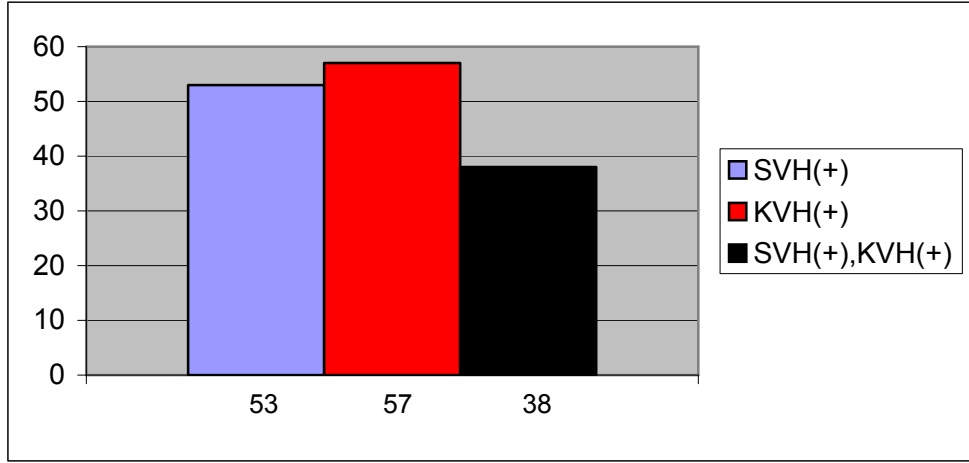
Grafik-3. Hastaların sigara kullanımı.

13 hasta hiç sigara içmemiş.29 hasta eski içici olup bırakmış.58 hasta da halen sigara içiyordu.



Grafik-4. DM ve HT oranları.

32 hastada diyabetikti. 68 hastada diyabet yoktu. 46 hasta hipertansifti 54 hasta normotansifti.



Grafik-5. SVH ve KVH oranları.

53 hastada serebrovasküler hastalık bulguları mevcuttu. 47 hastanın bulguları normaldi. 57 hastada kardiyovasküler hastalık bulgusu mevcuttu 38 hastada her iki hastalık bulguları vardı.

Tablo-3. Hastaların Rutherford Klasifikasyonu

Kategori	Sıklık	%
1	3	3,0
2	27	27,0
3	43	43,0
4	17	17,0
5	8	8,0
6	2	2,0
Toplam	100	100,0

Tablo-4. Rutherford Klasifikasyonu ve KVH arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi:

Rutherford klasifikasyonu	KVH yok	KVH var	Toplam	İst. analiz
	n*	n*	n*	
1	2	1	3	X ² =6,75 P=0,188
2	15	12	27	
3	15	28	43	
4	6	11	17	
5	5	3	8	
6	0	2	2	
Toplam	43	57	100	

n*:n'ler aynı zamanda %'yi ifade etmektedir.

Yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0.05'den büyük bulunmuş olup 100 hastanın 57'sinde KVH saptanmıştır (p>0,05).

Tablo-5. Rutherford Klasifikasyonu ve SVH arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi:

Rutherford klasifikasyonu	SVH yok	SVH var	Toplam	İst. analiz
	n*	n*	n*	
1	2	1	3	X ² =5,65 P=0.34
2	16	11	27	
3	20	23	43	
4	7	10	17	
5	2	6	8	
6	0	2	2	
Toplam	47	53	100	

n*:n'ler aynı zamanda %'yi ifade etmektedir

100 hastanın 53'ünde SVH saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (p>0,05).

ABI değeri 0-0.3 olanlar grup 1, 0.3-0.5 olanlar grup II, 0.5-0.7 olanlar grup III, 0.7-0.9 olanlar grup IV ve 0.9 üzerindeki grup V olarak nitelendirildi.

Tablo-6. ABİ Değerleriyle KVH arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	GrupI	GrupII	GrupIII	GrupIV	GrupV	Toplam	İstatistiksel analiz
	n*	n*	n*	n*	n*	n*	
KVH yok	10	5	11	16	1	43	X ² =16.7 P=0.02
KVH var	10	32	4	15	1	57	
Toplam	20	32	15	31	2	100	

n*:n'ler aynı zamanda %'yi ifade etmektedir

Tabloda görüldüğü gibi hastaların ABİ ve KVH arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05).

