



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

PERİFERİK ARTER HASTALIĞININ AORTİK AKIMIN İLERLEME HIZI VE AYAK BİLEĞİ KOL İNDEKSİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Habibe Sena YILDIRIM

Antalya, 2025



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

PERİFERİK ARTER HASTALIĞININ AORTİK AKIMIN İLERLEME HIZI VE AYAK BİLEĞİ KOL İNDEKSİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Habibe Sena YILDIRIM

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ünal GÜNTEKİN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim ve tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanı hocam Prof. Dr. Ünal GÜNTEKİN'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Aytül BELGİ YILDIRIM ve değerli öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ, Prof. Dr. İbrahim DEMİR, Prof. Dr. Cengiz ERMİŞ, Prof. Dr. İbrahim BAŞARICI, Prof. Dr. Murathan KÜÇÜK'e,

Uzmanlık tezimin hazırlanması sürecinde yardım ve desteklerini esirgemeyen, sevgi ve dostluklarını her zaman yanımda hissettiğim Dr. Gülsüm OĞRAĞ, Dr. Günay ASGARLI ve Dr. Kadri KARTOĞLU'na,

Bize her zaman güler yüzle yaklaşan, her yardımımıza koşan Anabilim Dalı Sekreterimiz Aliye ONARAN'a,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, Kardiyoloji Anabilim Dalında çalışan koroner yoğun bakım ünitesi, kardiyoloji servisi, polikliniği ve koroner anjiyografi hemşire, teknisyen ve sekreterlerine,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, her zaman ilgi, sevgi ve desteklerini hissettiğim canım aileme

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimle ...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ateroskleroz ve Aterotromboz	3
2.1.1. Ateroskleroz Epidemiyolojisi	3
2.1.2. Ateroskleroz Etyopatogenezi	3
2.1.3. Ateroskleroz Risk Faktörleri	4
2.2. Periferik Arter Hastalığı	5
2.2.1. Perifer Arter Anatomisi	6
2.2.2. Periferik Arter Hastalığı Patofizyolojisi	9
2.2.3. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	10
2.2.4. Periferik Arter Hastalığı Klinik Seyri	14
2.3. Periferik Arter Hastalığı Tanısı	17
2.3.1. Segmenter Basınç Ölçümü	18
2.3.2. Ayak Bileği-Kol İndeksi	18
2.3.3. Ayak Parmağı-Kol İndeksi	20
2.3.4. Transkütanöz Parsiyel Oksijen Basıncı	20
2.3.5. Cilt Perfüzyon Basıncı	20
2.3.6. Nabız Hacim Kayıtları	21
2.3.7. Dupleks Ultrason Görüntülemesi	21
2.3.8. Manyetik Rezonans Anjiyografi	22
2.3.9. Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi	23
2.3.10. Konvansiyonel Anjiyografi ve Dijital Substraksiyon Anjiyografi	24
2.3.11. İntravasküler Ultrasonografi	25
2.3.12. Ekokardiyografi-Aortik Akımın İlerleme Hızı	26

3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Çalışma Popülasyonu	28
3.2. Yöntem	29
3.2.1. Ayak Bileği-Kol İndeksi Ölçümü	29
3.2.2. Ekokardiyografi İncelemesi	29
3.3. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	42
7. ÖZET	43
8. ABSTRACT	46
9. KAYNAKLAR	49
10. EKLER	64
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	64
Ek 2. Aydınlatılmış Onam Formu	65
Ek 3. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Veri Arşivi Kullanma İzni	69
Ek 4. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Ekokardiyografi Cihaz Kullanma İzni	70

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABKİ	Ayak Bileği- Kol İndeksi
AEİ	Akut Ekstremitte İskemisi
AVP	Aortik Akımın İlerleme Hızı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CIMT	Karotis İntima Kalınlığı
cm	Santimetre
CRP	C-Reaktif Protein
DM	Diyabetes Mellitus
DUS	Dubleks Ultrasonografi
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
FMD	Akım Aracılı Dilatasyon
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HbA1c	Glikolize hemoglobin
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HPL	Hiperlipidemi
HT	Hipertansiyon
IVSDd	İnterventriküler Septum Diyastol Sonu Çapı
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KETEİ	Kritik Ekstremitte Tehdit Edici İskemi
LA	Sol Atriyum
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LV	Sol Ventrikül
LVDSÇ	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
LVSSÇ	Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı
MAKS	Maksimum
MİN	Minimum
MİT-A	Mitral Kapak Geç Diyastolik Akım
MİT-E	Mitral Kapak Erken Diyastolik Akım

mm	Milimetre
mmHg	Milimetre Cıva
MRA	Manyetik Rezonans Anjiyografi
PAG	Periferik Anjiyografi
PAH	Periferik Arter Hastalığı
PWDd	Posterior Duvar Diyastol Sonu Çapı
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SS	Standart Sapma



TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Ateroskleroz risk faktörleri	5
2.2. Periferik arter hastalığı risk faktörleri	11
2.3. Perifer arter hastalığı klinik evreleri	16
4.1. Yaşın gruba göre karşılaştırılması	32
4.2. Hastaların cinsiyet dağılımları ve komorbiditelerinin PAH ve kontrol grubuna göre oranları	33
4.3. Gruplar arası laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	34
4.4. Transtorasik ekokardiyografi bulguları gruplar arası karşılaştırılması	35
4.5. Cinsiyete göre AVP değerinin karşılaştırılması	35
4.6. Gruplar arası AVP ve ABKİ karşılaştırılması	36
4.7. AVP ve ABKİ arasındaki ilişki	36
4.8. AVP ile E/A ve HbA1c arasındaki ilişki	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Üst ekstremité arteriyel sistem anatomisi	7
2.2. Alt ekstremité arteriyel sistem anatomisi	8
2.3. Periferik arter hastalığı tanısısal algoritma	18
2.4. Ayak bileği-kol indeksi ölçümü	19
2.5. Aorta ve iki bacak arteriyel sisteminin gadolinyumlu manyetik rezonans anjiyografi görüntüsü	22
2.6. Bilateral iliyak ve femoral arterlerin bilgisayarlı tomografik anjiyografi görüntüsü	23
2.7. Aorta ve bilateral ana iliyak arterlerin anjiyografik görüntüsü	25
2.8. Alt ekstremité arterde IVUS ölçümleri	26
2.9. Aortik akımın ilerleme hızı	27
3.1. Kontrol grubundan AVP ölçüm örneği	30
3.2. PAH grubundan AVP ölçüm örneği	30
4.1. AVP ile ABKİ korelasyon grafiği	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar dünya genelinde ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Periferik arter hastalığı (PAH), azalmış fonksiyonel kapasite ve artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski ile ilişkili, dünyada yaygınlığı azımsanmayacak bir vasküler hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kardiyovasküler hastalık patogenezi temelde ateroskleroz ve komplikasyonlarından kaynaklanmaktadır (1). Endotel disfonksiyonu, ateroskleroz gelişiminde ilk aşama olarak kabul edilir. Bu nedenle, vasküler endotelin durumu doğal aterosklerotik riskin bir belirteci olarak kullanılabilir (2,3). Ateroskleroz sürecinde doğrudan rol alan arteriyel sertlik, kardiyovasküler riskin önemli bir belirleyicisi olarak kabul görmektedir (4). Ateroskleroz, esas olarak orta büyüklükteki damarlarda ortaya çıksa da torasik aorta gibi büyük damarlarda da gelişen yaygın bir hastalıktır (5).

Ateroskleroz, arter duvarının kalınlaşması ve sertleşmesine, bu da arteriyel dirençte artışa yol açar. Böylece arter lümeni içindeki akım yayılım hızında azalmaya neden olur. Benzer şekilde artmış distal direnç ile aortik lümen içindeki akım yayılım hızında da bir azalma tespit edilir (5,6). Bu nedenle, aortik akımın ilerleme (yayılım) hızı (AVP), aortik sertliği göstererek ateroskleroza yansıtan yeni bir parametre olarak değerlendirilmiştir (1,4). Son dönemde yapılan bazı çalışmalarda inen torasik aortanın renkli M-modu ile ölçülen yayılım hızının, koroner arter, karotis ateroskleroza ve brakiyal arter endotel fonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve bunun koroner arter hastalığı (KAH) öngörüsünde faydalı olabileceği belirtilmiştir (5,7,8).

Ateroskleroz ve buna bağlı komplikasyonların önlenmesi ve erken tanısı sağlık hizmetlerinin temel hedeflerinden biri haline gelmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar için yüksek risk altındaki bireyler genellikle aterosklerozun dolaylı göstergeleri kullanılarak tanımlanır (9). Aort sertliği, kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin en iyi göstergesidir (10). Ancak arteriyel sertliğin invaziv değerlendirilmesi klinik olarak erişilebilir değildir. Bunun yerine M-mode ekokardiyografi gibi tekrarlanabilir, doğru, basit ve düşük maliyetli bir teknik önerilmektedir (11).

PAH, genellikle alt ekstremitelerdeki arterlerin ilerleyici daralmasından kaynaklanır (12). PAH tanısında kullanımı alışkanlık haline getirilmiş olan ayak bileği-kol indeksi (ABKİ) poliklinik ortamında kolayca uygulanabilen basit bir noninvaziv prosedürdür (13).

Bu çalışmada anjiyografik olarak PAH tanısı almış hastalar ile PAH tanısı olmayan kontrol grubu hastalarında ABKİ ve AVP'nin PAH'ın noninvaziv tanısına katkısını göstermek amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz ve Aterotromboz

Ateroskleroz, kronik bir arter hastalığıdır ve vasküler ölümün başlıca nedenlerinden biridir (14). Arteriyel ağacın belirli bölgelerinde intimal inflamasyon, nekroz, fibrozis ve kalsifikasyon yoluyla plak oluşumuna yol açan lipoprotein kaynaklı bir hastalıktır. Ateroskleroz, lümen daralması ya da kalbe (koroner kalp hastalığı), beyne (iskemik inme) veya alt ekstremitelere (periferik vasküler hastalık) kan akışını engelleyen tıkaçıcı tromboz yoluyla klinik hastalığa neden olur (15).

2.1.1. Ateroskleroz Epidemiyolojisi

Ateroskleroz, dünya genelinde kardiyovasküler hastalıkların en yaygın nedeni olup mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2019 yılında yaklaşık 17,9 milyon kişi aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle hayatını kaybetmiştir ve bu durum tüm ölüm nedenlerinin %32'sini oluşturmaktadır (16). Aterosklerozun prevalansı, yaşla birlikte artış göstermekte olup 40 yaşın üzerindeki bireylerde önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmektedir (17). Framingham Kalp Çalışması, orta yaş grubundaki bireylerde ateroskleroz gelişim riskinin erkeklerde %49, kadınlarda ise %32 olduğunu göstermiştir (18).

Aterosklerozun bölgesel prevalansı, ekonomik ve sosyokültürel farklılıklar nedeniyle değişiklik göstermektedir. Gelir seviyesi düşük ülkelerde ateroskleroza bağlı hastalık prevalansının ve ateroskleroza bağlı mortalite oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (19). Bu farklılık, tarama, tedavi ve risk faktörü yönetimindeki imkân farklılıklarından kaynaklanmaktadır.

2.1.2. Ateroskleroz Etyopatogenezi

Ateroskleroz risk faktörlerinin ortak noktası ve aterosklerozun ilk aşaması endotel disfonksiyonudur (3,20). Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) endotel altına geçmesiyle salınan sitokinler ve kemokinlerin etkisiyle enflamatuvar hücreler intimada birikmeye başlar. Makrofajların intimada okside LDL'yi fagosit

etmesiyle birlikte köpük hücresi oluşur ve sarı çizgilenmeler olarak gözlenir. Lümeninde darlık oluşturmeyen bu lezyonlar yağlı çizgilenme olarak adlandırılır ve aterosklerozun ilk lezyonudur. Köpük hücrelerinin apoptozisi ile nekrotik lipid çekirdek oluşur. Mediadan intima'ya göç eden düz kas hücrelerinin proliferatif özellik kazanmasıyla lipid çekirdek etrafında ekstraselüler bağ dokusu (kapsül) sentezi başlar. Lipit çekirdek ve etrafında fibröz kapsülü olan, lümeni daraltan lezyona fibröz plak denir. Lipit çekirdeğin büyüyüp kapsülün incilmesi ve enflamatuvar hücrelerin çoğalması ile stabil olmayan bir plak oluşur. Plak kapsülünün yırtılması ve plak içeriğinin kanla temas etmesi, plak üzerinde trombüs ve fibrinin bağlandığı kompleks bir lezyon oluşmasına neden olur (21). Sonuç olarak endotel hasarı, arterlerin vasküler fibrozunu artırır ve arter elastikiyetinde azalmaya ve arter sertliğinde artışa yol açar (3).

2.1.3. Ateroskleroz Risk Faktörleri

Aterosklerotik süreç yaşamın erken yıllarında başlayan kümülatif bir süreçtir ve 20'li yaşlarda kardiyak olmayan sebeplerle ölen insanların otopsilerinde gösterilmiştir. Bu süreç için risk faktörleri tanımlanmalı ve primer koruma önlemleri alınmalıdır. Başta Framingham Kalp Çalışması olmak üzere geniş kapsamlı ve uzun süreli epidemiyolojik gözlemler aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların riskini kesin olarak artıran bazı faktörler ortaya koymuştur (14). Majör ve konvansiyonel risk faktörlerinin (dislipidemi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara, genetik faktörler vb.) önemli bir kısmı düzeltilebilir niteliktedir. Bu majör risk faktörlerinin yanı sıra aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarla ilgili yeni risk faktörleri de tanımlanmıştır (Tablo 2.1) (22).

Tablo 2.1. Ateroskleroz risk faktörleri

Konvansiyonel Risk Faktörleri	Yeni Risk Faktörleri
Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	İnflamasyon göstergeleri
Yaş (erkek >45, kadın >55)	C- Reaktif Protein
Erkek cinsiyet	Diğer (adenozin molekülleri, IL 6 vs.)
Ailede KVH öyküsü	Hiperkoagülasyon göstergeleri
Değiştirilebilen Risk Faktörleri	PAI
Sigara ve tütün kullanımı	t-PA
Hipertansiyon	Fibrinojen
Diyabetes Mellitus	LDL partikül büyüklüğü
Dislipidemi	Homosistein
Diğer Risk Faktörleri	Lipoprotein (a)
Obezite	
Metabolik Sendrom, İnsülin direnci	
Sedanter yaşam tarzı	
Mental stres, depresyon	

IL: İnterlökin, **KVH:** Kardiyovasküler Hastalık, **LDL:** Düşük Dansiteli Lipoprotein **PAI:** Plazminojen Aktivatör İnhibitörü, **t-PA:** Doku Plazminojen Aktivatörü

2.2. Periferik Arter Hastalığı

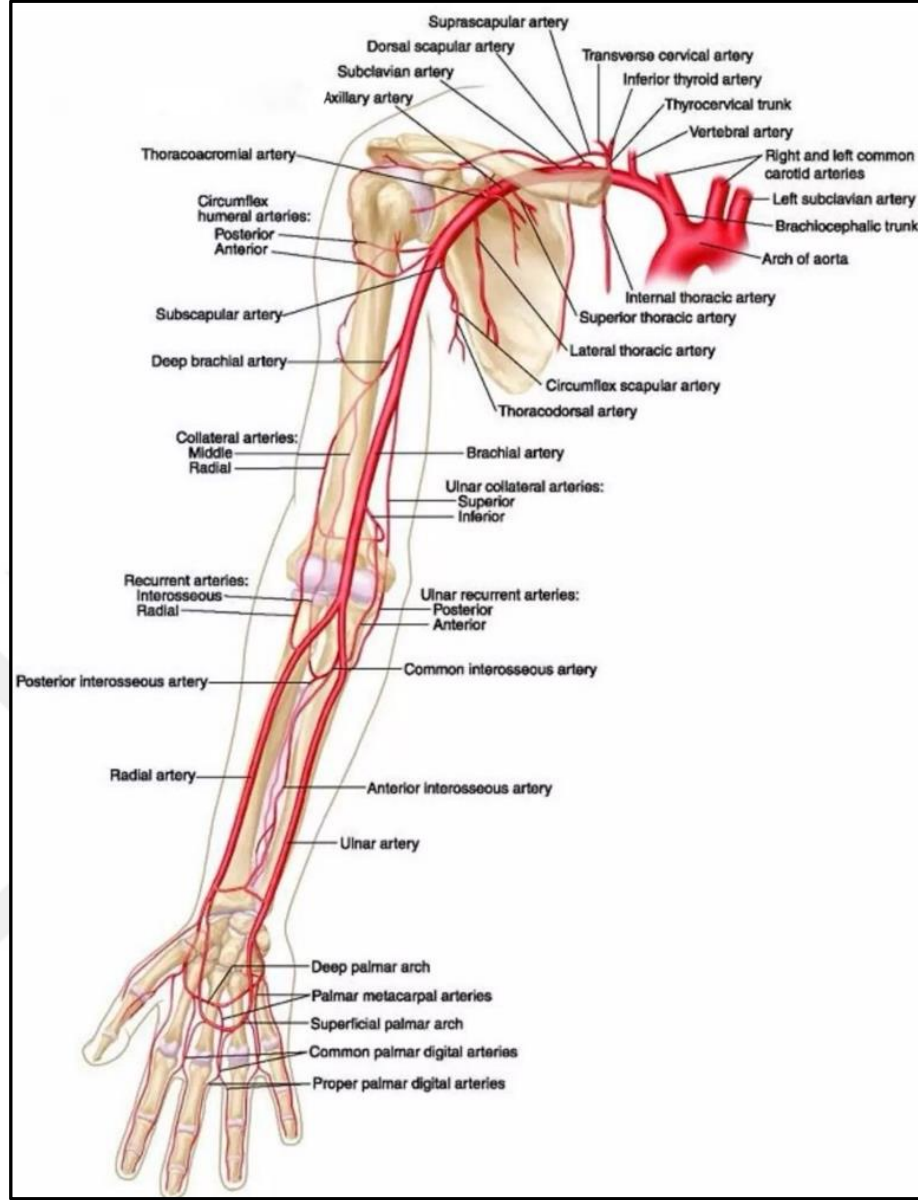
İntrakraniyal veya koroner dolaşım dışındaki arteriyel sistemdeki tıkayıcı patolojiler periferik arter hastalığı (PAH) olarak tanımlanmaktadır. PAH için en sık etiyoloji aterosklerotik hastalık olmakla birlikte, inflamatuvar bozukluklar, tuzak sendromları, travma, infeksiyöz hastalıklar ve fibromusküler displazi de PAH'a yol açan diğer nedenlerdir.

PAH, majör kardiyovasküler olay riski ile sıkı biçimde ilişkilidir ve sıklıkla koroner ya da serebral aterosklerozla birlikte bulunur (23). Alt ekstremiteleri tutan PAH erken evrelerinde genellikle sessizdir ancak lezyon tıkanıklığı %50'yi aştığında intermittan klodikasyona neden olabilmektedir (24). İntermittan klodikasyon gibi PAH semptomları hastalarda yaşam kalitesini ve bağımsızlığı bozar. PAH sıklıkla olduğundan daha az tanı konulan ve tedavi edilen bir durumdur.

2.2.1. Perifer Arter Anatomisi

Perifer arteriyel sistem patolojilerini değerlendirebilmek için normal anatomiyi bilmek gerekir. Aorta, sol ventrikülden çıkar ve sistemik dolaşımın ana arteriyel eksenini oluşturur. Anatomik olarak dört ana bölüme ayrılır: asendan aorta, aortik ark, desendan torasik aorta ve abdominal aorta. Asendan aorta, aort kapağın hemen distalinden başlar ve yaklaşık 5 cm uzunluğunda olup perikard içerisinde yer alır. Bu segmentin dalları, sağ ve sol koroner arterlerdir. Asendan aorta, sağ ikinci kosta hizasından itibaren aortik ark olarak devam eder. Aortik arkın üç ana dalı vardır; brakiosefalik trunkus, sol ana karotid arter (CCA) ve sol subklavian arter (SCA). Brakiosefalik trunkustan sağ SCA ve sağ CCA dallanır. Arkus aorta, manubrium sterni hizasında trakeanın önünden geçerek T4-T5 intervertebral disk düzeyinde desendan aorta olarak devam eder. Desendan aorta, posterior mediastende ilerler, T12 düzeyinde diyaframın aortik hiatusundan geçerek abdominal aorta olarak devam eder. Torasik aorta; bronşiyal arterler, özofagus arterleri, perikardiyal dallar ve interkostal arterler gibi birçok visseral ve pariyetal dal verir. Abdominal aorta, L4 vertebra düzeyinde bifurkasyon gösterir ve sağ ile sol ana iliak arterler olarak sonlanır.

