



T.C.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ



**PERİFERİK ARTER HASTALIKLARININ OLUŞUMUNDA
DİYABETES MELLİTUS VE GENETİK POLİMORFİZM ETKİSİNİN
BELİRLENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Zafer YALIM

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ersel ONRAT**

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
AFYONKARAHİSAR 2015**

Bu proje Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kordinasyon Birimi tarafından 14.TUS.10 Proje Numarası ile desteklenmiştir.

**PERİFERİK ARTER HASTALIKLARININ OLUŞUMUNDA
DİYABETES MELLİTUS VE GENETİK POLİMORFİZM ETKİSİNİN
BELİRLENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Zafer YALIM

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ersel ONRAT**

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
AFYONKARAHİSAR 2015**

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PERİFERİK ARTER HASTALIĞININ OLUŞUMUNDA
DİYABETES MELLİTUS VE GENETİK POLİMORFİZM
ETKİSİNİN BELİRLENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Zafer YALIM

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Ersel ONRAT

AFYONKARAHİSAR 2015

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : PERİFERİK ARTER HASTALIĞININ OLUŞUMUNDA
DİYABETES MELLİTUS VE GENETİK POLİMORFİZM ETKİSİNİN BELİRLENMESİ

Tezi Hazırlayan : Arş. Gör. Dr. Zafer YALIM
Tez Savunma Tarihi : 15.12.2015
Tez Kabul Tarihi : 15.12.2015
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ersel ONRAT

İş bu çalışma jürimiz tarafından KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI 'nda TIPTA UZMANLIK
TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan
Prof. Dr. Ersel ONRAT
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye
Prof. Dr. Alaettin AVŞAR
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye
Yrd. Doç. Dr. Gülay ÖZKEÇECİ
Kardiyoloji Anabilim Dalı

DEKAN
Prof. Dr. Ahmet SONGUR

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimlerini hiç usanmadan benimle paylaşan, saygı ve sevgisiyle bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan, desteğini bizlerden hiç esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ersel ONRAT'a teşekkür ederim. Eğitimime büyük katkı sağlayan, engin bilgi ve becerileri ile bizlere her zaman doğru yolu gösteren, bize çalışma ortamımızı bir aile ortamı olarak hissettiren değerli hocam Prof. Dr. Alaettin AVŞAR' a teşekkür ederim. Tezimin her aşamasında yanımda olan, bilgi ve hoşgörüsünü bizlerden hiç esirgemeyen saygı değer hocam Yrd. Doç. Dr. Serap Tutgun ONRAT' a çok teşekkür ederim. Kardiyoloji uzmanı olarak yetişmemde tecrübelerinden birçok kez faydalandığım değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Gülay ÖZKEÇECİ ve Yrd. Doç. Dr. Önder AKÇİ'e, birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Tertemiz kalpleri ile bu günlere gelmem için birçok fedakarlık yapan, desteklerini benden hiç esirgemeyen, en zor anımda her zaman yanımda olan canım anneme ve babama sonsuz teşekkür ederim.

Ve son olarak hayat arkadaşlarım, canlarım, yaşama sevincim, gözyaşlarım, aldığım nefesim, kalbimin diğer sahipleri biricik eşim Sümeyra Alan YALIM ve gözümün nuru Mehmet Çınar YALIM' a bana verdikleri bu yaşama arzusu ve destekleri için ömrümün sonuna kadar minnettarım...

Arş. Gör. Dr. Zafer YALIM
AFYONKARAHİSAR/2016

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	IV
TEŞEKKÜR	V
İÇİNDEKİLER	VI
SİMGE ve KISALTMALAR	IX
TABLolar LİSTESİ	XI
ŞEKİLLER LİSTESİ	XII
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Arter Duvarının Yapısı ve Hücre Biyolojisi	3
2.2 Ateroskleroz	6
2.2.1 Ateroskleroz tanım ve patogenezi	6
2.3 Periferik Arter Hastalığı	10
2.3.1 Tanım	10
2.3.2 Epidemiyoloji	10
2.3.3 Etiyoloji	11
2.3.4 Patofizyoloji	12
2.3.5 Risk Faktörleri	13
2.3.6 Klinik	17
2.3.7 Sınıflandırma	20
2.3.8 Tanı	21
2.3.9 Tedavi	27

2.4 Genetik Polimorfizmin Periferik Arter Hastalığı Oluşumuna Etkisi	32
2.4.1 Kardiyovasküler risk panelinin periferik arter hastalığında kullanımı	35
III. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1 Çalışmaya Alınma Kriterleri	39
3.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	41
3.3 Ayak Bileği Kol Basıncı İndeksi Ölçümü	41
3.4 CVD Strip Protokolü İle Gen Polimorfizminin Belirlenmesi	42
3.4.1 DNA izolasyonu	44
3.4.2 İn Vitro Amplifikasyon	44
3.4.3 PCR programı	45
3.4.4 Hibridizasyon	46
3.4.5 Renk oluşumu	46
3.4.6 Strip sonuçlarının yorumlanması	46
3.5 İstatistiksel Analiz	47
IV. BULGULAR	49
4.1 Çalışmaya Alınan Grupların Demografik Değişkenlerinin Karşılaştırılması	49
4.2 Çalışmaya Alınan Grupların Genetik Sonuçlarının Karşılaştırılması	52
4.3 Periferik Arter Hastalığı Bakımından Grupların Karşılaştırılması	54
4.4 Diyabeti Olan Grupların Karşılaştırılması	56
4.5 Diyabeti Olmayan Grupların Karşılaştırılması	57
4.6 Periferik Arter Hastalığı Olan Grupların Karşılaştırılması	58