Tablo-7. ABİ değerleriyle SVH ilişkisinin değerlendirilmesi:

	GrupI	GrupII	GrupIII	GrupIV	GrupV	Toplam	İstatistiksel analiz
	n*	n*	n*	n*	n*	n*	
SVH yok	9	9	10	18	1	47	X ² =8.4 P=0.076
SVH var	11	23	5	13	1	53	
Toplam	20	32	15	31	2	100	

n*:n'ler aynı zamanda %'yi ifade etmektedir

ABİ değerleri ile SVH arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0,05).

Tablo–8. KVH ve SVH arasındaki ilişkinin istatistiksel analizi:

	KVH var	KVH yok	Toplam	İstatistiksel analiz
	n*	n*		
SVH var	38	15	53	X ² =9,9 P=0,02
SVH yok	19	28	47	
Toplam	57	43	100	

n*:n'ler aynı zamanda %'yi ifade etmektedir

100 PAH hastasının 38'inde hem SVH hem de KVH saptandı.57 KVH'ının 38'inde ise SVH bulgusu vardı. 53 SVH'ının 38'inde KVH bulgusu mevcuttu.

İstatistiksel olarak sonuç anlamlıydı (p<0,05).

Tablo–9. SVH ve HT arasındaki ilişkinin istatistiksel analizi:

	HT var	HT yok	Toplam	İstatistiksel analiz
	N*	n*	n*	
SVH bulgu var	31	22	53	X ² =6,0 P=0,01
SVH bulgu yok	15	32	47	
Toplam	46	54	100	

n*:n'ler aynı zamanda %'yi ifade etmektedir.

Tabloda görüldüğü gibi HT ve SVH arasında istatistiksel anlam bulunmuştur (p<0,05).

Tablo-10. Rutherford klasifikasyonu ile DM arasındaki ilişkinin istatistiksel analizi

Rutherford klasifikasyonu	DM yok	DM var	Toplam	İstatistiksel analiz
	n*	n*	n*	
1	3	0	3	X ² =5,5 P=0,35
2	20	7	27	
3	25	18	43	
4	12	5	17	
5	7	1	8	
6	1	1	2	
Toplam	68	32	100	

n*:n'ler aynı zamanda %'yi ifade etmektedir

Rutherford evrelemesi ile DM arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamasına rağmen, çalışmaya alınan 100 hastanın 32 'sinde DM saptanmıştır (p>0,05).

Tablo-11. Rutherford klasifikasyonu ile HT arasındaki ilişkinin istatistiksel analizi

Rutherford klasifikasyonu	HT yok	HT var	Toplam	İstatistiksel analiz
	n*	n*	n*	
1	3	0	3	X ² =2,9 P=0,70
2	14	13	27	
3	22	21	43	
4	9	8	17	
5	5	3	8	
6	1	1	2	
Toplam	54	46	100	

n*:n'ler aynı zamanda %'yi ifade etmektedir

Toplam 100 PAH 'nın 46 'sında HT tesbit edildi. 54 Hasta normotansifti. İstatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

Tablo-12. Rutherford klasifikasyonu ile sigara arasındaki ilişkinin istatistiksel analizi

Rutherford klasifikasyonu	Sigara içmiyor	Eski içici	Halen içiyor	Toplam	İstatistiksel analiz
	n*	n*	n*	n*	
1	0	0	3	3	X ² =13,0 P=0,22
2	4	11	12	27	
3	7	9	27	43	
4	2	8	7	17	
5	0	1	7	8	
6	0	0	2	2	
Toplam	13	29	58	100	

n*:n'ler aynı zamanda %'yi ifade etmektedir.

İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen 58 hasta aktif olarak sigara içiyordu ve 29 hastada sigarayı bıraktığını ifade ediyordu. Sigara içenler en az 10 yıllık ve de günde ortalama 1 paket öyküsü veriyordu(p>0,05).

5. TARTIŞMA

Periferik arter hastalığı sık görülen, etiolojisinde ateroskleroz olan, yüksek prevalanslı morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Ateroskleroz koroner ve baş-boyun damarlarını da etkilemesine rağmen PAH tanımı sıklıkla alt ekstremitte arterlerinin aterosklerotik hastalığı olarak kullanılmaktadır (1).