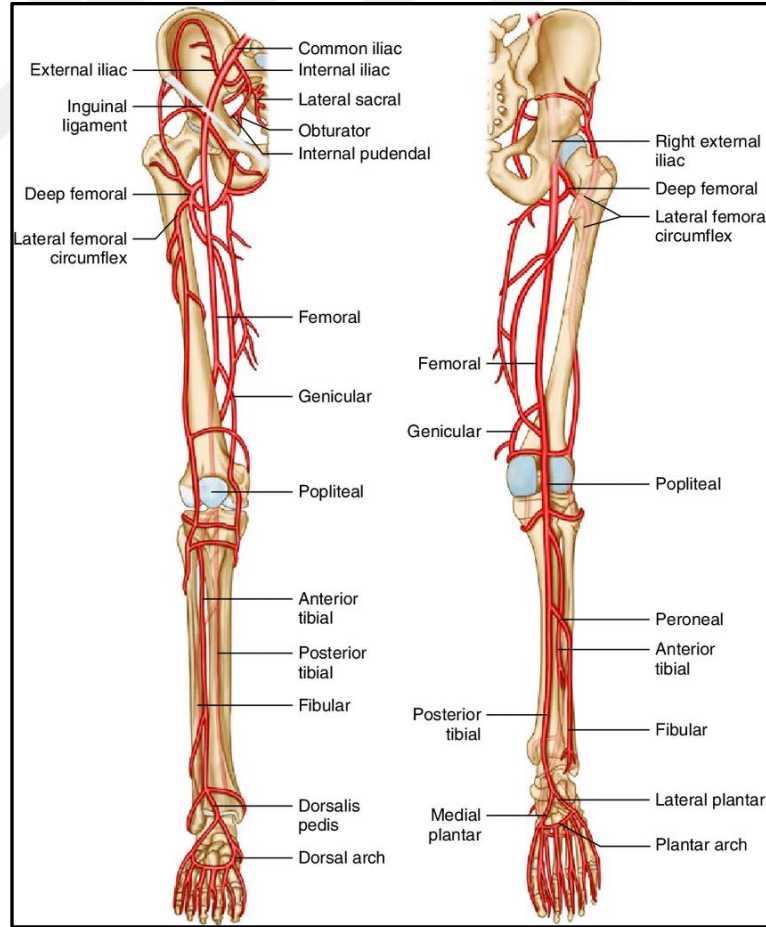
Üst ekstremité arteriyel sistem anatomisi aortik arkta başlar. Brakiosefalik trunkustan, sağ SCA dallanır. Sol SCA ise doğrudan aortik arkadan çıkar. SCA, 1. kosta'nın dış kenarını geçerek aksiller artere dönüşür. Aksiller arter, pektoralis minor kasının alt kenarını geçtikten sonra brakial arter olarak devam eder. Brakial arter, dirsek seviyesinde radyal ve ulnar arterlere dallanır. Radyal arter, lateral olarak devam ederek el bileği seviyesinde yüzeysel palmar arkı oluşturur. Ulnar arter ise medial olarak ilerleyerek derin palmar arkın ana kaynağını oluşturur. Bu iki arterin oluşturduğu arklar, metakarpal ve dijital arterlere dallanarak parmaklara kan dolaşımını sağlar (25). Üst ekstremité arteriyel sistem anatomisi Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Üst ekstremitte arteriyel sistem anatomisi

Alt ekstremitte arteriyel sistem aortik bifurkasyondan başlar. Abdominal aorta L4 vertebra seviyesinde ana iliak arter (CİA) bifurkasyonunu oluşturur. CİA lumbosakral bileşkede internal ve eksternal arterlere ayrılır. İnternal iliak arter (İİA) visseral pelvisi ve kasları besler. Eksternal iliak arter (EİA) inguinal ligamandan sonra ana femoral arter (CFA) olarak devam eder. Ana femoral arter yaklaşık 3-5 cm'lik bir seyirden sonra yüzeyel femoral arter (SFA) ve derin femoral arter (DFA) olarak 2 dala ayrılır. DFA, SFA'ya göre daha lateralde seyrederek ve kısa bir seyirden sonra femur başı ve derin uyluk kaslarını besleyen dallarını verir.

DFA'nın ön proksimal ve distal dalları hem iliyak hem de SFA tıkanıklıklarında kollateral görevi yaparlar. SFA DFA'nın ön anteriorunda ve femurun mediyalinde seyreder. Adduktor kanala girdikten sonra popliteal arter (PA) adını alır. PA, anterior tibial tüberkül seviyesinde anterior tibial arter (ATA) ve tibioperoneal trunkus olarak 2 dala ayrılır. Popliteal arterden ayrılan sural ve genikulat dallar herhangi bir arteriyel obstrüksiyon durumunda önemli kollateral görevi gören dallardır. Anterior tibial arter tibia ve fibula arasında krurisin anterolateralinde uzanır ve ayak sırtından itibaren dorsalis pedis (DPA) arteri adını alır. Tibioperoneal trunkus ise posterior tibial arter (TPA) ve peroneal arter dallarına ayrılır. Bunlar baldırın posterior kompartmanında yer alır. Posterior tibial arter krurisin posteromediyalinde uzanır, mediyal malleolun arkasından geçer ve bilek seviyesinde plantar arterlere ayrılır (26). Alt ekstremité arteriyel sistem anatomisi Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Alt ekstremité arteriyel sistem anatomisi

2.2.2. Periferik Arter Hastalığı Patofizyolojisi

PAH patogeneğinde temel olarak ateroskleroz bulunur. Ateroskleroz; koroner, serebrovasküler, üst ve alt ekstremitelerdeki arteriyel sistemi ve visseral dolaşımı etkiler. Ateroskleroz gelişiminin ilk aşaması endotel disfonksiyonudur. Dislipidemi, inflamasyon, trombosit aktivasyonu, tromboz ve oksidatif stres aterosklerozun tüm evrelerinde etkilidir.

Sağlıklı arterlerde akım laminardır ve endotel fonksiyonu normaldir, bu nedenle kan akımı ve oksijen sunumu istirahat ve egzersiz sırasında kasın metabolik ihtiyaçları ile eşleşmiştir. PAH'da ise arter darlığı bu dengeyi bozar. Eforla iskelet kasının ihtiyaçları oksijen sunumunu aştığında ve laktat ile diğer metabolitlerin birikimi ile bölgesel duyuşal reseptörleri uyardığında intermittan klodikasyon ortaya çıkar. İntermittan klodikasyonlu hastalar ekstremitayı besleyen bir ya da daha fazla tıkanıklığa sahip olabilirler. Bacağa kan akımı ve oksijen tüketimi dinlenmede normaldir, ancak tıkaçıcı lezyonlar egzersiz yapan kasın egzersiz sırasında kan akımı ve oksijen sunumuna ulaşmasını engellerler. Kronik ekstremitte tehdit edici iskemi tipik olarak proksimal ve distal arterleri içeren çoklu darlıkla birlikte. Sonuç olarak istirahat kan akımı bile azalır ve bacağın ihtiyaçlarını karşılayamaz. Lezyon ciddiyeti arttıkça akım ilerleyici olarak azalır. Eğer darlık lümen çapını %50'den fazla daraltıyorsa bir kan basıncı gradiyenti oluşur ve kinetik enerji kaybedilir. İstirahat sırasında basınç kaybına neden olmayan bir darlık, daha yüksek kalp debisi ve düşük vasküler direncin olduğu egzersiz sırasında buna neden olabilir. Bu nedenle darlıkta akım artarsa distal perfüzyon basıncı düşer. Egzersiz yapan kasın metabolik ihtiyaçları sunumu aştığında lokal metabolitler (adenozin, nitrik oksit, potasyum ve hidrojen iyonu gibi) birikir ve periferik direnç damarları dilate olur. Ardından perfüzyon basıncı daha da düşer. Ayrıca kas içi basınç egzersiz sırasında artar ve oklüzyon distalindeki basıncı aşarak kan akımının durmasına neden olur. Kollateral damarlardan gelen akım kasın istirahatteki ihtiyacını karşılayabilse de egzersiz sırasındaki ihtiyacını karşılayamaz (27).

2.2.3. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

PAH dünya genelinde yaygın olup, 200 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir. Veriler, PAH'ın yıllık insidans ve prevalans oranlarının sırasıyla %2,69 ve %12,02 olduğunu göstermektedir (27). Hastaların %42,6'sı düşük-orta sosyoekonomik indekse sahip ülkelerde yaşamaktadır (27–31). Genç insanlar arasında nispeten nadir görülen PAH'ın yaygınlığı yaşla birlikte artar ve yaşlı nüfusun önemli bir bölümünü etkiler (80 yaş üstü bireylerde %20'den fazla).

PAH prevalansı, dünya nüfustaki %45'lik büyüme oranı göz önüne alındığında, 1990'dan 2019'a kadar %72 oranında artmıştır (32,33). Küresel yaş standardize edilmiş toplam prevalans, 100.000 kişi başına yaklaşık 1470 olarak belirlenmiştir (34). İskemik serebral hastalık, %65 vakada karotis darlığına bağlı olup, 77,19 milyonluk bir prevalansa sahiptir ve 1990'dan 2019'a kadar %95'lik bir artış göstermiştir (35). Genel popülasyonda anevrizma ve diseksiyonları içeren aort hastalıklarının prevalansı %1-3 arasında tahmin edilmekte olup, yaşlı gruplarda bu oran %10'a kadar çıkmaktadır (36).

PAH, azalmış fonksiyonel kapasite ve artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski ile ilişkilidir. Yaygın prevalansına, mortalite ve morbidite ile olan ilişkisine ve rağmen, PAH genel olarak yeterince teşhis edilmemekte ve yeterince tedavi edilmemektedir (37,38).

PAH ile ilişkili risk faktörleri iskemik kalp hastalığı ile ilişkili olanlara benzerdir. Geri döndürülemez risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet ve aile öyküsüdür. Geri döndürülebilir risk faktörleri arasında sigara kullanımı, diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi bulunur (39). Tablo 2.2'de PAH'da aterosklerotik ile ilişkili risk faktörleri özetlenmiştir (40).

Tablo 2.2. Periferik arter hastalığı risk faktörleri

Geleneksel Risk Faktörleri		Geleneksel Olmayan Risk Faktörleri	
Değiştirilebilir	Değiştirilemeyen		
Sigara	Yaş	Fazla kilo	Sosyoekonomik düzey
Diyabet	Cinsiyet	Sedanter yaşam	Çevresel faktörler
Hiperlipidemi	Genetik	Uyku problemleri	Otoimmün hastalıklar
Hipertansiyon		Stres	Apolipoproteinler
		Alkol	İnflamasyon
		Diyet	Menopoz
		Gestasyonel DM, HT	

DM: Diabetes Mellitus, **HT:** Hipertansiyon

PAH riski yaşla birlikte önemli ölçüde artar (41). Framingham Kalp Çalışması, ilerleyen yaş ile PAH arasında ilişki olduğunu göstermiştir. 65 yaş üstü kişilerde PAH geliştirme riski artmıştır (18,42). National Center for Health Statistics (NHANES) raporunda PAH prevalansı 70 yaşındaki hastalar arasında %14,5 iken 40 yaşından küçük hastalarda %4,3'tür (43). Semptomatik PAH'ın prevalansı kadınlarda erkeklere kıyasla biraz daha düşük görünmektedir. Ancak 70 yaşından sonra erkekler ve kadınlar arasındaki bu fark azalmaktadır (44). İntermittan klodikasyonu olan hastaların aile üyelerinde hastalığın artmış oranlarına bakıldığında PAH için genetik eğilim olduğu fark edilmektedir. Çalışmalar, erken PAH gelişimi olan hastaların 4 kardeşinden 1'inin 55 yaşından önce vasküler bir olay geçireceğini ve asemptomatik kardeşlerin yarısının 50 yaşın altında gizli hastalık geliştireceğini göstermektedir. PAH için henüz hiçbir majör gen tespit edilmemiştir (44).

Epidemiyolojik çalışmalar diyabet ile PAH'ın artan yaygınlığı arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (45). Diyabetli hastaların 40 yaş üstündekilerde %20'si kadarında, 50 yaş üstü hastaların %30'unda, 70 yaş üstü hastaların ise %70'inde PAH bulunmaktadır (46). PAH'lı bireylerin %20-30'unda diyabet mellitus (DM) vardır (47). Diyabet, PAH riskini 1,5 ila 4 kat artırır, ayrıca PAH'ın erken komplikasyon riskinin artmasıyla ilişkilidir (18). Diyabetli hastalarda periferik arter hastalığı yaşam kalitesini olumsuz etkiler (48) ve önemli işlevsel bozuklukla ilişkilidir (49). İntermittan klodikasyon ile ilişkili yürüme hızı ve

mesafesinin azalması, ilerleyici işlev kaybına ve uzun vadeli sakatlığa neden olabilir (50,51). Daha şiddetli hastalıkta, kritik uzuv iskemisi gelişebilir ve bunun sonucunda ayakta iskemik ülserasyon ve uzuv kaybı riski ortaya çıkabilir (52,53). Diyabet süresi ve şiddeti PAH'ın görülme sıklığı ve yaygınlığı ile ilişkilidir (54). Prospektif bir kohort çalışmada, diyabet süresi ile PAH geliştirme riski arasında güçlü bir pozitif ilişki bulunmuştur dahası bu ilişki özellikle hipertansiyonu olan veya sigara içen erkeklerde güçlü tespit edilmiştir (55). PAH riski diyabetin süresi, insülin kullanımı, diyabetin ciddiyeti ile orantılıdır. Glikolize hemoglobin (HbA1c)'deki %1'lik artış PAH riskini %26 artırır. Ayrıca yapılan çalışmalarda distal tutulumlu periferik arter hastalığı diyabet varlığıyla ilişkili saptanmıştır (56).

Sigara içmek ve diğer tütün kullanım biçimleri PAH gelişimi için güçlü, doza duyarlı risk faktörleridir (57). Hastaların yaklaşık %35'inde tütün kullanımı olduğu bilinmektedir (58). Sigara içenlerde PAH gelişme riski 2,5 kat daha fazladır (37). Dahası sigarayı bırakmak azalmış periferik arter hastalığı riski ile ilişkilidir ve yerleşik PAH'ın ilerlemesini ve uzuvlarla ilgili olaylar ve ölüm riskini azaltmak için önemlidir (46,59). Sigara ve PAH arasındaki ilişki, sigara ve KAH arasındaki ilişkinin iki katıdır (39,44). Sigara plazma fibrinojen düzeyini, trombosit aktivasyonunu ve kan viskozitesini artırır, spontan trombosit agregasyonuna, endotel hücrelere artmış monosit adezyonuna, endotel aracılı fibrinolitik ve antitrombotik faktörlerde olumsuz değişikliklere neden olur (59). Araştırmalar, sigaranın nitrit oksit vazodilatasyonunun etkisini azaltarak ve endotel disfonksiyonuna yol açarak ateroskleroz sürecini artırdığını göstermektedir (39,60). Sigara içen PAH hastalarında sigara içmeyenlere göre intermittan klodikasyon gelişme olasılığı 3 kat daha fazladır (61). Ayrıca semptomların başlangıcı sigara içmeyen bireylerin semptom başlangıcına kıyasla neredeyse 10 yıl daha hızlıdır (39). PAH'lı sigara içen hastalarda, koşu bandı testi sırasında klodikasyon daha kısa sürede başlar, baldır kası hemoglobin oksijen saturasyonu daha düşüktür ve daha düşük fiziksel aktivite görülür (62). Şiddetli ekstremit semptomları nedeniyle revaskülarizasyon uygulanan hastaların %80-90'ı sigara içmektedir (46). Sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre amputasyona yol açan kritik uzuv iskemisi geliştirme olasılığı iki kat daha fazladır. Çalışmalar, sigara içen bireylerde arteriyel baypas greft açıklığının azaldığını göstermiştir (44). Devam eden sigara kullanımı,

PAH ile ilişkili hastane yatışlarında, revaskülarizasyon prosedürlerinde ve sağlık bakım maliyetlerinde önemli bir artışla ilişkilidir (63).

Hipertansiyon en yaygın kardiyovasküler risk faktörüdür (64). Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda hipertansiyonun sigara ve diyabet kadar güçlü olmasa da PAH riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Hipertansiyon, PAH tanısı konan hastaların %35 ila %55'inde bulunur (65). Ayrıca, hipertansiyonun 65 yaş üstü yetişkinlerde ABKİ'de düşüşle ilişkili olduğu görülmüştür (12). Hipertansiyon yönetiminin kardiyovasküler riski değiştirmedeki faydalarına ilişkin verilere ek olarak, 2 randomize kontrollü çalışmadan elde edilen veriler, PAH'lı hastalarda kan basıncını kontrol etmek için spesifik ajanlar olan ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistlerini destekleyen tek doğrudan kanıtı sağlamaktadır (66,67) ve kılavuzlar tedavide bu ajanların seçilmesini önermektedir (46). PAH ve hipertansiyonu olan hastalarda sistolik kan basıncı (SKB) hedefi <130 mmHg ve diyastolik kan basıncı hedefi <80 mmHg olarak önerilir (46).

Dislipidemi, PAH hastalarında yaygın bir aterosklerotik faktördür (46). Hiperlipidemi, öncelikle yüksek toplam kolesterol, klodikasyon riskini 2 kat artırır. NHANES raporu, PAH'lı bireylerin %60'ından fazlasının aynı zamanda yüksek kolesterole sahip olduğunu ileri sürmektedir (43). Toplam kolesterolde her 10 mg/dl artış için PAH gelişme olasılığı %10 artmıştır. HDL ve apolipoprotein A-1'in koruyucu etkileri olmasına rağmen düşük HDL ve yüksek trigliserit kombinasyonu en sık PAH'lı hastalarda görülmektedir (44). Lipid düşürücü tedaviler PAH ve eş zamanlı KAH'lı hastalarda kardiyovasküler olay oranlarında önemli azalmalar göstermiştir (68,69). Tüm PAH hastalarında lipid düşürücü tedaviler reçete edilmelidir (46). Diyabetli hastalar, diyabetli olmayan bireylere göre lipid düşüşü ile daha fazla kardiyovasküler risk azalması yaşayabilirler (70). Kardiyovasküler mortalite, miyokard enfarktüsü ve inme riskini azaltmak ve yürüme mesafesini artırmak amacıyla, başlangıç LDL seviyesine göre %50'den fazla düşüş ve LDL seviyesi <55 mg/dl hedeflenerek tedavi verilmesi önerilmektedir (40). LDL düşürmek amacıyla yüksek doz statin tedavisi ve tolere edilebilen maksimum dozda statin tedavisi ile yeterli düşüş sağlanamazsa (LDL düzeyi ≥ 70 mg/dl olduğu

durumda) PCSK9 inhibitör tedavisi ve/veya ezetimib tedavisi eklenmesi önerilmiştir (46).

Bilinen yaygın risk faktörleri dışında kronik böbrek hastalığı (KBH) olan (tahmini glomerüler filtrasyon hızı [GFR] <60 ml/dk/1,73 m²) hastaların %25'inde PAH vardır (46). Kırk binden fazla PAH hastasının yer aldığı bir çalışmada, hastaların %20,2'si KBH evre 2 ile 5 arasında görülmüştür (71). Tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyovasküler olaylar ve amputasyon dahil alt ekstremitte komplikasyonlarının oranları, KBH ve PAH'lı hastalarda sadece KBH'li hastalara göre daha yüksektir (72). Endovasküler revaskülarizasyonun, KBH'si olan kritik alt ekstremitte iskemisi vakalarında, açık cerrahi revaskülarizasyona kıyasla daha düşük hastaneye yatış sırasındaki mortalite oranına sahip olduğu bulunmuştur (sırasıyla %2,7 ve %4,7 [%95 GA: 1,43-1,94]) (73).