40 yaş ve sonrasında daha sıklıkla görülür. Gaylis H.'nin yayınladığı metaanalize göre; çok merkezli ve büyük hasta gruplarını kapsayan çalışmalarda 70 yaş ve üstü, 50–69 yaşlar arası diyabetli veya yılda on paketten fazla sigara kullanan kişiler yüksek risk grubunu oluşturur (3). Çalışmamızda olguların yaş ortalaması $59.830 \pm 13,128$ olması bu bilgiyle uyumludur.

Erkeklerde kadınlardan fazla görülmektedir (8). Bizim olgularımızda da PAH, erkeklerde (%93), kadınlardan (%7) daha fazla görüldü.

Periferik arter hastalıkları yaşam koşulları, alışkanlıklar, meslekler ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır (9–13). Emeklilerde sık görülmesi ileri yaş, serbest meslek sahibi ve işçilerde görülmesi ise yaşam ve çalışma koşulları ile ilişkili olabilir.

PAH'nın en erken ve en sık görülen klasik semptomu olan kladikasyon, yürüme veya egzersiz sırasında ekstra kan ihtiyacının karşılanamaması ile başlar ve egzersizi acilen durdurmaya ihtiyaç duyulur. Çalışmamızda da kladikasyon şikayeti olan hastaların oranı %97 idi. Ateroskleroza yol açan faktörler sigara, HT, DM, hiperlipidemi aynı zamanda PAH nedenlerindedir (1–5). Çalışmamızdaki olguların öykülerinde %85'inin bu risk faktörlerinden en az bir tanesine sahip olduğu tesbit edildi.

Sigara başlı başına bir vazospastik ajan olmasının yanı sıra ateroskleroza sebep olarak da, bu durumu indükler. Sigaranın aterosklerozis üzerine etkisi birçok Framingham çalışmalarıyla da dökümente edilmiştir (9, 32, 47). Kannel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara içenlerle içmeyenler arasındaki periferik damar hastalığı riski 3 kat fazla olarak bulunmuştur (32). Bizim alışmamızda da vakalarımızın %58'inin aktif olarak sigara kullandığı, tamamının 10 yıldan fazla süredir sigara kullanmakta olduğu saptandı. %29 hastanında daha önce sigarayı kullanıp bıraktığı belirlendi. Ayrıca olgularımızdan sigara kullananların büyük kısmının erkek olmasının, hastalığın erkeklerde daha sık görölmesinin de bir nedeni olarak yorumlanabilir.

Etiyolojik faktörlere baktığımızda, genetik kökenli olanlar dışında hemen hemen tümü erken tanı ile progresyonu engellenebilecek ve komplikasyonları minimuma indirilebilecek problemlerdir.

Daha önce yayınlanmış olan birçok alışma, PAH'na sahip olgularda önemli sıklıkta koroner problemlere rastlanıldığını bildirmiştir (54–58). Bunun yanında, ampütasyonu gerektirecek kadar ciddi alt ekstremite iskemisi olan olgularda yapılmış bir nekropsi çalışması, bu olguların hemen hepsinin diffüz ve ciddi koroner aterosklerotik ve miyokardiyal iskemik lezyonlar olduğunu göstermiştir (54). Edinburgh alışmasında, ABİ gibi noninvaziv tekniklerin, subklinik aterosklerozun öntansında kullanılabilceği gösterilmiştir. 0,9'un altındaki ABİ ile SVH ve KVH olaylarının daha sık görölüğü bildirilmiştir. DM, düşük ABİ ve geleneksel risk faktörleri KVH'ların prevalansında bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir (59). Çalışmamızda 57 hastada KVH bulgusunu fizik muayene, öykü ve ekg ile belirledik. Bu hastalardan 98 tanesinde ABİ, 0,9'un altındaydı.