PAH'ın patofizyolojisi, diğer dokulardaki aterosklerozda olduğu gibi inflamasyonla bağlantılıdır, ancak PAH hastalarında inflamasyon düzeylerinin stabil KAH hastalarındaki düzeylerden daha yüksek olabileceği düşünülmektedir (74,75). Yüksek fibrinojen konsantrasyonları, muhtemelen artmış inflamasyonun bir yansıması olarak PAH gelişimiyle ilişkilendirilmektedir. Ayrıca periferik kanda CRP, monositler ve lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 seviyeleri bağımsız olarak PAH ile ilişkilendirilmiştir. Bu veriler hastalığın patogenezinde doğal immünite ve kronik inflamasyonun rolünü desteklemektedir. İnflamasyon, aterosklerozun risk faktörleri ile PAH'a yol açan arter duvarındaki patofizyolojik süreçler arasındaki mekanik bağı temsil etmektedir (76,77). İnflamasyonun modifiye edilebilir bir risk faktörü olabileceği, kolşisin araştırmaları ve interlökin-1 betayı inhibe ederek inflamasyonu azaltan kanakinumabın etkileriyle gösterilmektedir (78,79).

2.2.4. Periferik Arter Hastalığı Klinik Seyri

PAH hastalarının klinik sunumu dört alt gruba ayrılabilir: asemptomatik PAH, kronik semptomatik PAH, kronik ekstremitteyi tehdit edici iskemik (KETEİ) ve akut ekstremitte iskemisi (AEİ). PAH'lı hastalar zamanla farklı semptomlar geliştirebilir ve hastalık süreci boyunca farklı alt gruplara geçiş yapabilirler (46).

PAH hastalarının %20 ila %59'u asemptomatiktir (80). Asemptomatik olarak değerlendirilen hastaların bir kısmı bacak ağrısını önlemek için aktivite seviyelerini

iskemi eşiğinin altına düşecek şekilde sınırlayabilir ve buna uyum sağlayabilirler. Bu hastaların yürüme performansı standartlaştırılmış kriterler kullanan koşu bandı testi ile değerlendirilmelidir (81). Testte hastalardan ağrının başladığı noktayı belirtmeleri istenir, bu ağrısız yürüyüş mesafesini tanımlar. Maksimal ağrı seviyelerine kadar yürümeye devam ettirilirlir, bu da maksimal yürüyüş mesafesini tanımlar (40). Fonksiyonel yürüyüş performansını değerlendirmek için altı dakika yürüme testi (6DYT) yapılmalıdır (82). Kas gücünün değerlendirilmesi için izokinetik dinamometri testi önerilse de daha basit bir yöntem olan Kısa Fiziksel Performans Bataryası (KFPB) testi, güvenilirliği yüksek bir alternatif sunar. KFPB testi, PAH'lı hastaların fonksiyonel kapasitesini değerlendirmede iyi bir test-tekrar test güvenilirliğine sahiptir ve pratik olarak uygulanabilir bir seçenek olarak öne çıkmaktadır (83).

Kronik semptomatik PAH, klinik olarak en sık görülen PAH alt grubu olup hastalar yürüyüşü kısıtlayan klodikasyon ve eklemle ilişkisiz diğer eforlu bacak semptomları belirtmektedir (80). Tipik klodikasyon, klasik olarak yürüyüş sırasında meydana gelen, dinlenme halinde başlamayan, yürüyüş devam etse bile geçmeyen ve aktivite sona erdiğinde 10 dakika veya daha kısa sürede rahatlayan, baldırda ağrı, sızı, kramp veya yorgunluk hissi olarak tanımlanmıştır (84). PAH tanısı olan hastaların %10 ila %30'unun klodikasyon semptomları yaşadığı tahmin edilmektedir (27). Bazı hastalar için, eforlu bacak semptomları, yürümeyi sınırlamayabileceği veya dinlenme sonrası 10 dakikadan uzun sürede geçebileceği için tipik klodikasyon ile uyumlu olmayabilir ancak klodikasyon tipik olsa da olmasa da önemli derecede fonksiyon bozulması ile ilişkilidir (85).

Akut ekstremitte iskemisi (AEİ), ekstremitenin akut (≤ 2 hafta) hipoperfüzyonunu ifade eder. Belirtileri; ağrı, solukluk, nabızsızlık, poikilotermi, parestezi ve/veya paralizidir. Nedenleri arasında emboli, doğal arterde veya önceki revaskülarizasyon bölgesinde (greft veya stent) tromboz, travma, periferik anevrizma ile distal embolizasyon veya tromboz yer almaktadır. Semptomların zamanlaması, altta yatan etiyolojiye bağlı olarak değişiklik gösterebilir. AEİ insidansı yılda yaklaşık %1 ila %2 olarak tahmin edilmektedir ve revaskülarizasyon öyküsü olan hastalarda bu oran daha yüksektir (86).

Kronik ekstremite tehdit edici iskemi (KETEİ), objektif olarak kanıtlanmış arteriyel oklüzyon hastalığına bağlı olarak, uzun süreli (>2 hafta) iskemi nedeniyle alt ekstremitelerin fonksiyonunu ve sağlığını tehdit eden, ilerleyici bir durumdur (46). KETEİ hastalarında, iskemiye bağlı istirahat ağrısı, iyileşmeyen yaralar, ülserasyonlar, genellikle distal segmentlerde gangrene neden olan kritik bir hemodinamik durum (ayak bileği basıncı <50 mmHg, ayak parmağı basıncı [TP] <30 mmHg veya TcPO₂ <30 mmHg) gözlemlenir (87,88). KETEİ insidansı yaklaşık %0,35, prevalansı ise %1,33 olarak bildirilmiştir. PAH tanısı almış hastalarda yıllık KETEİ insidansı %11,08 olarak hesaplanmıştır (86). KETEİ, PAH ile ilişkili bacak amputasyonlarının çoğundan sorumludur (89). Amputasyon insidansı yıllık %0,0112 ile %0,025 arasında değişmektedir (27). İskemik dinlenme ağrısı genellikle ön ayak kısmını etkiler, bacak yükseltildiğinde kötüleşir ve ayak aşağıda tutularak rahatlatılabilir. KETEİ şiddetini sınıflandırmak için en yaygın olarak Fontaine ve Rutherford (90) sınıflandırma sistemleri kullanılmaktadır (40) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Perifer arter hastalığı klinik evreleri

PAH klinik karakteri	Rutherford sınıflaması		Fontaine sınıflaması	
	Kategori	Belirti ve semptomlar	Evre	Belirti ve semptomlar
Asemptomatik PAH	0	Asemptomatik	I	Asemptomatik
Semptomatik (efor ilişkili) PAH	1	Hafif klodikasyon	IIa	Kısıtlayıcı olmayan intermittan klodikasyon
	2	Orta klodikasyon	IIb	Kısıtlayıcı intermittan klodikasyon
	3	Şiddetli klodikasyon		
Kronik ekstremite tehdit edici iskemi	4	İstirahatte iskemik ağrı	III	İstirahatte iskemik ağrı
	5	Minör doku kaybı	IV	Ülserasyon veya gangren
	6	Majör doku kaybı		

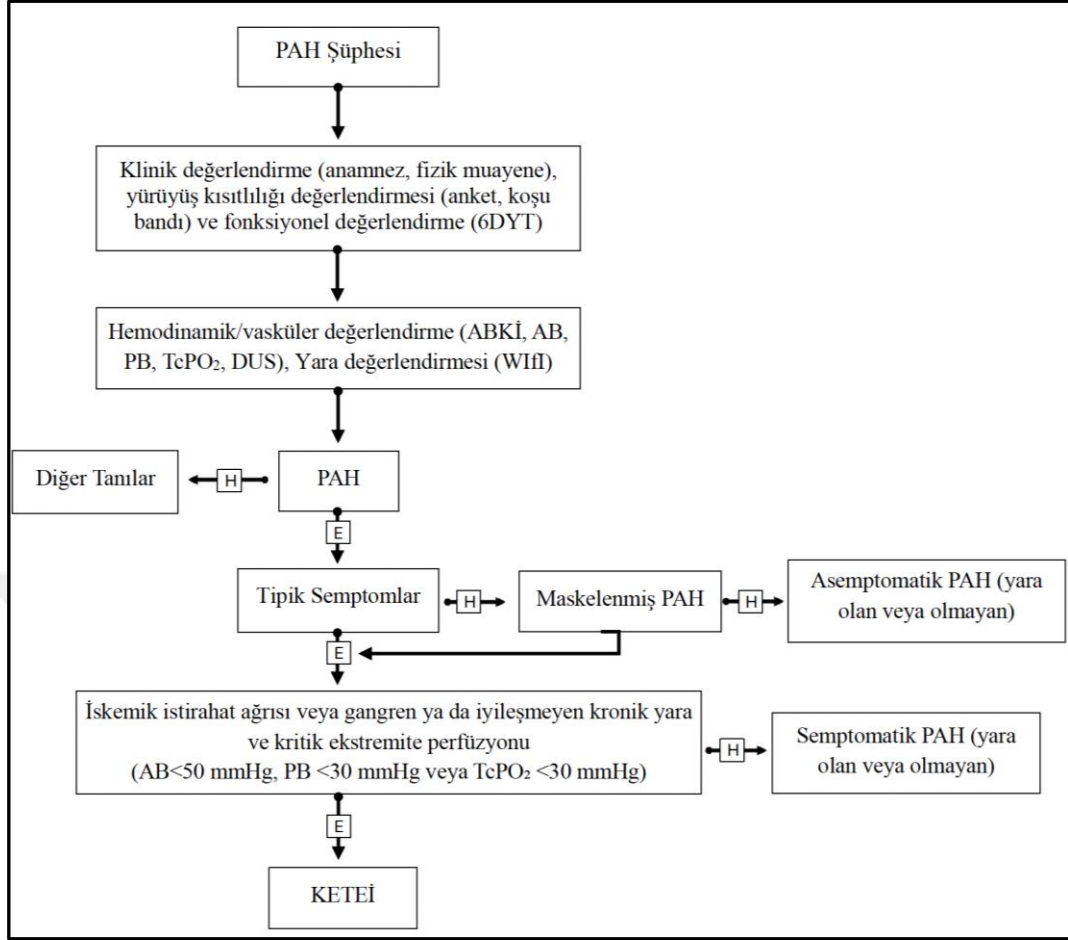
2.3. Periferik Arter Hastalığı Tanısı

PAH tanısının koyulması ve hastaların değerlendirilmesi, aile öyküsü dahil ayrıntılı anamnez ve semptomların gözden geçirilmesi ile başlar. PAH risk faktörleri mutlaka sorgulanmalıdır. Ateroskleroz için risk faktörleri ve diğer vasküler bölgelerde aterosklerotik hastalık varlığı araştırılmalıdır. Fizik muayene, tanının doğrulanması ve hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi için temel bir adımdır. Ekstremitelerde dolaşım bozukluğuna bağlı deri değişiklikleri, ülserler veya tüy kaybı gibi belirtiler gözlemlenmelidir. Vasküler muayenenin temel bileşenleri arasında nabız palpasyonu, femoral, karotid ve abdominal üfürüm oskültasyonu yer alır. Klodikasyon, kritik ekstremit iskemisi veya dinlenme ağrısı gibi durumların varlığı, ileri tanı adımlarını yönlendirebilir.

Klinik bulgular, tanıya yardımcı olmanın yanı sıra prognoz hakkında da bilgi verir. Kollar arasında 15 mmHg'dan fazla brakiyal SKB farkı, kardiyovasküler ölüm riskini %50 artırır. Bu yüzden, bilateral kol kan basıncı ölçümü önerilir (40,91).

Laboratuvar testleri, lipid profili (hayat boyu en az bir kez lipoprotein[a] dahil), açlık kan glukozu, HbA1c, böbrek fonksiyon testleri, tam kan sayımı, koagülasyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve inflamasyon belirteçlerini (CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı) içermelidir. Gerektiğinde tiroit fonksiyon testleri gibi ek testler de yapılmalıdır (40).

Anamnez ve fizik muayene sonrasında PAH riski taşıyan ve PAH belirtileri veya bulguları gösteren hastalarda tanıyı kesinleştirmek için tanısal testler uygulanır (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Periferik arter hastalığı tanısal algoritma (40)

AB: Ayak Bileği Basıncı, **ABKİ:** Ayak Bileği-Kol İndeksi, **DUS:** Doubleks Ultrasonografi, **KETEİ:** Kritik Ekstremitte Tehdit Edici İskemi, **PB:** Ayak Parmak Basıncı, **TcPO₂:** Transkütanöz Parsiyel Oksijen Basıncı, **WIFI:** Yara, İskemi ve Ayak Enfeksiyonu Sınıflandırması, **6DYT:** 6 Dakika Yürüme Testi, **E:** Evet, **H:** Hayır

2.3.1. Segmenter Basınç Ölçümü

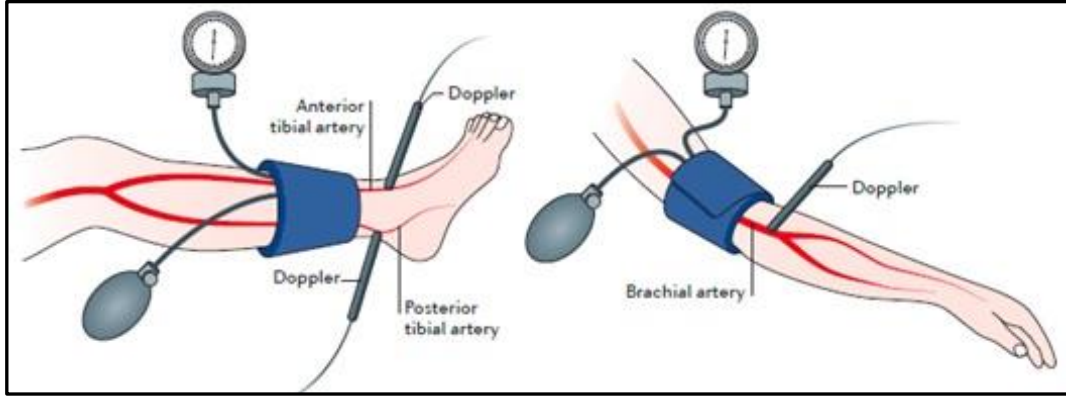
Ekstremitte sistolik kan basıncının seçilmiş segmentlerde ölçümü PAH varlığının ve ciddiyetinin değerlendirilmesinde basit ve girişimsel olmayan bir yöntemdir. İki ardışık manşon arasında 20 mmHg ve daha fazla basınç farkı olması genel olarak arter darlığını gösterir (27).

2.3.2. Ayak Bileği-Kol İndeksi

Basit ve invaziv olmayan bir fizyolojik test olan ayak bileği-kol indeksi (ABKİ), PAH'ın ilk tanısında temel test olarak kullanılmaktadır (90). ABKİ düşük maliyetli, kolay ve yaygın olarak kullanılan bir araçtır. Hem istirahatte hem de

egzersizden sonra PAH tanısı ve gözetimi için kullanılır. Dinlenme ABKİ'sinin PAH tanısı için duyarlılığı %68–84 ve özgüllüğü %84–99'dur (92).

ABKİ ölçümünde hasta yatar pozisyonda olmalı ve manşon ayak bileğinin hemen üzerinde ve yara bulunmayan bir yere yerleştirilmelidir. 5-10 dk'lık bir istirahat sonrasında, her bir ayağın posterior ve tibial (veya dorsalis pedis) arterleri ve her bir kolun brakiyal arterleri üzerinden bir doppler probu (5-10 MHz) ile SKB ölçülür (Şekil 2. 4). Otomatik kan basıncı manşonları genellikle ayak bileği basıncı için uygun değildir ve ayak bileği basıncı düşük olduğunda olması gerekenden fazla değerler gösterebilir. Her bir bacağın ABKİ'si en yüksek ayak bileği SKB'sinin en yüksek kol SKB'sine bölünmesiyle hesaplanır (93).



Şekil 2.4. Ayak bileği-kol indeksi ölçümü (93)

Alt ekstremitte arter hastalığı tanısı için her bacağın ABKİ'si ayrı ayrı yorumlanmalı, kardiyovasküler risk değerlendirilmesi için iki baktan daha düşük olan ABKİ'ye sahip olan alınmalıdır. $ABKİ \leq 0,9$ PAH tanısını kesinleştirir.

$ABKİ > 1,40$ olan değerlerde ise "nonkompresibl arterler" terimi kullanılmalıdır (40). Arteriyel sertlik (diyabet, şiddetli böbrek yetmezliği veya ileri yaş) durumlarında görülen $ABKİ > 1,40$ kardiyovasküler olaylar ve mortalite riski ile korelasyon gösterir (94,95). Bu durumda PAH tanısı doğrulansa bile ABKİ yanlış yüksek çıkabilir (96). $ABKİ > 1,40$ olan hastalarda istirahat ayak parmağı–kol indeksi (APKİ) ölçülmesi önerilmektedir (92).

Egzersiz sonrası ABKİ, standartlaştırılmış bir yürüme bandı egzersizinin bitiminden 1 dakika sonra bakılır. Ölçümler semptomatik baktan başlanarak her

iki bacadan alınır ve referans dinlenme ABKİ ölçümü için kullanılan ayak bileği arteri kullanılır. Aynı anda bakılan brakial SKB ölçümü ile oranlanarak egzersiz ABKİ hesaplanır (97,98). Ancak PAH tanısında, egzersiz kriterleri arasında bazı tutarsızlıklar bulunmaktadır. Bu nedenle sağlıklı bireylerde yanlış pozitif sonuca yol açtığı tespit edilmiştir (40).

2.3.3. Ayak Parmağı-Kol İndeksi

Ayak parmağı-kol indeksi (APKİ), orta çaplı arter sertliğini ölçen bir yöntemdir. Baş parmak, ikinci veya üçüncü parmağa lazer doppler probu veya pletismografi ile basınç ölçülür (99). Ayak parmağı basıncının, sol ve sağ brakial arterin sistolik basınçlarından yüksek olanına bölünmesiyle APKİ hesaplanır (46). APKİ için $\leq 0,70$ patolojik kabul edilir (100). PAH tanısı için duyarlılığı %45-100, özgüllük ise %17-100 arasında değişir (101).

2.3.4. Transkütanöz Parsiyel Oksijen Basıncı

Transkütanöz parsiyel oksijen basıncı (TcPO₂) ölçümü, doku canlılığını değerlendirmek için kullanılan bir yöntem olup, KETEİ tanısında bir kriter olarak önerilmektedir (102). Ölçümde kullanılan elektrot birinci intermetatarsal pozisyona konumlandırılır (40). TcPO₂, deri kalınlığı, prob sıcaklığı, inflamasyon ve ödem gibi faktörlerden etkilenebilir, bu da yanıltıcı değerlere yol açabilir. Normal bir bireyde TcPO₂ değeri 50 mmHg'nın üzerindedir. İstirahat TcPO₂ >30 mmHg yara iyileşmesinin olumlu bir göstergesi olarak kabul edilir (103,104). İstirahat TcPO₂ <10 mmHg olması kök hücre tedavisi gören KETEİ hastalarında yara iyileşmesi ve amputasyon için kötü prognozla ilişkilidir (102). İskemiye uğramış bir uzuvda ardışık seviyelerde TcPO₂ ölçümü yapıldığında amputasyon seviyesinin belirlenmesine yardımcı olabilir (105).

2.3.5. Cilt Perfüzyon Basıncı

Cilt perfüzyon basıncı (CPB), dokunun perfüzyonu ve metabolik durumunu değerlendirmek için kullanılabilecek diğer test yöntemlerindendir. CPB, radyoizotop, pletismografi veya doppler yöntemi ile ölçülebilir. Üç yöntemin de ölçüm stratejisi benzerdir. Manşon indirilirken radyoizotop silinmesi, doppler

pulsatil akımının yeniden ortaya çıkması veya eritrositlerin hareketinin ilk gözüktüğü basınç değeri CPB'yi verir. CPB değeri >40 mmHg olması, yara iyileşmesinin olumlu bir göstergesi olarak değerlendirilebilir (46,104).

Normal TcPO₂ ve CPB değerlerine sahip, iyileşmeyen yarası olan hastalarda, ateroskleroz dışı vasküler hastalıkların araştırılması önerilir (106).

2.3.6. Nabız Hacim Kayıtları

PAH tanısı için yardımcı diğer bir noninvaziv test olan nabız hacim kayıtları (PVR) pletismografik cihazla kullanılarak ekstremitenin bir segmentindeki nabız ile olan hacimsel değişikliği saptama yoluyla oluşturulur. Pnömatik manşonlar uyluktan ayak bileğine kadar özel lokalizasyonlara yerleştirilerek PVR grafiksel olarak kaydedilir. PVR, PAH'ı anatomik olarak lokalize etmek için kullanılır (107,108). Ancak arteriyel lezyonların kesin yeri, şiddeti ve özelliklerinin daha ayrıntılı tanımı ek görüntüleme yöntemleri gerektirir.

Nabız hacim kayıtları, ABKİ ölçümünden farklı olarak nonkompresibl arterlerin olduğu durumlarda da bilgi vericidir (27).

2.3.7. Dupleks Ultrason Görüntülemesi

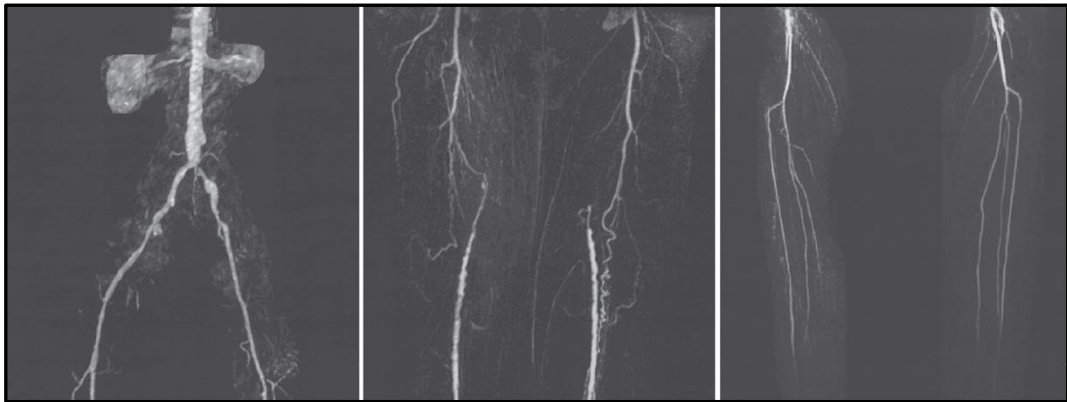
Dupleks ultrasonografi (DUS), PAH taraması ve tanısı için vasküler değerlendirmede ilk adım olarak kullanılır. Arteriyel dupleks, B-mod ultrason görüntüleme (US) ve doppler spektral analiz ile arteriyel sistemin anatomik değerlendirilmesini sağlar. Doppler görüntüleme, standart kalitatif US görüntülemeyi, dalga formu analizi ve pik sistolik hızların değerlendirilmesine izin vermesiyle tamamlar. Bu yöntem, dinamik, noninvaziv, radyasyon ve kontrast maddesi gerektirmeyen bir inceleme sağlar. DUS, vasküler lezyonları lokalize eder ve lezyon şiddetini değerlendirir (109). DUS, subklinik dahil aterosklerotik lezyonlar ile aterosklerotik olmayan lezyonları ayırt edebilir. Arterin anatomik özellikleri, kollateral varlığını değerlendirebilir. Ancak güvenilirliği, radyoloğun uzmanlık seviyesine bağlıdır ve deneyimli araştırmacılar tarafından uygulandığında %95 duyarlılık ve %81 özgüllük gösterir (110).

PAH taraması ve tanısı için birinci basamak görüntüleme yöntemi olarak DUS önerilir. Adjuvan görüntüleme olarak bilgisayarlı tomografik anjiyografi ve/veya manyetik rezonans anjiyografi önerilir (40). Revaskülarizasyon planlaması için kesitsel görüntüleme önerilmektedir. ABKİ ve DUS, revaskülarizasyon sonrası PAH hastalarının takibi için tavsiye edilen yöntemlerdir (111).

2.3.8. Manyetik Rezonans Anjiyografi

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA), arter duvarı ve lümeninin yanı sıra incelenen arteriyel bölge çevresindeki doku ve organ perfüzyonunu değerlendirmeye olanak sağlar (Şekil 2.7). MRA, anterograd ve retrograd perfüzyonu ayırt etmeye yardımcı olur ve arteriyel akışı zaman içinde görüntüleyebilir. Bu özellik, damar içindeki lokal duvar kayma gerilimi ve nabız dalgası hızı hakkında detaylı bilgi sağlar. Küçük infrapopliteal arterlerin değerlendirilmesinde, MRA, BTA'dan daha iyi bir görüntüleme sağlar. MRA, arteriyel lezyonların tespiti için, %94,7 duyarlılık ve %95,6 özgüllüğe sahiptir (112).

Kalp pili ve defibrilatör gibi implante edilmiş cihazları olan, ferromanyetik tıbbi implantları veya yabancı cisimleri olan hastalarda MRA güvenli değildir. Kontrastlı MRA, gadolinyum kullanır ve bazı formülasyonları nefrojenik sistemik skleroz riski nedeniyle şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir (113). Uzun süren çekim süresi ve hasta hareketi gibi görüntü kalitesini olumsuz etkileyen durumlar MRA'nın diğer dezavantajlarıdır.



Şekil 2.5. Aorta ve iki bacak arteriyel sisteminin gadolinyumlu manyetik rezonans anjiyografi görüntüsü (27)

PAH tanısı konulan hastalarda BTA, MRA ve kateter anjiyografinin temel faydası, gerektiğinde revaskülarizasyon prosedürlerini planlamaktır. Asemptomatik veya medikal tedavi ile yönetilen, ancak revaskülarizasyon düşünülmeyen kronik semptomatik PAH hastalarında alt ekstremité arter anatomisinin tanımlanmasına gerek yoktur. Bu durumlarda, bu görüntüleme yöntemlerinin riskleri, potansiyel faydalarının önüne geçmektedir (46).

2.3.9. Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi

Bilgisayarlı tomografik anjiyografi (BTA) değerlendirilen arteriyel sistemin ayrıntılı bir haritasını sağlar (Şekil 2.6). BTA, büyük arterlerde çap ölçümlerini doğru bir şekilde yapmanın yanı sıra kalsifikasyon ve implantların görselleştirilmesine olanak tanır. Bu da revaskülarizasyon prosedürlerinin planlanmasında yardımcı olur. %50'nin üzerindeki aorto-iliak lezyonların tespiti için BTA'nın duyarlılığı %96, özgüllüğü %98'dir. Femoropopliteal lezyonlar için ise duyarlılığı %97 ve özgüllüğü %94'tür (114).



Şekil 2.6. Bilateral iliyak ve femoral arterlerin bilgisayarlı tomografik anjiyografi görüntüsü (Siemens Somatom go.Top 128 kesitli BT ile çekilmiştir)

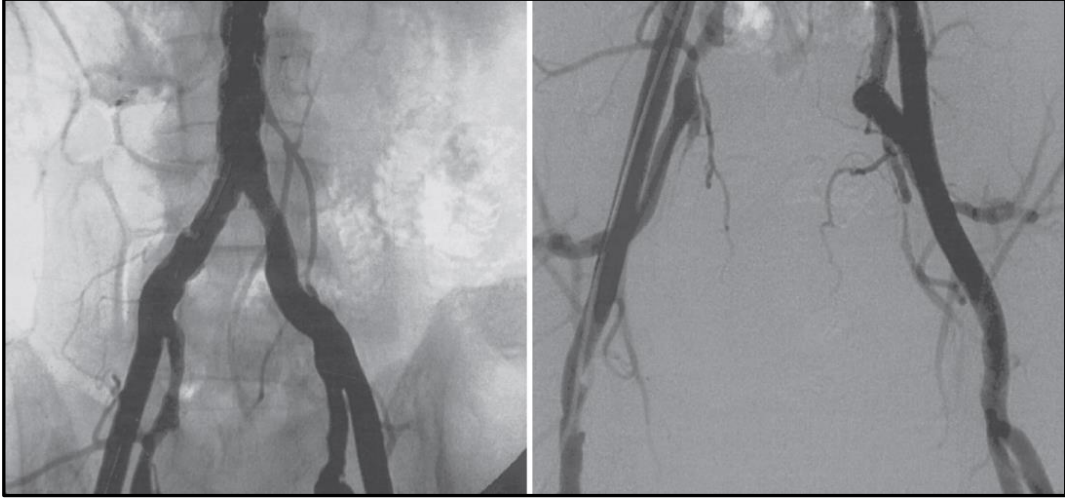
BTA, manyetik rezonans anjiyografiden (MRA) daha iyi çözünürlük ve daha iyi kalsifikasyon görüntülemesi sunar. Ancak, distal arterlerdeki ciddi kalsifikasyonlar, BTA'nın darlık şiddetini ve hatta arteriyel açıklığı doğru bir şekilde değerlendirmesini engelleyebilir (40).

2.3.10. Konvansiyonel Anjiyografi ve Dijital Substraksiyon Anjiyografi

Konvansiyonel periferik anjiyografi (PAG) transfemoral, brakiyal veya aksiller arter kateterizasyonu ile radyokontrast madde enjeksiyonu ile uygulanan bir teknik olup aorta ve ekstremiteler arterlerinin görüntülenmesine olanak tanır (Şekil 2.5). Çoğu güncel anjiyografi laboratuvarı intraarteriyel kontrast madde enjeksiyonu sonrası dijital substraksiyon tekniklerini kullanmaktadır. Dijital Substraksiyon Anjiyografi (DSA) vasküler görüntülemeye doğruluk ve netlik açısından altın standart olarak kabul edilmektedir. DSA'nın zamansal ve mekânsal çözünürlüğü diğer arteriyel görüntüleme yöntemlerine göre daha iyidir ancak bu yöntem hastaları ponksiyon yerinde hematoma ve psödoanevrizma gibi komplikasyonlara ve kontrast sonrası akut böbrek hasarı riskine maruz bırakabilir. Bu nedenlerden dolayı günümüzde çoğunlukla invaziv prosedürlerle sınırlı olarak kullanılmaktadır (40,109).

DSA detaylı anatomik verilerin kaydedilmesini sağlar, tanısal ve girişimsel tedavinin aynı seansta yapılabilmesine olanak tanır. Uzun süredir kullanılan bir yöntem olduğu için yüksek seviyede tecrübe ve doğruluk sunar. Diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla stent içi darlıkların değerlendirilmesinde çok daha hassastır.

DSA'nın invaziv doğası çeşitli komplikasyon risklerini beraberinde getirir. Prosedüre bağlı olarak hematoma, psödoanevrizma, kanama, arteriovenöz fistül; kontrast kaynaklı nefropati, alerjik reaksiyon, hipertiroidizm gibi komplikasyonlar örnek olarak gösterilebilir (109). DSA %0,5 ile %1 oranında komplikasyona yol açabilir ve %0,16 oranında mortalite riski taşır (115). Kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, ileri yaş, diyabet gibi faktörler komplikasyon riskini artırır.



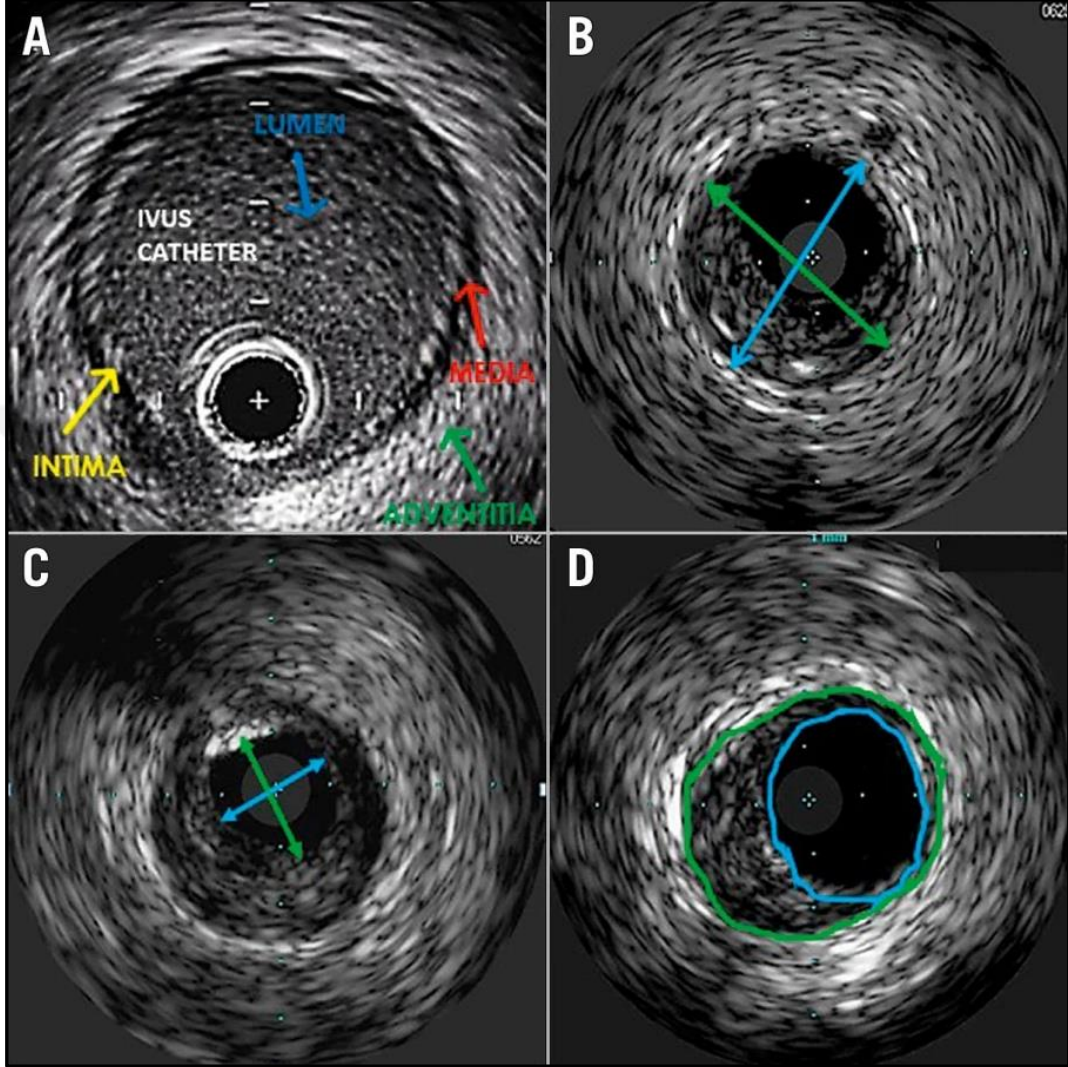
Şekil 2.7. Aorta ve bilateral ana iliak arterlerin anjiyografik görüntüsü (27)

Karbondioksit, düşük viskozitesi ve toksik olmaması nedeniyle vasküler görüntüleme için alternatif bir kontrast ajan olarak kullanılmaktadır. Karbondioksit Anjiyografi, iyotlu kontrast madde kullanılan periferik vasküler girişimlerde, KBH hastalarında kontrast kaynaklı nefropati riskini azaltmaya yardımcı olabilir (116).

2.3.11. İntravasküler Ultrasonografi

İntravasküler ultrasonografi (IVUS), ses dalgaları üreten bir piezoelektrik dönüştürücü sayesinde görüntü oluşturur. Üretilen ses dalgaları kısmen dokudan yansır ve ultrason enerjisini dönüştürücüye geri döndürerek tomografik görüntülere dönüşen bir elektrik akımı oluşturur (117,118). IVUS arter ve ven hastalıkları için yüksek çözünürlüklü görüntüleme sağlar. IVUS'un kullanım alanları arasında damar boyutları ölçümü, plak morfolojisinin belirlenmesi, trombüs, diseksiyon veya kalsiyum şiddetinin tespiti, işlem öncesi ve sonrası planlama, stent optimizasyonu yer almaktadır. Özellikle kompleks aort hastalıklarının yönetiminde doğru ve yanlış lümenleri ayırt etme ve stent yerleştirilmesini yönlendirme konusunda yardımcı olur. Çok sayıda gözlemsel çalışma ve küçük prospektif deneme, konvansiyonel anjiyografi ile karşılaştırıldığında IVUS'un daha doğru görüntüleme detayı sağladığını ve bunun işlem sonuçlarını iyileştirebileceğini göstermiştir. Kontrast madde kullanılmaması, özellikle yaygın damar hastalıklarında diğer görüntüleme biçimleriyle ilişkili belirsizliği ortadan kaldırabilmesi kullanımını yaygınlaştıran nedenlerdir (119,120). IVUS, operatöre

bağlıdır, pahalıdır ve erişimi zor olabilir, bu nedenle kullanımı kısıtlı olabilmektedir (120).



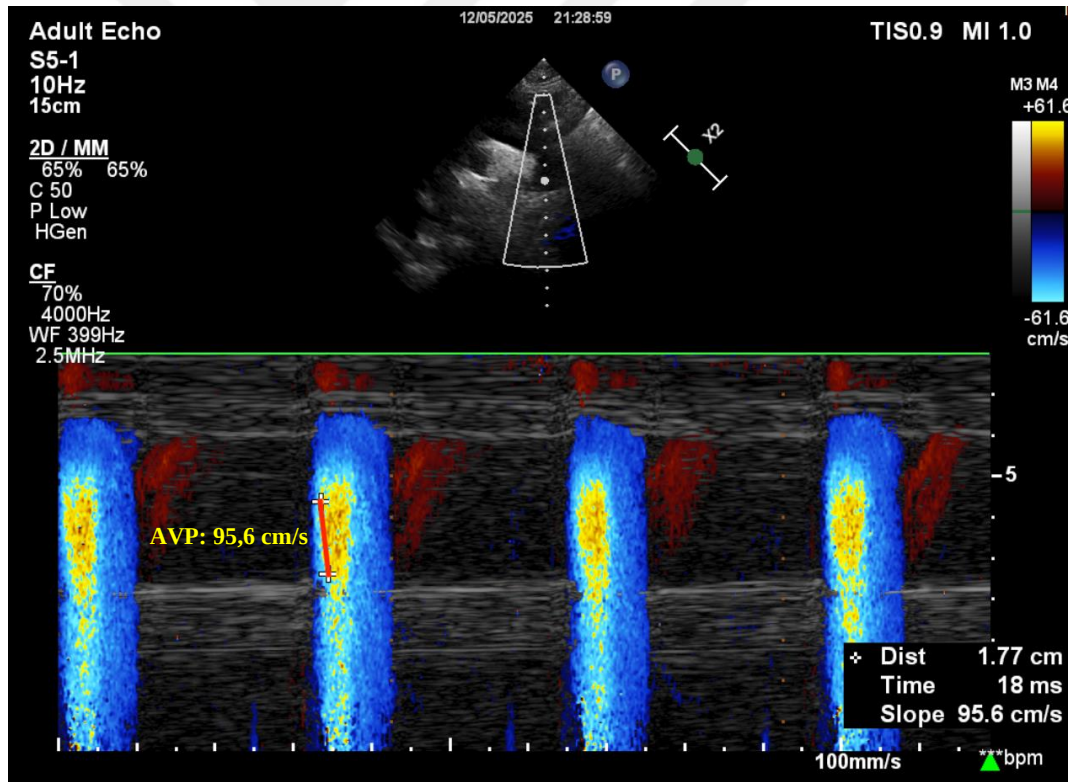
Şekil 2.8. Alt ekstremitelerde IVUS ölçümleri (119). **A)** Arteriyel duvar katmanları, **B)** Maksimum damar çapı, **C)** Minimum damar çapı, **D)** Damar alanı ve plak yükü

2.3.12. Ekokardiyografi-Aortik Akımın İlerleme Hızı

Ultrason yöntemleri, akış ve basınçla ilişkili dalga formları aracılığıyla yapıların ve bu yapıların fonksiyonlarının geçerli ve tekrarlanabilir bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır (8). Ultrasonografi ile aort sertliğinin tespitinde aort gerilimi, aort distansibilitesi, nabız basıncı, augmentasyon indeksi ve nabız dalgası yayılma hızı gibi ekokardiyografik parametrelerin kullanımı önerilmektedir

(121). Aterosklerozun neden olduğu arter duvarının sertleşmesi, arteriyel dirençte artışa yol açar. Böylece distal damarda oluşan direnç arter lümeni içindeki akım yayılım hızında azalmaya neden olur (5,6). Bu prensiple AVP, aortik sertliği göstererek aterosklerozu yansıtan yeni bir parametre olarak değerlendirilmiştir (1,4).

AVP ölçümü hasta sırtüstü pozisyondayken açılan suprasternal pencereden gösterilen inen aortada, ana akış yönüne paralel olarak kursör yerleştirilerek renkli M-mod Doppler kayıtları alınması ile tespit edilir. Yayılma eğrisinin başlangıç ve bitiş noktaları arasındaki mesafenin, ilgili noktalar arasındaki süreye bölünmesiyle AVP hesaplanır. Böylece, AVP arter boyunca akışın yayılma hızını temsil etmektedir (5). Şekil 2.7’de bir ekokardiyografi görüntüsünde inen torasik aortadan alınan AVP ölçümü gösterilmiştir.