Murabito ve arkadaşları, düşük ABİ ile stroke ve TİA arasında anlamlı derecede yüksek ilişki kurdular (60). Stefan Störk ve arkadaşları, karotis arter doppler incelemesi ile mortalite arasında ilişki kurdular. Yaptıkları çalışmada karotik arterde, 1–2 plak olan grupta kontrol grubuna göre mortaliteyi 2,9 kat, 4'ün üzerinde olan grupta 4,9 kat artmış olarak buldular (61). Karotis üfürümü olanlarda yıllık inme insidensinin %1–2 olarak görölüğü söylenmiştir (62). Bizim alışmamızda alınan öykü, karotik muayene ve dopplerle 53 hastada SVH'ı kaydettik.

Diğer yandan, alt ekstremite iskemisi olan tüm hastaların koroner anjiyografi yoluyla taranması zahmetli ve pahalı bir yöntemdir. Biz bu invaziv tanısal işlemden önce noninaziv yöntemlerle de PAH endikasyonu konmuş olan olgularda KVH ve SVH olasılığını tesbit etmeyi tercih ettik. Böylece çalışma, hem daha ekonomik hem de noninvaziv olarak bu hastalardaki olası ko-morbiditeleri hesaplamada yardımcı oldu. Alt ekstremite iskemisi olan hasta grubunda, eşlik eden KVH ve SVH sıklığı genel popülasyon ile kıyaslandığında önemli ölçüde yüksekti. Periferik vasküler hastalığa sahip olgular, aterosklerotik risk faktörlerini yüksek oranda taşıyan major gruplardan birini oluşturmaktadırlar (63).

Burada amaç, KVH ve SVH'ı predikte eden değişik aterosklerotik risk faktörlerin rolünü ve de bu aterosklerotik sürecin birlikteliğini ortaya koymaktır. Çalışmamız, KVH'ı predikte eden değişkenlerin analiz yoluyla, HT varlığı, DM ve SVH olduğunu gösterdi. Özellikle KVH ile SVH arasında istatistiksel olarak ta anlamlı ortaya konan ciddi bir birliktelik saptandı.

DM ve HT, en önemli ko-morbidite faktörleri olduğunu ortaya koydu. Tüm alt ekstremite iskemili olgularda yalnızca KVH ve SVH değil, DM, HT, hiperlipidemi gibi diğer ek sorunların prevalansı da yüksektir (7-8). Her ne kadar diyabetik ve nondiyabetik damar hastaları için sağkalımı predikte eden risk faktörleri benzer olarak belirtilmişse de, diyabetik hastaların sağkalım oranı daha düşüktür (58). Bu durum, aterosklerozun şiddeti ve yaygınlığı ile ayrıca serebrovasküler hastalıkların prevalansının da yüksekliğiyle açıklanabilir. Hem diyabetik, hem de nondiyabetiklerde 15 yıllık sağkalım oranı genelde düşük olarak bildirilmektedir ve KVH, başta gelen ölüm nedenidir (58).Rotterdam çalışmasında ABİ 0,9'un altında olan erkeklerin %16'sında DM varlığı, bayanların ise %11,9'unda DM varlığı tesbit edilmiştir (27).Bizim çalışmamızda toplam 32 hastada DM tesbit edildi.

Sacco çalışmasında, sistolik HT'nun hem inme hem de kalp hastalığı insidansını arttıran en önemli neden olarak görmüştür (64). Kanter, çalışmasında HT'u inme için yaştan sonra en önemli risk faktörü olarak görmüştür (65). Bizim çalışmamızda HT; 46 hastada kaydedildi. Bu HT hastalarının istatistiki olarak ta anlamlı olan 31'inde SVH bulgusu vardı.

Özet olarak çalışmamız göstermiştir ki, periferik arter hastalarının önemli bir yüzdesi değişik derecelerde KVH ve SVH'a sahiptir ki bunların da çoğu medikal ya da girişimsel tedaviye gereksinim duyabilirler.

Eğer hekim periferik arter hastalarını bu özellikleriyle göz önünde bulundurarak, anamnez ve muayene için uygun zamanı ayırır ise PAH tanısını ve tedavisini uygun bir şekilde yapabilir. Hekimin muayenesi ve anamnezi ile yapabileceği noninvaziv tetkikler bilinen diğer tetkiklerin hepsinden daha etkin ve ekonomiktir.