Şekil 2.9. Aortik akımın ilerleme hızı

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya Kasım 2022 ile Kasım 2024 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran, PAG veya BTA ile PAH tanısı doğrulanmış (periferik arteriyel sisteminde %50 veya daha fazla lezyonu olan hastalar), dışlama kriterlerine sahip olmayan ve 18 yaş üzeri 101 hasta ve kontrol grubu olarak anamnez ve fizik muayene bulguları ile PAH şüphesi olmayan 101 hasta dahil edildi.

Orta veya ciddi aort kapak hastalığı, kronik kalp yetmezliği, hipertrofik kardiyomiyopati, aktif miyokardit, konjenital kalp hastalığı olan hastalar, tirotoksikoz, hipotiroidi, gebelik ve gebelik sonrası ilk 3 aylık dönemde olan hastalar, evre 4-5 kronik böbrek yetmezliği olan ($GFR < 30 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$) veya akut böbrek yetmezliği nedeniyle diyaliz tedavisi alanlar, büyük damar vaskülitisi tanısı olan hastalar, aktif malignitesi olan hastalar ve kötü ekokardiyografik değerlendirilmeleri tam yapılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından bilimsel ve etik açıdan onaylandı (Karar Tarihi: 09.11.2022, Karar No: KAEK-656) (Ek-1). Çalışmaya alınan her birey çalışma hakkında bilgilendirildi ve Helsinki Deklarasyonu Prensiplerine uygun yazılı onam (rıza) formu okutularak imzalatıldı (Ek-2).

Yaş ve cinsiyet kaydedildi. Hastane veri sisteminden hastaların PAG, BTA görüntüleri ve raporları incelendi. Hemogloblin, kreatinin, GFR, LDL, HbA1c değerleri kaydedildi. Hastalar diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, sigara kullanımı yönünden sorgulandı. Hastaların 4 ekstremitte kan basınçları ölçülerek ABKİ değerleri hesaplandı. Ekokardiyografileri yapıldı ve tüm veriler kaydedildi.

3.2. Yöntem

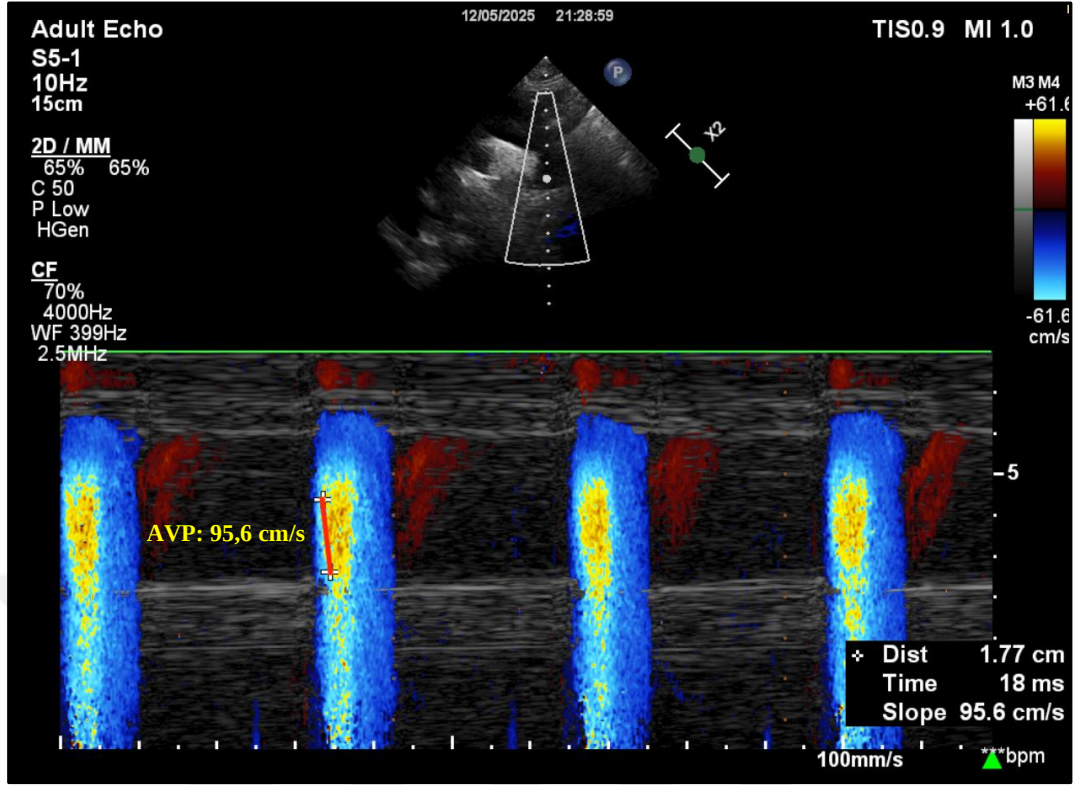
3.2.1. Ayak Bileği-Kol İndeksi Ölçümü

ABKİ'nin belirlenmesi için 5 dakikalık bir dinlenmeden sonra bilateral brakiyal, ön tibial ve posterior tibial arterlerin sistolik kan basınçları, şişirilebilir manşona sahip cıva manometresi kullanılarak ölçüldü. Maksimum ayak bileği arter basınçları, brakiyal arterin maksimum basınçlarına bölünerek ABKİ hesaplandı. ABKİ ölçümü, PAH yönetimine yönelik Transatlantik Toplumlar Arası Konsensüs (TASC II) kılavuzlarına uygun olarak gerçekleştirildi.

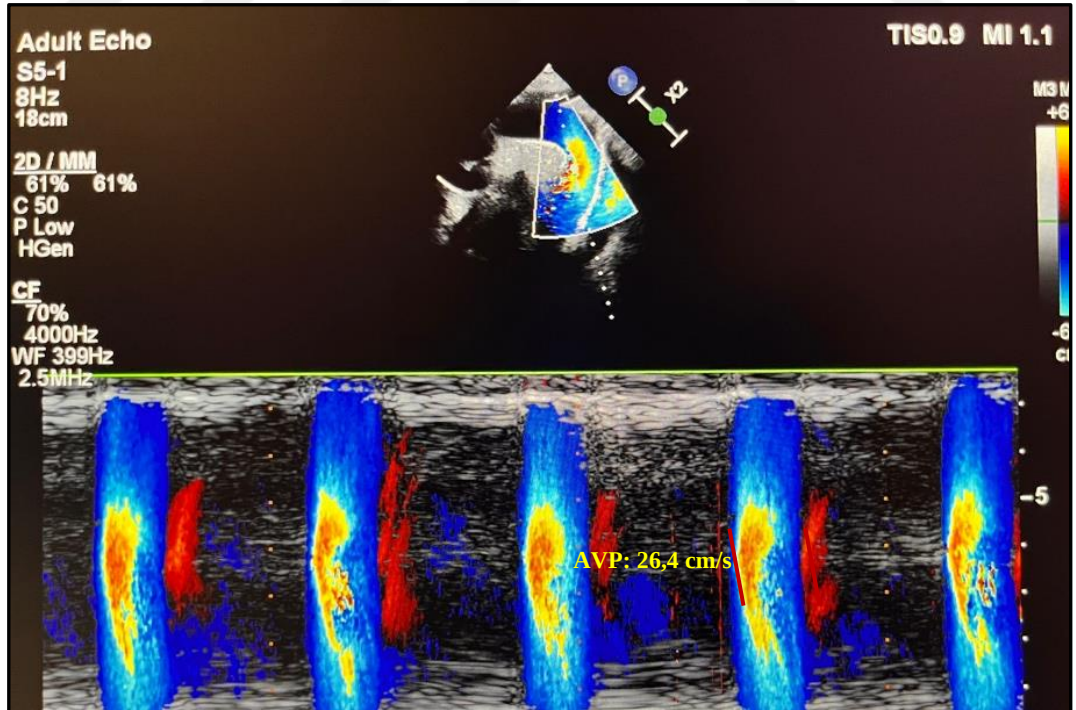
3.2.2. Ekokardiyografi İncelemesi

Ekokardiyografik inceleme, Akdeniz Üniversitesi Kardiyoloji Bölümü Ekokardiyografi Laboratuvarında, Philips Affiniti 70C ekokardiyografi cihazı ve 3,5 MHz faz ayırıcı harmonik özelliği olan prob ile gerçekleştirildi. Hastalar istirahat halinde ve sol lateral dekübit pozisyona yatırıldı. Sol ventrikül çapları ve duvar kalınlıkları, sol atriyum çapı, parasternal uzun aks görünümünden belirlenmiş standartlara uygun olarak ölçüldü (122). Pulsed-wave doppler örnekleme hacmi, mitral kapak yaprakçıkları uçları arasına yerleştirildi ve maksimum dolum hızlarının ölçülmesi sağlandı. Erken diyastolik akım (E), atriyal kontraksiyon sinyali (A) ölçüldü. Kapak darlıkları ve yetmezlikleri değerlendirilerek not edildi.

Rutin ekokardiyografik incelemeden sonra hasta sırt üstü pozisyona çevrilerek suprasternal pencereden, inen aortada ana akış yönüne paralel olarak kursör yerleştirilerek renkli M-mod Doppler kayıtları elde edildi. Renkli Doppler Nyquist limiti 30-50 cm/s olarak ayarlandı ve M-moduna geçilerek, 200 mm/s'lik bir kayıt tarama hızıyla alev şeklinde bir uzaysal-zamansal hız haritası görüntülendi. Alev eğimi belirsiz olduğunda, izohız eğiminin net bir şekilde belirlenebilmesi için aliasing hızını değiştirmek üzere taban kaydırması kullanıldı. AVP, yayılma eğiminin başlangıç ve bitiş noktaları arasındaki mesafenin, bu noktalara karşılık gelen zaman aralığına bölünmesiyle hesaplandı. En az üç ölçümün ortalaması AVP değeri olarak kaydedildi (Şekil 3.1 ve Şekil 3.2).



Şekil 3.1. Kontrol grubundan AVP ölçüm örneği



Şekil 3.2. PAH grubundan AVP ölçüm örneği

Obezite, kısıtlı boyun hareketleri, toraks cerrahisi öyküsü, ağır amfizem ve uzun boy gibi durumlar AVP değerlendirmesini zorlaştırabilmektedir. Bu nedenle, görüntüleme yapılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

AVP ölçümleri için, gözlemci içinde ve gözlemciler arasında değişkenlik %10'un altında, ABKİ ölçümleri için ise %5'in altında olup, bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (123).

3.3. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, minimum, maksimum değerleri ile sunulmuştur. Kategorik verilerin analizinde beklenen değerin 5'ten küçük olduğu hücre yüzdesi %20'den büyükse Fisher's Exact Test (Fisher'in Kesin Testi), küçük ise Pearson Chi-Square (Pearson Ki-Kare) Testi kullanılmıştır. Normallik varsayımı Kolmogorov Smirnov Testi ile kontrol edilmiştir. İki grubun sayısal verileri arasındaki farkın analizinde veriler normal dağılıma uyduğu durumda Independent Samples t test (Bağımsız İki Örneklem t Testi), uymadığı durumda Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Sayısal veriler arasındaki ilişkiler normal dağılıma uymadığı için parametrik olmayan Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir.

Analizler SPSS 23.0 programı ile yapıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Kasım 2022 ile Kasım 2024 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'nde değerlendirilen toplam 202 hasta dahil edildi. Bunların %50'si PAH hastası, %50'si ise kontrol grubunda yer aldı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların %28,2'i kadın, %71,8'i erkekti. PAH grubunun %20,8'i kadın, %79,2'si erkekti. Kontrol grubundaki hastaların ise %35,6'sı kadın, %64,4'ü erkekti. PAH grubunda erkek cinsiyet anlamlı derecede daha sık görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması PAH ve kontrol grubunda benzer saptandı ($p=0,071>0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Yaşın gruba göre karşılaştırılması

	PAH (n=101)			Kontrol (n=101)			p
	Ortalama $\pm$ SS	Min	Maks	Ortalama $\pm$ SS	Min	Maks	
Yaş	64,06 $\pm$ 10	38	86	63,54 $\pm$ 10	37	84	0,071

SS: Standart sapma

PAH grubunda yer alan hastaların 67'sinde (%66,3) DM vardı. Kontrol grubundaki hastaların 42'sinde (%41,6) DM vardı. PAH grubunda yer alan hastaların 92 tanesinde (%91,1), kontrol grubundaki hastaların ise 99 tanesinde (%98) HPL vardı. Konvansiyonel anjiyografi veya tomografik anjiyografi ile tanımlanmış KAH, PAH grubunda 70 kişide (%69,3) vardı, 21 kişide (%20,8) yoktu. Hastaların 10'unda (%9,9) ise KAH için görüntüleme yapılmamıştı. Kontrol grubundaki hastaların ise 43 tanesinde (%42,6) KAH vardı, 18 tanesinde (%17,8) yoktu ve 40'ında (%39,6) KAH için görüntüleme yapılmamıştı (Tablo 4.2). PAH ve kontrol grubu arasında DM, HPL ve KAH bulunma oranları arasında istatistiksel olarak fark görüldü (DM ve KAH için $p<0,0001$; HPL için $p=0,03<0,05$). PAH ve kontrol grubunun her ikisinde de 66'şar hastada (%65,3) HT tanısı vardı.

Tablo 4.2. Hastaların cinsiyet dağılımları ve komorbiditelerinin PAH ve kontrol grubuna göre oranları

		PAH n (%)	Kontrol n (%)	Toplam n (%)	p
Cinsiyet	Kadın	21 (20,8)	36 (35,6)	57 (28,2)	0,019
	Erkek	80 (79,2)	65 (64,4)	145 (71,8)	
DM	Var	67 (66,3)	42 (41,6)	109 (54)	<0,0001
	Yok	34 (33,7)	59 (58,4)	93 (46)	
HT	Var	66 (65,3)	66 (65,3)	132 (65,3)	0,99
	Yok	35 (34,7)	35 (34,7)	70 (34,7)	
HPL	Var	92 (91,1)	99 (98)	191 (94,6)	0,03
	Yok	9 (8,9)	2 (2)	11 (5,4)	
KAH	Var	70 (69,3)	43 (42,6)	113 (55,9)	<0,0001
	Yok	21 (20,8)	18 (17,8)	39 (19,3)	
	Bilinmiyor	10 (9,9)	40 (39,6)	50 (24,8)	
Sigara	İçiyor	52 (51,5)	33 (32,7)	85 (42,1)	0,02
	Bırakmış	24 (23,8)	29 (28,7)	53 (26,2)	
	İçmemiş	25 (24,8)	39 (38,6)	64 (31,7)	

DM: Diyabetes Mellitus, **HPL:** Hiperlipidemi, **HT:** Hipertansiyon, **KAH:** Koroner Arter Hastalığı

PAH grubunun %24,8'i hiç sigara kullanmamış, %51,5'i aktif sigara içicisi ve %23,8'i sigarayı bırakmıştı. Kontrol grubunda ise hastaların %38,6'sı sigara kullanmamış, %32,7'si aktif kullanıyor ve %28,7'i sigarayı bırakmıştı. Bu verilerle PAH ve kontrol grubunda olan hastalarda sigara kullanma durumları oranları arasında istatistiksel olarak fark vardı ($p=0,02<0,05$) (Tablo 4.2). Ayrıca yıllık kullanılan sigara miktarı bakımından iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark görüldü ($p<0,0001$). PAH grubundaki hastaların, kontrol grubundakinden daha fazla miktarda sigara kullandığı görüldü.

DM tanısı olan hastaların antidiyabetik tedavileri incelendi (Tablo 4.3). PAH grubundaki DM tanısı olan 67 hastanın 21 tanesi (%31,3) oral antidiyabetik tedavi (OAD), 46 tanesi (%68,6) insülin tedavisi almaktaydı. Kontrol grubundaki DM tanısı olan hastaların ise 34 tanesi (%80,9) OAD, 8'i (%19) insülin ile takip ediliyordu.

Çalışma grupları arasında laboratuvar değerleri de istatistiksel olarak karşılaştırıldı (Tablo 4.3). HbA1c, kreatinin ve GFR bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak fark görüldü. GFR düzeyi PAH grubunda daha düşükken, HbA1c ve kreatinin değerleri PAH grubunda daha yüksek saptandı. LDL düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak fark görülmedi ($p=0,098$). PAH grubunda LDL düzeyi minimum 10 mg/dl, maksimum 259 mg/dl iken kontrol grubunda minimum 43mg/dl ve maksimum 218 mg/dl ölçülmüştür.

Tablo 4.3. Gruplar arası laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Ortalama $\pm$ SS		p
	PAH (n=101)	Kontrol (n=101)	
HbA1c (%)	7,72 $\pm$ 2,29	6,15 $\pm$ 1,17	<0,0001 ²
LDL (mg/dl)	101,33 $\pm$ 43,73	107,78 $\pm$ 36,48	0,098 ²
Kreatinin (mg/dl)	0,95 $\pm$ 0,25	0,85 $\pm$ 0,17	0,001
GFR (ml/dk/1,73 m²)	82,3 $\pm$ 18,75	91,97 $\pm$ 15,62	<0,0001

1: Bağımsız iki örneklem t test, 2: Mann Whitney U test kullanılmıştır. SS: Standart Sapma

Hastaların transtorasik ekokardiyografileri aynı kardiyoloji uzmanı tarafından yapıldı. PAH grubunun Ejeksiyon fraksiyonları (EF) ortalama %63 $\pm$ 5, kontrol grubunun ortalaması %64 $\pm$ 3 olarak ölçüldü. EF (%) bakımından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark görüldü ($p<0,05$). PAH grubunun EF ortalaması daha düşüktü. Sol ventrikül duvar kalınlıkları PAH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha kalın ölçüldü. (IVSD için <0,0001 ve PWD için 0,001). E/A oranı da PAH grubunda ortalama 0,82 $\pm$ 0,26 olup kontrol grubundan anlamlı ölçüde düşük ölçüldü ($p=0,001$) (Tablo 4.4).

PAH grubunun ortalama AVP değeri 34,65 $\pm$ 10,67 cm/sn olarak ölçüldü. En düşük AVP: 14,8 cm/sn ölçüldü. Kontrol grubunda ise ortalama AVP 69,5 $\pm$ 14,27 cm/sn ölçüldü. İki grup arasında AVP değerinde istatistiksel olarak fark görüldü ($p<0,0001$). PAH grubunun AVP değeri kontrol grubundan daha düşük saptandı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Transtorasik ekokardiyografi bulguları gruplar arası karşılaştırılması

	Ortalama $\pm$ SS		p
	PAH (n=101)	Kontrol (n=101)	
EF (%)	63 $\pm$ 5	64 $\pm$ 3	0,042
LVDSÇ (cm)	4,78 $\pm$ 0,39	4,72 $\pm$ 0,44	0,23
LVSSÇ (cm)	3,04 $\pm$ 0,37	2,94 $\pm$ 0,34	0,047
IVSDd (cm)	1,03 $\pm$ 0,12	0,96 $\pm$ 0,11	<0,0001
PWDd (cm)	1 $\pm$ 0,1	0,95 $\pm$ 0,09	0,001
Aort Çapı (cm)	2,95 $\pm$ 0,29	2,86 $\pm$ 0,18	0,007
LA Çapı (cm)	3,66 $\pm$ 0,44	3,57 $\pm$ 0,47	0,396
E/A	0,82 $\pm$ 0,26	0,92 $\pm$ 0,26	0,001
AVP (cm/sn)	34,65 $\pm$ 10,67	69,5 $\pm$ 14,27	<0,0001

AVP: Aortik akımın ilerleme hızı, **EF:** Ejeksiyon Fraksiyonu, **IVSDd:** İnterventriküler Septum Diyastol Sonu Çapı, **LA:** Sol Atriyum, **LVDSÇ:** Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı, **LVSSÇ:** Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı, **E/A:** Mitral Kapak Erken/Geç Diyastolik Akım, **PWDd:** Posterior Duvar Diyastol Sonu Çapı, **SS:** Standart Sapma

Cinsiyet ile AVP ilişkisi incelendiğinde, kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak fark görüldü ($p<0,05$). Kadınlara ait AVP ölçümleri erkeklere ait AVP değerinden yüksek bulundu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Cinsiyete göre AVP değerinin karşılaştırılması

	Kadın (n=57)			Erkek (n=145)			p
	Ortalama $\pm$ SS	Min	Maks	Ortalama $\pm$ SS	Min	Maks	
AVP (cm/sn)	58,17 $\pm$ 22,09	18,2	124	49,68 $\pm$ 20,88	14,8	95	0,022

Mann Whitney U test kullanılmıştır.

Kontrol grup ABKİ ölçümleri ortalaması 1,19 $\pm$ 0,07'ydı. Minimum ABKİ 1,0 ve maksimum ABKİ 1,34 olarak ölçüldü. PAH grubunda ise ortalama ABKİ 0,71 $\pm$ 0,18, minimum değer 0,27 ve maksimum değer 1,2 olarak ölçüldü. ABKİ için gruplar arasında istatistiksel olarak fark görüldü ($p<0,0001$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Gruplar arası AVP ve ABKİ karşılaştırılması

	PAH (n=101)			Kontrol (n=101)			p
	Ortalama $\pm$ SS	Min	Maks	Ortalama $\pm$ SS	Min	Maks	
AVP (cm/sn)	34,65 $\pm$ 10,67	14,8	77,1	69,5 $\pm$ 14,27	30,5	124	<0,0001 ¹
ABKİ	0,71 $\pm$ 0,18	0,27	1,2	1,19 $\pm$ 0,07	1	1,34	<0,0001 ²

1: Bağımsız iki örneklem t test, 2: Mann Whitney U test kullanılmıştır. **ABKİ**: Ayak Bileği-Kol İndeksi, **AVP**: Aortik akımın ilerleme hızı, **SS**: Standart Sapma

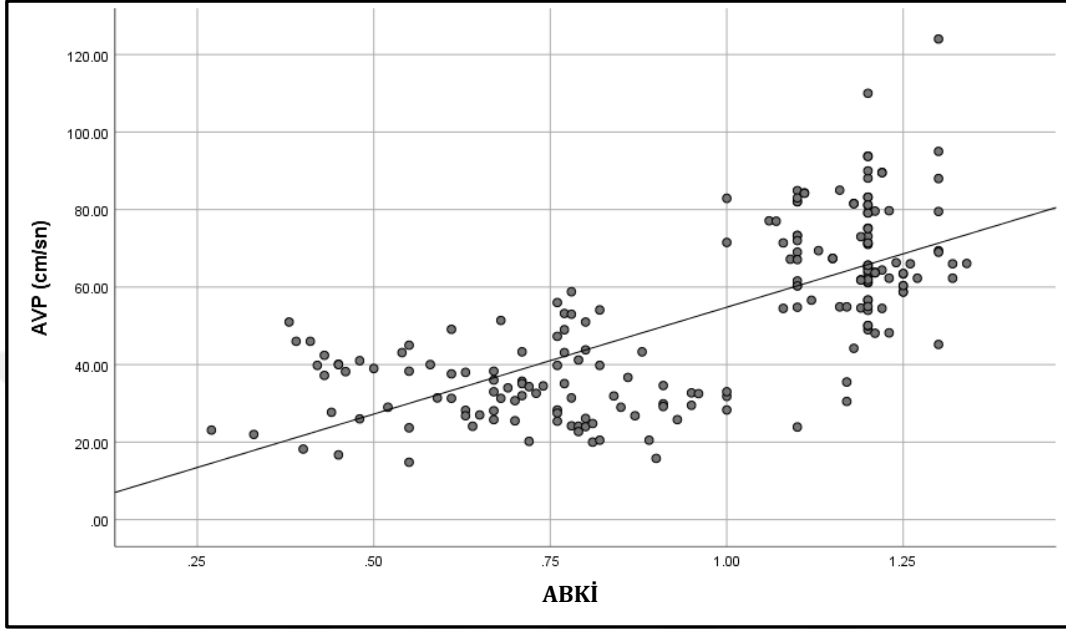
AVP ile ABKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde pozitif bir ilişki görüldü ($r=0,697$, $p<0,0001$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. AVP ve ABKİ arasındaki ilişki

	ABKİ	
AVP (cm/sn)	r	0,697**
	p	<0,0001
	n	198

AVP: Aortik akımın ilerleme hızı, **ABKİ**: Ayak Bileği-Kol İndeksi

Şekil 4.1’de AVP ile ABKİ arasındaki ilişkiyi gösteren serpilme diyagramı verilmiştir. AVP ile ABKİ değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta düzeyde pozitif bir ilişki görülmektedir.



Şekil 4.1. AVP ile ABKİ korelasyon grafiği

AVP ile E/A ve HbA1c arasındaki ilişki incelendiğinde (Tablo 4.8) AVP ile E/A arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf düzeyde pozitif bir ilişki görüldü ($r=0,314$, $p<0,0001$). AVP ile HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf bir ilişki görüldü ($r=-0,402$, $p<0,0001$).

Tablo 4.8. AVP ile E/A ve HbA1c arasındaki ilişki

		E/A	HbA1c (%)
AVP (cm/sn)	r	0,314**	-0,402**
	p	<0,0001	<0,0001
	n	199	199

Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

5. TARTIŞMA

Yapmış olduğumuz bu çalışmada arteriyel sertliğin bir göstergesi olarak değerlendirilen AVP'nin PAH tanısında kullanılabilecek invaziv olamayan, tekrarlanabilir bir tetkik olabileceğini göstermeyi ve PAH tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip, temel bir test olarak kullanılan ABKİ'nin AVP ile korelasyonunu göstermeyi amaçladık.

Bilindiği üzere endotelyal disfonksiyon, ateroskleroz gelişiminin ilk aşaması olarak kabul edilmektedir. Hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, sigara kullanımı, kalp yetmezliği, genetik yatkınlık gibi çeşitli faktörler endotel işlevini bozarak ateroskleroz gelişimine zemin hazırlayabilir (124,125). PAH, aterosklerotik sürecin klinik bir göstergesidir (12,126). PAH tanısını doğrulamak ve hastalığın şiddetini değerlendirmek için kullanılan ABKİ, aynı zamanda yaygın aterosklerozun bir göstergesidir ve düşük ABKİ seviyeleri, koroner ve serebrovasküler hastalık prevalansının artışı ve kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı ile ilişkilendirilmiştir (127).

Aterosklerozun neden olduğu arter duvarının sertleşmesi, arteriyel dirençte artışa yol açarak distal damarda direnç oluşmasına neden olur. Böylece arter lümeni içindeki akım yayılım hızında azalmaya yol açar. (5,6). Bu prensiple AVP, aortik sertliği göstererek ateroskleroza yansıtan yeni bir parametre olarak değerlendirilmiştir (1,4). Arteriyel sertliğin ultrasonografik değerlendirmesi için aortik distensibilite, kompliyans, nabız basıncı artış indeksi ve nabız dalgası yayılma hızı çeşitli metotlar olmakla birlikte bu yöntemlerin günlük klinik pratikte kullanımı zordur (7,128,129). Ancak AVP ölçümü, diğer yöntemlere kıyasla daha kolay uygulanabilir, daha az zaman alır ve günlük klinik uygulamada ek bir maliyet getirmeyen bir yöntemdir (5).

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklardan KAH, karotis arter darlığı, hipertansiyonda uç organ hasarının göstergelerinden biri olan sol ventrikül hipertrofisi gibi arteriyel sertliğin sonuçları olan durumlarda AVP ilişkisini gösteren pek çok çalışma yapılmıştır (5,9,123,130). Güneş ve arkadaşlarının (9) aterosklerozun noninvaziv tanı ve izlemi için AVP kullanımını araştırdıkları çalışmada karotis intima kalınlığı (CIMT), brakial arterin akım aracılı dilatasyonu

(FMD) ve AVP'nin koroner ateroskleroz ile ilişkisi incelenmiştir. AVP'nin koroner ateroskleroz ile ilişkili olduğu ve daha önce aterosklerozun ultrasonografik belirteçleri olarak tanımlanan CIMT ve FMD ile anlamlı bir şekilde korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Güneş ve arkadaşlarının (5) diğer bir çalışmasında ise KAH ve AVP ilişkisi araştırılmış ve AVP değeri KAH hastalarında $28,3 \pm 10,4$ cm/sn, normal koroner arterlere sahip bireylerde ise $57,3 \pm 9,1$ cm/sn olarak saptanmıştır. Başka bir çalışma (20) sonucunda $\leq 60,5$ cm/s'lik bir AVP değerinin, KAH'ı %90,5 duyarlılık ve %92,2 özgüllükle öngördüğü gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada (121) ise AVP'nin koroner yavaş akımı olan hastalarında azaldığını tespit edilmiştir. Aortadaki ateroskleroz şiddetinin, akım yayılım hızında azalma olarak yansımalarının, aterosklerozun farklı vasküler bölgelerde düzensiz dağılımı nedeniyle her zaman koroner aterosklerozu göstermeyebileceği düşünülebilir ancak aortik ateromun yaygın aterosklerozun bir belirtisi olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (131). Çalışmamızda sistemik aterosklerozun bir sonucu olan PAH için AVP $34,65 \pm 10,67$ cm/sn ortalama ile kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ($p < 0,0001$).

Hipertansiyon, aterosklerozu hızlandıran önemli bir kronik hastalıktır ve birçok çalışma hipertansiyonu PAH için önemli bir risk faktörü olarak tanımlamıştır (132). ABKİ'nin DM, HT, yüksek total kolesterol, sigara kullanımı ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile güçlü ilişkisini bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (10,11). Yapılan çalışmalarda düşük ABKİ değeri, yüksek SKB ile ilişkili bulunmuştur (133), yüksek kan basıncı olan hastalarda AVP anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (134) Güneş ve arkadaşlarının çalışmasında (123) izole hipertansiyonda AVP ve ABKİ'nin azaldığı ve AVP'nin ABKİ ile anlamlı korelasyon gösterdiği bulunmuştur ($r=0,279$, $p=0,005$). Ayrıca hem ABKİ hem de AVP hipertansiyonun bağımsız öngördürücüleri olarak değerlendirilmiştir.

Hipertansiyonun uzun dönem hedef organ hasarı göstergelerinden olan sol ventrikül hipertrofisi (LVH) ile arteriyel sertlik parametresi olarak AVP arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma yapan Tosun ve arkadaşları (130) AVP'nin yeni tanı alan HT hastalarında LVH ve proteinüri ile iyi bir korelasyona sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca AVP ile diğer hedef organ hasarı prediktörleri olan CIMT ve ABKİ arasında bir ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da sol ventrikül

duvarları PAH grubunda kontrol grubundan daha kalın ölçülmüştür (IVSDd için $<0,0001$ ve PWDd için $0,001$). HT'nin temel risk faktörlerinden biri olduğu aterosklerozun neden olduğu PAH için AVP'nin daha düşük olması önceki çalışmaları destekler niteliktedir.

PAH tanı ve izleminde temel testlerden olan ABKİ düşük maliyetli, kolay ve yaygın olarak kullanılan bir araçtır. İstirahat ABKİ'sinin PAH tanısı için duyarlılığı %68–84 ve özgüllüğü %84–99'dur (92). Çalışmamızda da PAH grubunda ortalama ABKİ $0,71 \pm 0,18$ olarak hesaplanmış ve kontrol grubundan istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlı farklı bulunmuştur ($p < 0,0001$). Ayrıca AVP ile ABKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta düzeyde pozitif bir ilişki saptanmıştır ($r = 0,697$, $p < 0,0001$). Günlük pratikte amputasyon nedeniyle uzuv kaybı olan hastalar, özellikle diyabetik yara nedeniyle bir veya daha fazla ekstremitede kan basıncının doğru ölçülmeyeceği hastalar gibi ABKİ'nin kullanımının kısıtlandığı durumlarda AVP, ABKİ'ye alternatif bir test olarak kullanılabilir.

Diyabet, şiddetli böbrek yetmezliği, ileri yaş gibi durumlarda görülen ve arteriyel sertliğin neden olduğu nonkompresibl arterler olması durumunda PAH tanısı doğrulansa bile ABKİ yanlış yüksek çıkabilir (96). ABKİ $>1,40$ olarak ölçüldüğü bu durumlarda PAH tanısını noninvaziv olarak değerlendirebilecek bir test olarak AVP kullanılması düşünülebilir. Çalışmamızda ABKİ ölçümleri PAH grubunda minimum $0,27$ ve maksimum $1,2$ olarak ölçülmüştür. Bu nedenle $>1,40$ ABKİ değeri için bir istatistiksel analiz yapılması mümkün değildir ancak bununla ilgili yeni çalışmalar yapılabilir.

Aterosklerozun en iyi bilinen risk faktörlerinden diyabetin süresi ve şiddeti PAH'ın görülme sıklığı ve yaygınlığı ile ilişkilidir (54). Diğer yandan PAH riski diyabetin süresi, insülin kullanımı, diyabetin ciddiyeti ile orantılıdır. Çalışmamız hasta grubunda diyabet tanısı olan kişi sayısı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde fazla ve HbA1c düzeyi de hasta grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,0001$). HbA1c'deki %1'lik artış PAH riskini %26 artırdığına dair veriler mevcuttur (56). Bu verileri destekler nitelikte çalışma sonuçlarımızda HbA1c arttıkça AVP değerinin daha düşük ölçüldüğü görülmüştür ($r = -0,402$, $p < 0,0001$). Bu sonuçlar diyabetin sebep olduğu aterosklerozun erken evrelerinde bile AVP ile saptanabileceğini düşündürmektedir.

Bilindiği üzere kadınlarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar ve kardiyovasküler ölüm oranları erkeklere kıyasla yaklaşık 10 yıl gecikmeli olarak gözlenmekte olup, bu risk menopoz sonrası artmaktadır. Bu durumun en yaygın açıklaması, dolaşımdaki östrojenin kardiyoprotektif rolüdür (135). Çalışmamıza alınan kadın hastalarda AVP değeri erkek hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,022<0,05$).

Çalışmaya alınan PAH ve kontrol grubu arasında DM, HPL ve KAH bulunma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür (DM ve KAH için $p<0,0001$; HPL için $p=0,03<0,05$). Veriler PAH hastaları için risk faktörlerini destekler nitelikte görülmüştür. Ancak LDL düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak fark görülmemiştir ($p=0,098$). Bu durum HPL ile takipli hastalarda statin kullanımı ile ilişkilendirilmiştir.

AVP kardiyojoloji uzmanlarının günlük pratiğinde kolay ulaşılabileceği pratik, tekrarlanabilir, noninvaziv bir testtir ve sistemik aterosklerozun bir göstergesi olarak değerlendirilen PAH için subklinik dönemde bile tanıyı desteklemede kullanılabilir. Kardiyovasküler muayenesi yapılan hastaların risk tahminini iyileştirmek ve yüksek riskli bireyleri ek tetkikler için daha iyi seçmek için kullanılabilir. Aterosklerozun birincil önlenmesi için hasta seçiminde, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların erken tanısında kullanılabilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları değerlendirildiğinde sınırlı ekokardiyografik görüntü kalitesi, AVP ölçümünü ve yöntemin tekrarlanabilirliğini zorlaştırabilir. Aort anatomisi ve hemodinamik yüklenme koşulları, ölçümler üzerinde etkili olabilir. Düşük EF, ciddi aort kapak hastalıkları AVP için yanlış ölçümlere neden olabilir. Çalışma popülasyonunun küçük olması, istatistiksel sonuçlarda yanlılığa yol açmış olabilir. Bu yöntemin tarama aracı olarak uygulanabilirliğini doğrulamak için geniş çaplı popülasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda PAH tanısı doğrulanmış bir grup hasta ve PAH açısından sağlıklı kontrol grubu hastalarında ABKİ ve ekokardiyografi ile AVP bakılmış ve AVP'nin PAH tanısı olan hastalarda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0,0001$).

AVP'nin, PAH tanısında klasik bir test olarak kullanılan ABKİ ile korele olduğu ($r=0,697$, $p<0,0001$) ve böylece ABKİ'yi destekleyici veya özellikle ABKİ için kısıtlayıcı durumlarda alternatif bir test olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

Çalışmamız tek merkezli, kesitsel bir çalışmadır. Belirttiğimiz tüm kısıtlılıkların aşılabilmesi ve daha net sonuçlar elde edilebilmesi için daha büyük bir hasta grubuyla çok merkezli çalışmalar yapılması gerekmektedir.

7. ÖZET

Periferik Arter Hastalığının Aortik Akımın İlerleme Hızı ve Ayak Bileği Kol İndeksi ile İlişkisi

Amaç: PAH, genellikle alt ekstremitelerdeki arterlerin ilerleyici daralmasından kaynaklanır ve sistemik aterosklerozun bir göstergesidir. PAH etyopatogenezi temelde ateroskleroz ve komplikasyonlarından kaynaklanmaktadır. Arteriyel sertlik, ateroskleroz sürecinde doğrudan rol almaktadır. Hipertansyon, diyabet, hiperlipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri arterlerin yapısını, işlevini ve sertliğini değiştirebilmektedir. Ateroskleroz, torasik aorta gibi büyük damarlarda da gelişen yaygın bir hastalıktır ve arter duvarının kalınlaşması ve sertleşmesine yol açar. Sonuç olarak arteriyel dirençte ve böylece arter lümeni içindeki akım yayılım hızında azalmaya neden olur. Aortik akımın ilerleme hızı (AVP), aortik sertliği göstererek ateroskleroza yansıtan yeni bir parametre olarak değerlendirilmiştir.

PAH tanısında kullanımı alışkanlık haline getirilmiş olan ayak bileği-kol indeksi (ABKİ) poliklinik ortamında kolayca uygulanabilen basit bir noninvaziv prosedürdür. Bu çalışmada anjiyografik olarak PAH tanısı almış hastalar ile PAH tanısı olmayan kontrol grubu hastalarında ABKİ ve AVP'nin PAH'ın noninvaziv tanısına katkısını göstermek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Kasım 2022 ile Kasım 2024 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran, konvansiyonel periferik anjiyografi (PAG) veya bilgisayarlı tomografik anjiyografi (BTA) ile PAH tanısı doğrulanan (periferik arteriyel sisteminde %50 veya daha fazla lezyonu olan hastalar), 101 hasta ve kontrol grubu olarak anamnez ve fizik muayene bulguları ile PAH şüphesi olmayan 101 hasta dahil edildi.

Hastaların brakiyal, ön tibial ve posterior tibial arterlerin sistolik kan basınçları, şişirilebilir manşona sahip cıva manometresi kullanılarak ölçüldü. Maksimum ayak bileği arter basınçları, brakiyal arterin maksimum basınçlarına bölünerek ABKİ hesaplandı.

Ekokardiyografik inceleme, Akdeniz Üniversitesi Kardiyoloji Bölümü Ekokardiyografi Laboratuvarında, Philips Affiniti 70C ekokardiyografi cihazı ve 3,5 MHz faz ayırıcı harmonik özelliği olan prob ile gerçekleştirildi. Hastaların rutin ekokardiyografik ölçümleri yapıldıktan sonra suprasternal pencereden, inen aortada ana akış yönüne paralel olarak kursör yerleştirilerek renkli M-mod Doppler kayıtları ile elde edildi. Renkli Doppler Nyquist limiti 30-50 cm/s olarak ayarlandı ve M-moduna geçilerek, 200 mm/s'lik bir kayıt tarama hızıyla alev şeklinde bir uzaysal-zamansal hız haritası görüntülendi. Alev eğimi belirsiz olduğunda, izohız eğiminin net bir şekilde belirlenebilmesi için aliasing hızını değiştirmek üzere taban kaydırması kullanıldı. AVP, yayılma eğiminin başlangıç ve bitiş noktaları arasındaki mesafenin, bu noktalara karşılık gelen zaman aralığına bölünmesiyle hesaplandı. En az üç ölçümün ortalaması AVP değeri olarak kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan tüm hastaların %28,2'si kadın, %71,8'i erkekti. Her iki grubun yaş ortalaması benzer saptandı. PAH grubunda erkek cinsiyet, DM, HPL ve KAH bulunma oranları anlamlı derecede daha sık görüldü (DM ve KAH için $p<0,001$; cinsiyet için $p=0,019<0,05$). Yine PAH ve kontrol grubunda olan hastalarda sigara kullanma oranları arasında istatistiksel olarak fark vardı ($p=0,02<0,05$). PAH ve kontrol grubu arasında LDL düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak fark görülmedi ($p=0,098>0,05$).

Ekokardiyografik incelemede sol ventrikül duvar kalınlıkları PAH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha kalın ölçüldü. (IVSd için $<0,0001$ ve PWDd için $0,001$). E/A oranı da PAH grubunda ortalama $0,82\pm0,26$ olup kontrol grubundan anlamlı ölçüde düşük ölçüldü ($p=0,001$).