Bu çalışma ülkemizde PAH tanısı alan hastalardaki sosyodemografik özellikleri, risk faktörlerini inceleyerek hasta profilinin tanımlanmasına yardımcı olabilir. Ülkemizde PAH'nın epidemiyolojisi ile ilgili yeterli veriler bulunmamaktadır. Bundan sonra yapılacak daha geniş toplumsal bazlı çalışmalar bu çalışmadaki veriler ışığında planlanarak ülkemizdeki periferik arter hastalıklarına daha etkin bir yaklaşımı sağlayabilecektir.

6. SONUÇLAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahi Anabilim Dalında gerçekleştirilen ve PAH'nda KVH ve SVH riski klinik çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar şu şekilde sıralanabilir; PAH, sistemik aterosklerozun bir sonucu olarak ortaya çıkar. Dolayısıyla KVH ve SVH'la birlikteliği kaçınılmazdır.

Bizim yaptığımız ve yüz adet PAH tanısı almış hastaların doksanüçü erkek yedisi kadındı. Ondokuzunda PAH ile beraber sadece KVH, onbeşinde PAH ile beraber sadece SVH, otuzsekizindeyse her üç hastalık saptandı. Yirmisekiz hastada ise sadece PAH mevcuttu. SVH ve KVH bulgusu yoktu.

Bu hastalarda sigara, DM ve HT gibi risk faktörlerini içeriyordu. Onüç hasta hiç sigara içme öyküsü vermemişti. Yirmidokuz hasta sigarayı bıraktığını söylüyordu. Ellisekiz hasta aktif olarak halen sigara içiyordu.

Otuziki hastada DM bulgusu vardı. Altmışsekiz hastada DM bulgusu yoktu. Kırkaltı hastada HT bulgusu varken, ellidört hastada HT tespit edilemedi.

PAH tanısı almış hastalar, bu sonuçlar gözetilerek diğer aterosklerotik hastalıklar açısından göz önünde bulundurularak incelenmelidir. Bu sayede morbidite ve mortaliteleri yönünden olumlu sonuçlar elde edilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Hirsch AT, Crigui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. JAMA 2001; 286(11) : 1317–24.
2. Ouriel K. Detection of periferal arterial disease in primary care. JAMA 2001; 286(11) : 1380–1.
3. Gaylis H. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease. JAMA 2002; 287(3) : 313.
4. Merenstein JH. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease. JAMA 2002; 287(3) : 314.
5. Jimbo M. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease. JAMA 2002; 287(3) : 314–5.
6. Fried RE. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease JAMA 2002; 287(3) : 315–6.
7. Donnelly R, Emslie-Smith AM, Gardner ID, Morris AD. ABC of arterial and venous disease: vascular complications of diabetes. BMJ 2000; 320(7241) : p.1062–6.
8. Stoffers HE, Rinkers PE, Kester AD, Kaiser V, Knottnerus JA. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. Int J Epid. 1996; 25(2) : 282–90.

9. Cengiz M, Perçin B. Sigara ve periferik damar hastalıkları. İç:Özyardımcı N (ed). Sigara ve sağlık Bursa : 2002. s.32–6.
10. Berkow R. Merk Manual. Home edition.USA: Merck Research Laboratories; 1997. p.130–6.
11. Quriel K, Green RM. Arterial Disease. In: Schwartz SI (ed). Principles of Surgery. 7th edition. New York: Mc Graw–Hill;1999. p 931–8
12. Yakubov SJ, Bope ET. Cardiovascular disease. In: Rakel RE (ed).Textbook of family practice. 6th edition. Philadelphia: W.B.Saunders; 2002: p.784–789.
13. Daly MP. Medical care of the surgical patient. In: Taylor RB (ed). Family medicine principles & practice. 5th edition. New York: Springer–Verlag; 1997. p.492–3.
14. Kurowski K. Peripheral vascular disease. In: Rudy DR, KurowskiK (eds). Family Medicine. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p.97–120.
15. Miller KE. Preventive care of the middle-aged adult (40-65years). In: Rudy DR, Kurowski K (ed). Family Medicine. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997 p.739.
16. Hansson G, Nilsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. Cardiology 1st ed. USA. Elsevier Science Limited; 2001. p.1.1. 1–12.
17. Jamrozik K.Epidemiology of Atherosclerotic Disease .Crawford M.H.Dimarco J.P (eds) Cardiology, 1st edition Mosby International Ltd. England.2003. pp: 234–239.
18. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. Hurst's The Heart. 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. Ch35: p.1065–1093.