PAH grubunun ortalama AVP değeri $34,65\pm10,67$ cm/sn, en düşük AVP: $14,8$ cm/sn ölçüldü. Kontrol grubunda ise ortalama AVP $69,5\pm14,27$ cm/sn ölçüldü. PAH grubunun AVP değeri kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha düşük saptandı ($p<0,0001$).

Kontrol grup ABKİ ölçümleri ortalaması $1,19\pm0,07$ idi. Minimum ABKİ $1,0$ ve maksimum ABKİ $1,34$ olarak ölçüldü. PAH grubunda ise ortalama ABKİ $0,71\pm0,18$, minimum değer $0,27$ ve maksimum değer $1,2$ olarak ölçüldü. ABKİ için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0,0001$).

AVP ile ABKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde pozitif bir ilişki görüldü ($r=0,697$, $p<0,0001$).

AVP ile E/A ve HbA1c arasındaki ilişki incelendiğinde AVP ile E/A arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf düzeyde pozitif bir ilişki görüldü ($r=0,314$, $p<0,0001$). AVP ile HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf bir ilişki görüldü ($r=-0,402$, $p<0,0001$).

Cinsiyet ile AVP ilişkisi incelendiğinde, kadınlara ait AVP ölçümleri erkeklere ait AVP değerinden yüksek bulundu ($p=0,022<0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda PAH tanısı doğrulanmış bir grup hasta ve PAH açısından sağlıklı kontrol grubu hastalarında ABKİ ve ekokardiyografi ile AVP bakılmış ve AVP'nin PAH tanısı olan hastalarda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0,0001$).

AVP'nin, PAH tanısında klasik bir test olarak kullanılan ABKİ ile korele olduğu ($r=0,697$, $p<0,0001$) ve böylece ABKİ'yi destekleyici veya özellikle ABKİ için kısıtlayıcı durumlarda alternatif bir test olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, Perifer Arter Hastalığı, Arteriyel Sertlik, Aortik Akımın İlerleme Hızı

8. ABSTRACT

Relationship Between Aortic Flow Propagation Velocity and Ankle-Brachial Index in Peripheral Artery Disease

Objective: Peripheral artery disease (PAD) is primarily caused by the progressive narrowing of the arteries in the lower extremities and serves as an indicator of systemic atherosclerosis. The etiopathogenesis of PAD is fundamentally linked to atherosclerosis and its complications. Arterial stiffness plays a direct role in the progression of atherosclerosis. Cardiovascular risk factors such as hypertension, diabetes and hyperlipidemia can alter the structure, function and stiffness of the arteries. Atherosclerosis is a widespread disease that also affects large vessels, including the thoracic aorta, leading to thickening and stiffening of the arterial wall. Consequently, this results in increased arterial resistance and a subsequent decrease in flow propagation velocity within the arterial lumen.

Aortic flow propagation velocity (AVP) has been evaluated as a novel parameter reflecting aortic stiffness and, consequently, atherosclerosis. The ankle-brachial index (ABI) is a well-established, simple and noninvasive procedure frequently used in clinical practice for the diagnosis of PAD. The aim of this study was to demonstrate the contribution of ABI and AVP to the noninvasive diagnosis of PAD in patients with angiographically diagnosed PAD and control group patients without PAD.

Materials and Methods: The study included 101 patients diagnosed with PAD via conventional peripheral angiography (PAG) or computed tomographic angiography (CTA) (defined as having $\geq 50\%$ stenosis in the peripheral arterial system) and 101 control patients without suspected PAD based on medical history and physical examination findings. All participants were recruited from the Cardiology Outpatient Clinic of Akdeniz University Hospital between November 2022 and November 2024. Systolic blood pressures of the brachial, anterior tibial, and posterior tibial arteries were measured using a mercury sphygmomanometer with an inflatable cuff. The ankle-brachial index (ABI) was calculated by dividing the highest ankle arterial pressure by the highest brachial arterial pressure.

Echocardiographic examinations were performed in the Echocardiography Laboratory of the Cardiology Department at Akdeniz University, using a Philips Affiniti 70C echocardiography device equipped with a 3.5 MHz phased-array harmonic probe. Following routine echocardiographic assessments, from the suprasternal window in supine position the diameter of the descending aorta was measured just distal to the subclavian artery and color M-mode Doppler recordings were obtained by adding cursor parallel to the main flow of direction.

The color Doppler Nyquist limit is adapted to 30–50 cm/s and by switching to M-mode, an M-mode spatio-temporal velocity map in the form of a flame is displayed with a recorder sweep rate of 200 mm/s. If the slope of the flame was unclear, baseline shifting was used to change the aliasing velocity until a clear delineation of the isovelocity slope was seen. AVP was then calculated by dividing the distance between the points corresponding to the beginning and end of the propagation slope by the duration between the corresponding time points. AVP thus corresponds to the velocity at which the flow is propagated down the artery. The final AVP value was recorded as the mean of at least three measurements.

Findings: Among the patients included in the study, 28.2% were female, and 71.8% were male. The mean age was similar between the two groups. In the PAD group, the prevalence of male sex, diabetes mellitus (DM), hyperlipidemia (HPL) and coronary artery disease (CAD) was significantly higher ($p < 0.001$ for DM and CAD; $p = 0.019$ for sex). Additionally, a statistically significant difference was observed between the PAD and control groups in terms of smoking prevalence ($p = 0.02$). However, there was no statistically significant difference in LDL levels between the two groups ($p = 0.098$).

Echocardiographic evaluation revealed that left ventricular wall thickness was significantly greater in the PAD group compared to the control group ($p < 0.0001$ for IVSDd and $p = 0.001$ for PWDd). The E/A ratio was also significantly lower in the PAD group (mean: 0.82 ± 0.26) compared to the control group ($p = 0.001$).

The mean AVP value in the PAD group was 34.65 ± 10.67 cm/s, with the lowest AVP recorded at 14.8 cm/s. In contrast, the mean AVP in the control group

was 69.5 ± 14.27 cm/s. The AVP values in the PAD group were significantly lower than those in the control group ($p < 0.0001$).

In the control group, the mean ABI was 1.19 ± 0.07 , with a minimum value of 1.0 and a maximum of 1.34. In the PAD group, the mean ABI was 0.71 ± 0.18 , with a minimum value of 0.27 and a maximum of 1.2. A statistically significant difference was observed in ABI values between the groups ($p < 0.0001$).

A statistically significant moderate positive correlation was found between AVP and ABI ($r = 0.697$, $p < 0.0001$).

When the relationships between AVP, E/A ratio and HbA1c were examined, a statistically significant weak positive correlation was found between AVP and E/A ratio ($r = 0.314$, $p < 0.0001$). Conversely, a statistically significant weak negative correlation was observed between AVP and HbA1c ($r = -0.402$, $p < 0.0001$).

Regarding the relationship between sex and AVP, AVP measurements in females were found to be significantly higher than those in males ($p = 0.022$).

Conclusion: In our study, ABI and aortic flow AVP were measured in a group of patients diagnosed with PAD and in a control group without PAD. It was found that AVP was significantly lower in patients with PAD compared to the control group ($p < 0.0001$).

Furthermore, AVP was shown to be correlated with ABI, a well-established diagnostic test for PAD ($r = 0.697$, $p < 0.0001$). This suggests that AVP could serve as a complementary diagnostic tool to ABI and may be particularly useful as an alternative test in cases where ABI measurement is limited or inconclusive.

Key Words: Atherosclerosis, Peripheral Artery Disease, Arterial Stiffness, Aortic Flow Propagation Velocity

9. KAYNAKLAR

1. Vasudeva Chetty P, Rajasekhar D, Vanajakshamma V, Ranganayakulu KP, Kranthi Chaithanya D. Aortic velocity propagation: A novel echocardiographic method in predicting atherosclerotic coronary artery disease burden. *J Saudi Heart Assoc* 2016; 29(3): 176-84. doi: 10.1016/j.jsha.2016.10.006
2. Moens AL, Goovaerts I, Claeys MJ, Vrints CJ. Flow-Mediated Vasodilation: A Diagnostic Instrument, or an Experimental Tool? *Chest* 2005; 127(6): 2254–63. doi: 10.1378/chest.127.6.2254
3. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24(6): 1468–74. doi: 10.1016/0735-1097(94)90141-4
4. Adel M, ELSheikh A, Sameer S, Haseeb W, ELSheikh E, Kheder L. Arterial stiffness in metabolic syndrome. *J Saudi Heart Assoc* 2016; 28(4): 249-56. doi: 10.1016/j.jsha.2015.12.005
5. Güneş Y, Tuncer M, Yıldırım M, Güntekin U, Gümrükçüoğlu HA, Şahin M. A novel echocardiographic method for the prediction of coronary artery disease. *Med Sci Monit* 2008; 14(9): MT42–6. PMID: 18758427
6. Akdag S, Akyol A, Altug Cakmak H, Gunbatar H, Asker M, Babat N, et al. A Novel Echocardiographic Method for Assessing Arterial Stiffness in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Korean Circ J* 2015; 45(6): 500–9. doi: 10.4070/kcj.2015.45.6.500
7. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, Laufer E. Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J* 1992; 13(8): 1040–5. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060311
8. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. *Circulation* 1980; 62(2): 212–7. doi: 10.1161/01.cir.62.2.212
9. Gunes Y, Tuncer M, Guntekin U, Ceylan Y, Simsek H, Sahin M, et al. The Relation between the Color M-Mode Propagation Velocity of the Descending Aorta and Coronary and Carotid Atherosclerosis and Flow-Mediated Dilatation. *Echocardiography* 2010; 27(3): 300–5. doi: 10.1111/j.1540-8175.2009.01019.x

10. Sethi S, Rivera O, Oliveros R, Chilton R. Aortic stiffness: Pathophysiology, clinical implications, and approach to treatment. *Integr Blood Press Control* 2014; 7(1): 29–34. doi: 10.2147/IBPC.S59535
11. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, et al. Two-dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(10): 1021–9. doi: 10.1016/j.echo.2004.06.019
12. Kennedy M, Solomon C, Manolio TA, Criqui MH, Newman AB, Polak JF, et al. Risk Factors for Declining Ankle-Brachial Index in Men and Women 65 Years or Older: The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2005; 165(16): 1896–902. doi: 10.1001/archinte.165.16.1896
13. Belch JJF, Topol EJ, Agnelli G, Bertrand M, Califf RM, Clement DL, et al. Critical Issues in Peripheral Arterial Disease Detection and Management: A Call to Action. *Arch Intern Med* 2003; 163(8): 884–92. doi: 10.1001/archinte.163.8.884
14. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res* 2016; 118(4): 535–46. doi: 10.1161/circresaha.115.307611
15. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res* 2014; 114(12): 1852–66. <https://doi.org/10.1161/circresaha.114.302721>
16. WHO - Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. 2021 [cited 2025 Jan 15]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
17. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2021; 143(8): E254–743. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950
18. Framingham Heart Study [Internet]. [cited 2024 Dec 22]. Available from: <https://www.framinghamheartstudy.org/>
19. Shen R, Zhao N, Wang J, Guo P, Shen S, Liu D, et al. Association between socioeconomic status and arteriosclerotic cardiovascular disease risk and cause-specific and all-cause mortality: Data from the 2005–2018 National Health and Nutrition Examination Survey. *Front Public Health* 2022; 10: 1017271. doi: 10.3389/fpubh.2022.1017271
20. Sen T, Tufekcioglu O, Ozdemir M, Tuncel A, Uygur B, Golbasi Z, et al. A new echocardiographic parameter of aortic stiffness and atherosclerosis in

- patients with coronary artery disease: Aortic propagation velocity. *J Cardiol* 2013; 62(4): 236–40. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.04.006
21. Zengin H. Ateroskleroz patogenezi. *J Exp Clin Med* 2013; 29(s3): S101–6. doi: 10.5835/jecm.omu.29.s3.002
 22. Adalet Kamil. Klinik Kardiyoloji, Kardiyovasküler Risk Faktörleri ve Primer Koruma. In: Adalet Kamil, Adalet Işık, Atılğan Dursun, Aydoğan Ümran, Bilge Ahmet, editors. *Klinik Kardiyoloji Tanı ve Tedavi*. 1st ed. İstanbul; 2013. p. 331–42.
 23. Steg G, Bhatt DL, Wilson PWF, D'Agostino R, Ohman EM, Röther J, et al; REACH Registry Investigation. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297(11): 1197–206. doi: 10.1001/jama.297.11.1197
 24. Garcia LA. Epidemiology and pathophysiology of lower extremity peripheral arterial disease. *J Endovasc Ther* 2006; 13 Suppl 2(2_suppl): 113-9. doi: 10.1177/15266028060130S204
 25. Netter FH. Frank H. Netter's Atlas of Human Anatomy; Upper Limb. In: Frank H Netter's Atlas of Human Anatomy. 7th ed. Elsevier; 2018. p. 404–17.
 26. Koçak A. Karotis Arter ve Periferik Arter Lezyonlarının Değerlendirilmesinde Renkli Doppler Ultrasonografi, Manyetik Rezonans Anjiyografi, Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi Ve Total Subtraksiyon Anjiyografi Bulgularının Karşılaştırılması. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Uzmanlık Tezi, Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sinan Şahin, İstanbul, 2009.
 27. Creager MA, Libby P, Mann DL, Zipes DP, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine; Peripheral Artery Disease. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Elsevier Saunders 2022; 837–58.
 28. Liu W, Yang C, Chen Z, Lei F, Qin JJ, Liu H, et al. Global death burden and attributable risk factors of peripheral artery disease by age, sex, SDI regions, and countries from 1990 to 2030: Results from the Global Burden of Disease study 2019. *Atherosclerosis* 2022; 347: 17–27. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.03.002
 29. Eid MA, Mehta K, Barnes JA, Wanken Z, Columbo JA, Stone DH, et al. The global burden of peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2023; 77(4): 1119-1126.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2022.12.015
 30. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes FJI, Rahimi K, Fowkes FGR, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease

- in 2015: an updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health* 2019; 7(8): e1020–30. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30255-4
31. Kim MS, Hwang J, Yon DK, Lee SW, Jung SY, Park S, et al; GBD 2019 Peripheral Artery Disease Collaborators. Global burden of peripheral artery disease and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Glob Health* 2023; 11(10): e1553–65. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00355-8
 32. Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, Abbasi-Kangevari M, Abbastabar H, et al; GBD 2019 Peripheral Artery Disease Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396(10258): 1204–22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
 33. Lin J, Chen Y, Jiang N, Li Z, Xu S. Burden of Peripheral Artery Disease and Its Attributable Risk Factors in 204 Countries and Territories From 1990 to 2019. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 868370. doi: 10.3389/fcvm.2022.868370
 34. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovasc Dis Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(25): 2982–3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010
 35. Pu L, Wang L, Zhang R, Zhao T, Jiang Y, Han L. Projected Global Trends in Ischemic Stroke Incidence, Deaths and Disability-Adjusted Life Years From 2020 to 2030. *Stroke* 2023; 54(5): 1330–9. doi: 10.1161/strokeaha.122.040073
 36. Behrendt CA, Thomalla G, Rimmele DL, Petersen EL, Twerenbold R, Debus ES, et al. Editor's Choice – Prevalence of Peripheral Arterial Disease, Abdominal Aortic Aneurysm, and Risk Factors in the Hamburg City Health Study: A Cross Sectional Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023; 65(4): 590–8. doi: 10.1016/j.ejvs.2023.01.002
 37. Hiatt WR, Fowkes FGR, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med* 2017; 376(1): 32–40. doi: 10.1056/NEJMoa1611688
 38. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Supplement 1): S86–104. doi: 10.2337/dc18-S009

39. Cimminiello C. PAD. Epidemiology and pathophysiology. *Thromb Res* 2002; 106(6): V295–301. doi: 10.1016/s0049-3848(01)00400-5
40. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, Boc V, Bossone E, Brodmann M, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J* 2024; 45(36): 3538–700. doi: 10.1093/eurheartj/ehae179
41. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, Guo Y, Adelman MA, Riles T, et al. Association Between Advanced Age and Vascular Disease in Different Arterial Territories: A Population Database of Over 3.6 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(16): 1736–43. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.054
42. McDermott MMG. The magnitude of the problem of peripheral arterial disease: epidemiology and clinical significance. *Cleve Clin J Med* 2006; 73 Suppl 4(Suppl.4): S2-7. doi: 10.3949/ccjm.73.suppl_4.s2
43. Muir RL. Peripheral arterial disease: Pathophysiology, risk factors, diagnosis, treatment, and prevention. *J Vasc Nurs* 2009; 27(2): 26–30. doi: 10.1016/j.jvn.2009.03.001
44. Bartholomew JR, Olin JW. Pathophysiology of peripheral arterial disease and risk factors for its development. *Cleve Clin J Med* 2006; 73 Suppl 4(Suppl.4): 8–14. doi: 10.3949/ccjm.73.suppl_4.s8
45. Donahue RP, Orchard TJ. Diabetes Mellitus and Macrovascular Complications: An epidemiological perspective. *Diabetes Care* 1992; 15(9): 1141–55. doi: 10.2337/diacare.15.9.1141
46. Gornik HL, Aronow HD, Goodney PP, Arya S, Brewster LP, Byrd L, et al. 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS Guideline for the Management of Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2024; 83(24): 2497–604. doi: 10.1161/CIR.0000000000001251
47. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(5): 921–9. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.065
48. Khaira HS, Hanger R, Shearman CP. Quality of life in patients with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11(1): 65–9. doi: 10.1016/s1078-5884(96)80136-5
49. Vogt MT, Cauley JA, Kuller LH, Nevitt MC. Functional status and mobility among elderly women with lower extremity arterial disease: the Study of Osteoporotic Fractures. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42(9): 923–9. doi: 10.1111/j.1532-5415.1994.tb06581.x

50. Clark N; Am Diabetes Ass. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(12): 3333–41. doi: 10.2337/diacare.26.12.3333
51. McDermott MMG, Liu K, Greenland P, Guralnik JM, Criqui MH, Chan C, et al. Functional decline in peripheral arterial disease: associations with the ankle brachial index and leg symptoms. *JAMA* 2004; 292(4): 453–61. doi: 10.1001/jama.292.4.453
52. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG. Lower-extremity amputation in diabetes. The independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers. *Diabetes Care* 1999; 22(7): 1029–35. doi: 10.2337/diacare.22.7.1029
53. Hiatt WR. Preventing atherothrombotic events in peripheral arterial disease: the use of antiplatelet therapy. *J Intern Med* 2002; 251(3): 193–206. doi: 10.1046/j.1365-2796.2002.00947.x
54. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJM. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001; 24(8): 1433–7. doi: 10.2337/diacare.24.8.1433
55. Al-Delaimy WK, Merchant AT, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Effect of type 2 diabetes and its duration on the risk of peripheral arterial disease among men. *Am J Med* 2004; 116(4): 236–40. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.09.038
56. Şatiroglu O, Bostan M, Cicek Y, Cetin M, Bozkurt E. Periferik Arter Hastalığı Yaygınlığıyla Aterosklerotik Risk Faktörleri Arasında İlişki. *Selçuk Üni Tıp Derg* 2011; 27(4): 213-8.
57. Willigendael EM, Teijink JAW, Bartelink ML, Kuiken BW, Boiten J, Moll FL, et al. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2004; 40(6): 1158–65. doi: 10.1016/j.jvs.2004.08.049
58. Farah BQ, Ritti-Dias RM, Cucato GG, Chehuen MDR, Barbosa JPDAS, Zerati AE, et al. Effects of Clustered Comorbid Conditions on Walking Capacity in Patients with Peripheral Artery Disease. *Ann Vasc Surg* 2014; 28(2): 279–83. doi: 10.1016/j.avsg.2013.01.020
59. Seltzer CC. The negative association in women between cigarette smoking and uncomplicated angina pectoris in the Framingham Heart Study data. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(9): 871–6. doi: 10.1016/0895-4356(91)90047-d
60. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in