19. Davies MJ. Pathology of Coronary Atherosclerosis. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. Hurst's The Heart. 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill 25- Medical Publishing Division; 2001. Ch36, p.1095–1105.
20. Tek harf, Türk Erişkinlerde Kalp Sağlığı, Risk profili ve Kalp hastalığı Onat A (Editör) Ohan Matb. Ltd Şti. İst. 2000.
21. American Heart Association 1991 Heart and Stroke Fact. Dallas 1991.
22. Broderick JP, Phillips SJ, Frye RL, Whisnant JP, Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence and mortality. Stroke 1992 23 : p.1250–1256
23. Kurtzke JF, Neuroepidemiology, Ann Neurology 1984;16: p.265–277.
24. Kardiyoloji MiniAtlas. 1. Baskı. AND Danışmanlık, Eğitim, yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 2003.
25. Maseri A, Lanza GA, Sanna T, Rigattieri S. Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. Hurst's The Heart. 10th ed.USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. Ch37, p.1123–1125.
26. Criqui MH, Fronek A, Barrett–Connor E, et al: The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. Circulation 71 : 510-5, 1985.
27. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, et al : Peripheral arterial disease in the elderly : The Rotterdam Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 18 : 185–92, 1998.
28. Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, et al : The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. İnt J.Epidemiol 25 : 282–90, 1996.
29. Hughson WG. Munn JI, Garrod A : İntermittent claudication : Prevalance and risk factors. BMJ 1 : 1379, 1978.
30. İmparato AM, Kim GE, Davidson T, et al: İntermittent claudication: its natural course. Surgery 78 : 795, 1975.

31. Lloyd M, Taylor Jr, M. D., Gregory L. Moneta, MD. Naturel history and nonoperative treatment of chronic lower extremity ischemia 929.
32. KannelWB, SkinnerJJ, SchwartzMJ, Shurtleff D. Intermittent claudication Incidence in the Framingham Study. *Circulation*.1970; 41 : 875–883
33. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS. Coronary disease and stroke in patients with large–vessel peripheral arterial disease.*Drugs*.1991; 42 Suppl 5 : 16–12.
34. 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.England J.Med*.1992; 326 : 381–386.
35. Hooi JD, Stoffers HE, Kester AD, van RJ, Knottneurus JA. Peripheral arterial occlusive disease; prognostic value of signs, symptoms, and the ankle–brachial index. *Med Decis Making*. 2002; 22 : 99–107.
36. Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *Bmj*. 1996; 313 : 1440–1444.
37. 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* 199 : 223, 1984.
38. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study : Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenozis.*Jama* 273 : 1421, 1995.
39. Ahn SS et all. Which asymptomatic patients should undergo routine screening carotid duplex scan. *Am. J. Surg* 162 : 180, 1991.
40. Gentile AT, Taylor LM Jr, Moneto GL, Porter JM : Prevalance of asymptomatic carotid stenosis in patients undergoing infrainguinal bypass surgery. *Arch. Surg* 130 : 900, 1995.

41. Renaunen A, Takkunen H, Aromaa A: Prevalance of intermittent claudication and its effect on mortality. *Acta Med Scand* 537 (Suppl) : 8, 1972.
42. Boyd AM : The natural course of arteriosclerosis of the lower extremities. *Angiology* 11 : 10, 1960.
43. Salmasi A–M, Nicolaides A, Al–Katoubi A, et al : Intermittent claudication as a manifestation of silent myocardial ischemia : A pilot study *J. Vasc. Surg* 14 : 76, 1991.
44. Bloor K : Natural history of arteriosclerosis of the lower extremities *Ann R Coll Surg Engl* 28 : 36, 1961.
45. Schadt DC, Hines EA, Juergens JHLO, et al : Chronic atherosclerotic occlusion of the femoral artery. *JAMA* 175 : 937, 1961.
46. Kallero KS : Mortality and morbidity in patients with intermittent claudication as defined by venous occlusion in plethysmography : A ten year follow–up. *J. Chronic Dis* 34 : 455, 1981.
47. Murabito JM, D’Agostino RB, Silbershartz H, Wilson PWF : Intermittent claudication : A risk profile from the Framingham Heart Study. *Circulation* 96 : 44, 1997.
48. McDermott MM, Feinglass J, Slavensky R, : The ankle-brachial index as a predictor of survival in patients with peripheral vascular disease. *J. Gen Intern Med* 9 : 445, 1994.
49. Second European Consensus Document on chronic critical leg ischemia. *Circulation* 1991; 84 (Suppl) : IV 2–26.
50. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standarts for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. *J. Vasc. Surg.* 1997; 26 : 517–38.