- healthy young adults. *Circulation* 1993; 88(5): 2149–55. doi: 10.1161/01.cir.88.5.2149
61. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MGM, Hofman A, Hoes AW. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2000; 160(19): 2934–8. doi: 10.1001/archinte.160.19.2934
 62. Quintella Farah B, Silva Rigoni VL, de Almeida Correia M, Wolosker N, Puech-Leao P, Grizzo Cucato G, et al. Influence of smoking on physical function, physical activity, and cardiovascular health parameters in patients with symptomatic peripheral arterial disease: A cross-sectional study. *J Vasc Nurs* 2019;37(2): 106–12. doi: 10.1016/j.jvn.2019.01.003
 63. Duval S, Long KH, Roy SS, Oldenburg NC, Harr K, Fee RM, et al. The Contribution of Tobacco Use to High Health Care Utilization and Medical Costs in Peripheral Artery Disease: A State-Based Cohort Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(14): 1566–74. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1349
 64. Lawes CM, Hoorn S Vander, Rodgers A; Int Soc Hypertens. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371(9623): 1513–8. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60655-8
 65. An W, Li X, Wang X, Zhao L-C, Wu Y-F. Hypertension in Peripheral Arterial Disease. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2010; 41(6): 667–70 PMID: 21170097
 66. Sleight P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation). *J Renin Angiotensin Aldosterone Sys* 2000; 1(1): 18–20. doi: 10.3317/jraas.2000.002
 67. Ontarget Invest; Yusuf S, Phil D, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Health H. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008; 358(15): 1547–59. doi: 10.1056/NEJMoa0801317
 68. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350(15): 1495–504. doi: 10.1056/NEJMoa040583
 69. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyörälä K, Olsson AG, Cook TJ, Musliner TA, et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol* 1998; 81(3): 333–5. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00904-1
 70. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian

- Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20(4): 614–20. doi: 10.2337/diacare.20.4.614
71. Lüders F, Bunzemeier H, Engelbertz C, Malyar NM, Meyborg M, Roeder N, et al. CKD and acute and long-term outcome of patients with peripheral artery disease and critical limb ischemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(2): 216–22. doi: 10.2215/CJN.05600515
 72. Bourrier M, Ferguson TW, Embil JM, Rigatto C, Komenda P, Tangri N. Peripheral Artery Disease: Its Adverse Consequences with and Without CKD. *Am J Kidney Dis* 2020; 75(5): 705–12. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.08.028
 73. Elbadawi A, Elgendy IY, Megaly M, Elzeneini M, Mentias A, Omer M, et al. Temporal trends and outcomes of critical limb ischemia among patients with chronic kidney disease. *Vasc Med (UK)* 2021; 26(2): 155–63. doi: 10.1177/1358863X20951270
 74. Rein P, Saely CH, Silbernagel G, Vonbank A, Mathies R, Drexel H, et al. Systemic inflammation is higher in peripheral artery disease than in stable coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2015; 239(2): 299–303. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.021
 75. Ding N, Yang C, Ballew SH, Kalbaugh CA, McEvoy JW, Salameh M, et al. Fibrosis and Inflammatory Markers and Long-Term Risk of Peripheral Artery Disease the ARIC Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40(9): 2322–31. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314824
 76. Berardi C, Wassel CL, Decker PA, Larson NB, Kirsch PS, Andrade M De, et al. Elevated Levels of Adhesion Proteins Are Associated with Low Ankle-Brachial Index. *Angiology* 2017; 68(4): 322–9. doi: 10.1177/0003319716659178
 77. McDermott MMG, Liu K, Green D, Greenland P, Tian L, Kibbe M, et al. Changes in D-dimer and inflammatory biomarkers before ischemic events in patients with peripheral artery disease: The BRAVO Study. *Vasc Med* 2016; 21(1): 12–20. doi: 10.1177/1358863X15617541
 78. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020; 383(19): 1838–47. doi: 10.1056/NEJMoa2021372
 79. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019; 381(26): 2497–505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388
 80. McDermott MMG, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, et al. Leg Symptoms in Peripheral Arterial Disease: Associated Clinical

- Characteristics and Functional Impairment. *JAMA* 2001; 286(13): 1599–606. doi: 10.1001/jama.286.13.1599
81. Treat-Jacobson D, McDermott MM, Bronas UG, Campia U, Collins TC, Criqui MH, et al. Optimal Exercise Programs for Patients with Peripheral Artery Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139(4): E10–33. doi: 10.1161/CIR.0000000000000623
 82. Mazzolai L, Belch J, Venermo M, Aboyans V, Brodmann M, Bura-Rivière A, et al. Exercise therapy for chronic symptomatic peripheral artery disease: A clinical consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases in collaboration with the European Society of Vascular Medicine and the European Society for Vascular Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2024; 1078-5884(24)00011-X. doi: 10.1016/j.ejvs.2024.01.009
 83. McDermott MM, Ades PA, Dyer A, Guralnik JM, Kibbe M, Criqui MH. Corridor-based functional performance measures correlate better with physical activity during daily life than treadmill measures in persons with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2008; 48(5): 1231-1237.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2008.06.050
 84. Schorr EN, Treat-Jacobson D. Methods of symptom evaluation and their impact on peripheral artery disease (PAD) symptom prevalence: A review. *Vasc Med (UK)* 2013; 18(2): 95–111. doi: 10.1177/1358863X13480001
 85. McDermott MM, Guralnik JM, Ferrucci L, Tian L, Liu K, Liao Y, et al. Asymptomatic peripheral arterial disease is associated with more adverse lower extremity characteristics than intermittent claudication. *Circulation* 2008; 117(19): 2484–91. doi: 10.1161/circulationaha.107.736108
 86. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141(9): E139–596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757
 87. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White J V, Dick F, Fitridge R, et al. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019; 58(1): S1-S109.e33. doi: 10.1016/j.ejvs.2019.05.006
 88. Fereydooni A, Gorecka J, Dardik A. Using the epidemiology of critical limb ischemia to estimate the number of patients amenable to endovascular therapy. *Vasc Med* 2020; 25(1): 78–87. doi: 10.1177/1358863X19878271
 89. Creager MA, Matsushita K, Arya S, Beckman JA, Duval S, Goodney PP, et al. Reducing Nontraumatic Lower-Extremity Amputations by 20% by 2030:

Time to Get to Our Feet: A Policy Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021; 143(17): E875–91. doi: 10.1161/CIR.0000000000000967

90. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. *J Vasc Surg* 1997; 26(3): 517–38. doi: 10.1016/s0741-5214(97)70045-4
91. Charry D, Gouskova N, Meyer ML, Ring K, Nambi V, Heiss G, et al. Arterial stiffness and contralateral differences in blood pressure: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Clin Hypertension (Greenwich)* 2022; 24(7): 878–84. doi: 10.1111/jch.14493
92. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the Ankle-Brachial Index: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 126(24): 2890–909. doi: 10.1161/CIR.0b013e318276fbc
93. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surge (ESVS). *Eur Heart J* 2018; 39(9): 763–816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095
94. Ankle Brachial Index Coll.; Fowkes G, Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, et al. Ankle Brachial Index Combined with Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality: A Meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(2): 197–208. doi: 10.1001/jama.300.2.197
95. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, et al. The Ankle-Brachial Index and Incident Cardiovascular Events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(18): 1506–12. doi: 10.1016/j.jacc.2010.04.060
96. AbuRahma AF, Adams E, AbuRahma J, Mata LA, Dean LS, Caron C, et al. Critical analysis and limitations of resting ankle-brachial index in the diagnosis of symptomatic peripheral arterial disease patients and the role of diabetes mellitus and chronic kidney disease. *J Vasc Surg* 2020; 71(3): 937–45. doi: 10.1016/j.jvs.2019.05.050

97. Stivalet O, Paisant A, Belabbas D, Omarjee L, Le Faucheur A, Landreau P, et al. Exercise testing criteria to diagnose lower extremity peripheral artery disease assessed by computed-tomography angiography. *PLoS One* 2019; 14(6): e0219082. doi: 10.1371/journal.pone.0219082
98. Yamamoto K, Miyata T, Onozuka A, Koyama H, Ohtsu H, Nagawa H. Plantar Flexion as an Alternative to Treadmill Exercise for Evaluating Patients with Intermittent Claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33(3): 325–9. doi: 10.1016/j.ejvs.2006.10.012
99. Watanabe Y, Masaki H, Kojima K, Tanemoto K. Toe-Brachial Index in the Second Toe: Substitutability to Toe-Brachial Index in the Great Toe and Ankle-Brachial Index. *Ann Vasc Dis* 2016; 9(4): 300–6. doi: 10.3400/avd.oa.16-00078
100. Høyer C, Sander mann J, Petersen LJ. The toe-brachial index in the diagnosis of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2013; 58(1): 231–8. doi: 10.1016/j.jvs.2013.03.044
101. Tehan PE, Santos D, Chuter VH. A systematic review of the sensitivity and specificity of the toe-brachial index for detecting peripheral artery disease. *Vasc Med (UK)* 2016; 21(4): 382–9. doi: 10.1177/1358863X16645854
102. Maufus M, Sevestre-Pietri MA, Sessa C, Pignon B, Egelhofer H, Dupas S, et al. Critical limb ischaemia and the response to bone marrow-derived cell therapy according to tcPO₂ measurement. *Vasa* 2017; 46(1): 23-8. doi: 10.1024/0301-1526/a000590
103. Woo Y, Suh YJ, Lee H, Jeong E, Park SC, Yun SS, et al. TcPO₂ Value Can Predict Wound Healing Time in Clinical Practice of CLTI Patients. *Ann Vasc Surg* 2023; 91: 249–56. doi: 10.1016/j.avsg.2022.11.020
104. Yamada T, Ohta T, Ishibashi H, Sugimoto I, Iwata H, Takahashi M, et al. Clinical reliability and utility of skin perfusion pressure measurement in ischemic limbs-Comparison with other noninvasive diagnostic methods. *J Vasc Surg* 2008; 47(2): 318–23. doi: 10.1016/j.jvs.2007.10.045
105. Noori N, Haruno L, Schroeder I, Vrahas M, Little M, Moon C, et al. Preoperative Transcutaneous Oxygen Perfusion Measurements in Predicting Atraumatic Wound Healing After Major Lower Extremity Amputation. *Orthopedics* 2022; 45(3): 174–80. doi: 10.3928/01477447-20220128-05
106. Bus SA, Sacco ICN, Monteiro-Soares M, Raspovic A, Paton J, Rasmussen A, et al. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2024; 40(3): e3651. doi: 10.1002/dmrr.3651

107. Hashimoto T, Ichihashi S, Iwakoshi S, Kichikawa K. Combination of pulse volume recording (PVR) parameters and ankle-brachial index (ABI) improves diagnostic accuracy for peripheral arterial disease compared with ABI alone. *Hypertens Res* 2016; 39(6): 430–4. doi: 10.1038/hr.2016.13
108. Rutherford RB, Lowenstein DH, Klein MF. Combining segmental systolic pressures and plethysmography to diagnose arterial occlusive disease of the legs. *Am J Surg* 1979; 138(2): 211–8. doi: 10.1016/0002-9610(79)90372-6
109. Frank U, Nikol S, Belch J, Boc V, Brodmann M, Carpentier PH, et al. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa* 2019; Suppl 102: 1-79. doi: 10.1024/0301-1526/a000834
110. Sprynger M, Rigo F, Moonen M, Aboyans V, Edvardsen T, de Alcantara ML, et al. Focus on echovascular imaging assessment of arterial disease: complement to the ESC guidelines (PARTIM 1) in collaboration with the Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 19(11): 1195–221. doi: 10.1093/ehjci/jey103
111. Venermo M, Sprynger M, Desormais I, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. Follow-up of patients after revascularisation for peripheral arterial diseases: a consensus document from the European Society of Cardiology Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases and the European Society for Vascular Surgery. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26(18): 1971–84. doi: 10.1177/2047487319846999
112. Menke J, Larsen J. Meta-analysis: Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for assessing steno-occlusions in peripheral arterial disease. *Ann Intern Med* 2010; 153(5): 325–34. doi: 10.7326/0003-4819-153-5-201009070-00007
113. Zhang B, Liang L, Chen W, Liang C, Zhang S. An Updated Study to Determine Association between Gadolinium-Based Contrast Agents and Nephrogenic Systemic Fibrosis. *PLoS One* 2015; 10(6): e0129720. doi: 10.1371/journal.pone.0129720
114. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJW. Diagnostic Performance of Computed Tomography Angiography in Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2009; 301(4): 415–24. doi: 10.1001/jama.301.4.415
115. Norgren L, Hiatt WR, Bell K, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33(1): S1–75. doi: 10.1016/j.ejvs.2006.09.024

116. Lee SR, Ali S, Cardella J, Turner J, Guzman RJ, Dardik A, et al. Carbon dioxide angiography during peripheral vascular interventions is associated with decreased cardiac and renal complications in patients with chronic kidney disease. *J Vasc Surg* 2023; 78(1): 201–8. doi: 10.1016/j.jvs.2023.03.029
117. Garcia-Garcia HM, Gogas BD, Serruys PW, Bruining N. IVUS-based imaging modalities for tissue characterization: Similarities and differences. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011; 27(2): 215–24. doi: 10.1007/s10554-010-9789-7
118. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, et al. American College of Cardiology clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS): A report of the American College of cardiology task force on clinical expert consensus documents developed in collaboration with the European Society of Cardiology endorsed by the society of cardiac angiography and interventions. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(5): 1478–92. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01175-5
119. Secemsky EA, Parikh SA, Kohi M, Lichtenberg M, Meissner M, Varcoe R, et al. Intravascular ultrasound guidance for lower extremity arterial and venous interventions. *EuroIntervention* 2022; 18(7): 598–608. doi: 10.4244/EIJ-D-21-00898
120. Teraa M, Hazenberg CE, Houben IB, Trimarchi S, van Herwaarden JA. Important issues regarding planning and sizing for emergent TEVAR. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2020; 61(6): 708–12. doi: 10.23736/S0021-9509.20.11571-4
121. Simsek H, Sahin M, Gunes Y, Akdağ S, Akıl MA, Akyol A, et al. A novel echocardiographic method as an indicator of endothelial dysfunction in patients with coronary slow flow. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17(5): 689-93. PMID: 23543453
122. Lang RM, Badano LP, Victor MA, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28(1): 1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
123. Güneş A, Güntekin Ü, Yildiz S, Kaya BC, Deveci E, Kaya Z, et al. Association of aortic flow propagation velocity with ankle-brachial blood pressure index in patients with hypertension: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012; 12(7): 568–73. doi: 10.5152/akd.2012.186

124. Cagnina A, Chabot O, Davin L, Lempereur M, Maréchal P, Oury C, et al. Atherosclerosis, An Inflammatory Disease. *Rev Med Liege* 1999; 77(5–6): 302–9. PMID: 35657187
125. Adams MR, Celermajer DS. Detection of presymptomatic atherosclerosis: a current perspective. *Clin Sci* 1999; 97(5): 615–24. PMID: 10545314
126. Hiatt WR. Medical Treatment of Peripheral Arterial Disease and Claudication. *N Engl J Med* 2001; 344(21): 1608–21. doi: 10.1056/NEJM200105243442108
127. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 1993; 88(3): 837–45. doi: 10.1161/01.cir.88.3.837
128. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography’s guidelines and standards committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(12): 1440–63. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005
129. Nichols WW. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens* 2005; 18(1 Pt 2): 3–10. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.10.009
130. Tosun V, Güntekin Ü, Şimşek H, Kandemir YB. Aortic-flow propagation velocity is associated with proteinuria and left ventricular hypertrophy in newly diagnosed hypertensive patients. *Echocardiography* 2019; 36(2): 328–35. doi: 10.1111/echo.14239
131. Thenappan T, Raza JA, Movahed A. Aortic Atheromas: Current Concepts and Controversies—A Review of the Literature. *Echocardiography* 2008; 25(2): 198–207. doi: 10.1111/j.1540-8175.2007.00568.x
132. O’Donnell CJ, Ridker PM, Glynn RJ, Berger K, Ajani U, Manson JE, et al. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. *Circulation* 1997; 95(5): 1132–7. doi: 10.1161/01.cir.95.5.1132
133. Luo YY, Li J, Xin Y, Zheng LQ, Yu JM, Hu DY. Risk factors of peripheral arterial disease and relationship between low ankle brachial index and mortality from all-cause and cardiovascular disease in Chinese patients with hypertension. *J Hum Hypertens* 2007; 21(6): 461–6. doi: 10.1038/sj.jhh.1002177

134. Guntekin U, Gunes Y, Gunes A, Ceylan Y, Gumrukcuoglu HA, Yucel Y, et al. Noninvasive Assessment of Atherosclerosis in Patients with Isolated Hypertension. *Echocardiography* 2010; 27(2): 155–60. doi: 10.1111/j.1540-8175.2009.00987.x
135. Creager MA, Libby P, Mann DL, Zipes DP, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine; Cardiovascular Disease in Women. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine; Peripheral Artery Disease In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Elsevier Saunders 2022; 1710–22.



10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

*“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu
kapsamında ilgili belge açık erişime
kapatılmıştır”*

Ek 2. Aydınlatılmış Onam Formu



AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Katılımcı / Gönüllünün Protokol Numarası:

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

a. Araştırmanın Adı:

Periferik arter hastalığının aortik akımın ilerleme hızı ve ayak bileği kol indeksi ile ilişkisi

b. Araştırmanın İçeriği:

Kardiyoloji AD kliniğinde ve polikliniğinde değerlendirilen anjiyografik olarak periferik arter hastalığı tanısı almış hastalar ile anamnez ve fizik muayene bulguları ile periferik arter hastalığı şüphesi olmayan kontrol grubu hastalarda ayak bileği kol indeksi ve aortik yayılım hızı bakılarak bu parametrelerin periferik arter hastalığının noninvaziv tanısına katkısını göstermek amaçlanmaktadır. Hastalar klinik takipte fizik muayene ve Transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirilecektir.

c. Araştırmanın Amacı:

Bu çalışmada anjiyografik olarak periferik arter hastalığı tanısı almış hastalar ile anamnez ve fizik muayene bulguları ile periferik arter hastalığı şüphesi olmayan kontrol grubu hastalarda ayak bileği kol indeksi ve aortik yayılım hızı bakılarak bu parametrelerin periferik arter hastalığının noninvaziv tanısına katkısını göstermek amaçlanmaktadır.

d. Araştırmanın Nedeni:

() Bilimsel araştırma

(x) Tez çalışması

e. Araştırmanın Öngörülen Süresi: 24 ay

f. Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı/Gönüllü Sayısı: 150

g. Araştırmada İzlenecek Deneysel İşlemler:

Transtorasik Ekokardiyografi ile aortik yayılım hızı ve diğer standart ekokardiyografi parametreleri değerlendirilecektir.

2. Gönüllünün/Katılımcının Uygulama Sırasında Karşılaşabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar:

Hasta için risk oluşturacak invaziv herhangi bir uygulama yapılmayacaktır.



3. Gönüllüler/Katılımcılar İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:

Ayak bileği kol indeksi ve aortik yayılım hızı bakılarak bu parametrelerin periferik arter hastalığının invaziv olmayan tanısına katkısını göstermek.

Araştırma Konusundaki Soruların Cevaplandırılması:

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile hakların konusunda bilgi almak için aşağıda belirtilen kişilerle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Adı- Soyadı: Prof. Dr. Ünal GÜNTEKİN Telefon: (xxx xxx xx xx)

Adı- Soyadı: Araş. Görevlisi Dr. Habibe Sena YILDIRIM Telefon: (xxx xxx xx xx)

4. Zararların Karşlanması:

Bu çalışmaya katıldığım için zarar göreceğim olursam, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı tarafından yerine getirileceği, uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür hasara (sakatlanma ve ölüm dahil) karşı güvencede olduğum, masraflarımın Prof. Dr. Ünal GÜNTEKİN, Araştırma Görevlisi Dr. Habibe Sena YILDIRIM tarafından karşılanacağı bana bildirildi.

5. Araştırma Giderleri:

Araştırma kapsamındaki bütün işlemler için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

6. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:

- Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
- Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
- Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

7. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle ya da araştırma prosedürüne bağlı olarak onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

8. Gizlilik:

Çalışma süresince tutulan bütün kayıtlar ve dosya bilgileri gerektiğinde, bu çalışmadan elde edilen bilgiler, uygulanan yöntemin ya da ilacın kullanımının onaylanması için verilere gereksinimi olan öteki ülkelerin hükümetlerine ve ilgili birimlerine iletilir. Çalışmanın sonuçları bilimsel



toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

9. Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye / katılımcıya verilmesi gereken bilgileri gösteren Aydınlatılmış Onam Formu adlı metni kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün / katılımcının Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için;

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:



Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı: Dr. Habibe Sena YILDIRIM

İmzası:

Tarih:

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih:



Ek 3. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Veri Arşivi Kullanma İzni

***“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu
kapsamında ilgili belge açık erişime
kapatılmıştır”***



Ek 4. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Ekokardiyografi Cihaz Kullanma İzni

***“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu
kapsamında ilgili belge açık erişime
kapatılmıştır”***