51. Reprinted from *J Vasc Surg*, 31, Dormandy JA, Rutherford RB, for the TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) Working Group, Management of peripheral arterial disease (PAD), S1–S296, Copyright 2000, with permission from Elsevier 16.
52. Shadman R, Criqui MH, Bundens WP, Fronek A, Denenberg JO, Gamst AC, McDermott MM. Subclavian artery stenosis: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44 : 618–623.
53. Vincent DG, Salles–Cunha SX, Bernhard VM, Towne JB,. Noninvasive assessment of toe systolic pressure with special reference to diabetes mellitus. *J. Cardiovasc. Surg*. 1983; 24 : 22–28.
54. Mautner GC, Susanne LM, and Roberts WC. Amounts of coronary arterial narrowing by atherosclerotic plaque at necropsy in patients with lower extremity amputation. *Am J Cardiol* 1992; 70 : 1147–51.
55. Hertzner NR. Basic data concerning associated coronary disease in peripheral vascular patients. *Ann Vasc Surg* 1987; 1 : 616–20.
56. Ledingham JGG. Peripheral vascular disease as a risk factor for ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 1988; 9 (suppl G) : 65–68.
57. Gersh BJ, Rihal CS, Rooke TW, Ballard DJ. Evaluation and management of patients with both peripheral vascular and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18 : 203–14.
58. Barzilay JI, Kronmal RA, Bittner V, Eaker E, Foster ED. Coronary artery disease in diabetic and nondiabetic patients with lower extremity arterial disease: A report from the Coronary Artery Surgery Study Registry. *Am Heart J* 1998; 135 : 1055–62.
59. A. J. Lee, J. F. Price, F. G. R. Fowkes et.al. Improved prediction of fatal infarction using the ankle brachial index in addition to conventional risk factors. The Edinburg Artery Study. *Circulation*. 2004; 110 : 3075–3080.

60. Murabito Joanne M, Evans Jane C, Larson Martin G, Nieto Kenneth MA, Wilson Peter W. The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: The Framingham Study. *Arc. of Int. Med.* 163(16) : 1939–1942, Sep. 8, 2003.
61. Stefan Störk, Annewieke W. van den Beld, Clemens von Schacky, et. al. Carotid artery plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men. *Circulation.* 2004; 110 : 344–348.
62. Utku U, Çelik Y. Strokta etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. *Serebrovasküler hastalıklar* : Sevin Balkan (editör). Güneş Kitabevi Yayınları. Ankara 2002 : 49–61.
63. Ferraris VA, Ferraris SP, Harmon C et al. Risk factors for early hospital readmission after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122 : 278–862.
64. Sacco RL : Risk Factors and Outcomes for Ischemic Stroke. *Neurology* 1995; 45 (suppl 1) : 10–14.
65. Kanter MC, Sherman DG : Strategies for preventing stroke. *Current Opinion in Neurology and neurosurgery* 1993, 6 : 60–65.

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Faruk SERHATLIOĞLU'na ait "Periferik Arter Hastalarında Kardiyovasküler ve Serebrovasküler Hastalık Riski" adlı çalışma, jürimiz tarafından Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih 09.10.2007

Başkan : Prof. Dr. H. Cemal KAHRAMAN

İmza

Üye : Prof. Dr. Yiğit F. AKÇALI

Üye : Prof. Dr. Ö. Naci EMİROĞULLARI

Üye : Prof. Dr. Abdurrahman OĞUZHAN

Üye : Doç. Dr. Hakan CEYRAN