4.7 Periferik Arter Hastalığı Bakımından Değişkenler Arasındaki Bağımlılık Yapısının İncelenmesi	59
V. TARTIŞMA	61
5.1 Çalışmanın kısıtlılıkları	69
VI. SONUÇLAR	70
VII. ÖZET	73
VIII. SUMMARY	76
IX. KAYNAKLAR	78

SİMGE ve KISALTMALAR

%	Yüzde
µl	Mikrolitre
°C	Santigrad derece
ACC	American College of Cardiology
ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AHA	American Heart Association
AKBİ	Ayak bileği-kol basınç indeksi
APC	Aktive Protein C
APO B	Apolipoproteinler B
APO E	Apolipoproteinler E
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CI	Güven aralığı (Confidence interval)
CRP	C-reaktif protein
CVD	Cardiovascular Disease
DM	Diyabetes Mellitus
EDTA	Etilendiamintetraasetik asit
F V	Faktör 5
FGB	β-fibrinojen
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
GENOA	Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy
GPIIIA	Glikoprotein IIIa
HBA1C	Hemoglobin A1c- Glikolize hemoglobin
HDL	Yüksek-yoğunluklu lipoprotein

IC	İntermittant klaudikasyo
IDL	Ara yoğunluklu lipoprotein
KAH	Koroner arter hastalığı
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
MCP-1	Monosit kemoatraktan protein-1
M-CSF	Makrofaj koloni uyarıcı faktör
MR	Manyetik rezonans
MTHFR	Metilentetrahidrofolat redüktaz
NO	Nitrik oksit
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
OR	Tahmini rölatif risk oranı (Odds Ratio)
oxLDL	Okside olmuş düşük yoğunluklu lipoprotein
PAH	Periferik arter hastalığı
PAI-1	Plazminojen aktivatör önleyicisi-1
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PGF	Plasental büyüme faktörü
PGI-2	Prostaglandin 2
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TASC II Disease	Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial
TF	Doku faktörü
TXA2	Tromboksan A2
USG	Ultrasonografi
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLDL	Çok Düşük yoğunluklu lipoprotein
VTE	Venöz tromboemboli
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo I: Fontaine evreleme sistemi	20
Tablo II: Rutherford evreleme sistemi	21
Tablo III: Ayak bileği-kol basınç indeksi değerleri	23
Tablo IV: Periferik arter hastalığı darlık derecesine göre verilen puan tablosu	40
Tablo V: Çalışmaya alınan tüm grupların demografik özellikleri	50
Tablo VI: Çalışmaya alınan tüm grupların gen polimorfizm sonuçları	53-54
Tablo VII: Periferik arter hastalığı olan ve olmayan grupların karşılaştırılması	55
Tablo VIII: Periferik arter hastalığı ve diyabeti olan grup ile diyabeti olan ancak periferik arter hastalığı olmayan grupların karşılaştırılması	57
Tablo IX: Periferik arter hastalığı olan ve diyabeti olmayan grup ile periferik arter hastalığı ve diyabeti olmayan grupların karşılaştırılması	58
Tablo X: Periferik arter hastalığı olan ve olmayan grupların regresyon analizi	60

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Arter duvar yapısı	3
Şekil 2: Aterosklerotik plak evrimi	8
Şekil 3: Yaşa bağlı olarak kladikasyo sıklığındaki artış oranı	16
Şekil 4: Ayak bileği-kol basınç indeksi ölçümü	24
Şekil 5: Periferik arter hastalığı tedavi algoritması	31
Şekil 6: CVD Strip 12 gen bölgesi mutasyon taraması için kullanılan strip örneği	43
Şekil 7: Strip okuma örneği	47
Şekil 8: Tüm gruplar arasındaki CRP değerlerinin karşılaştırılması	51
Şekil 9: Grupların ortalama ayak bileği-kol basınç indeksi değerleri	52
Şekil 10: Diyabetik periferik arter hastalığı grubu ile diyabetik olmayan periferik arter hastalığı grubunun popliteal arter tutulum ve toplam skor oranları karşılaştırılması	59

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Periferik arter hastalığı aorta ve alt ekstremitenin tıkalı aterosklerotik hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Yaşlılarda, sigara içenlerde ve diyabetik bireylerde daha sık gözlenir. Periferik arter hastalığının anatomik dağılımı risk faktörlerine göre farklılık göstermektedir. Sigara içen hastalarda ilio-femoral arter tutulumu sık iken, diyabetes mellitus (DM) olan hastalarda ise femoral, popliteal ve tibiyal arter tutulumu sık görülmektedir. Diyabetes mellitus olan hastalarda periferik arter hastalığı, diyabetik olmayanlara göre daha erken yaşlarda ortaya çıkmakta ve daha hızlı ilerlemektedir (1,2).

Hastalığın görülme sıklığı koroner arter hastalığı sıklığı ile benzerdir. Asemptomatik bireylerde periferik arter hastalığı prevalansı % 3-10 arasında değişmekte ve 70 yaş üzerinde bu oran % 15-20' lere kadar ulaşabilmektedir (2).

Periferik arter hastalığının klasik semptomu efor sırasında şiddetlenen dinlenmeyle geçen ve aktivite devam edince tekrarlayan, bacaklarda ağrı, kramp ve yorgunlukla tanımlanan intermittant klaudikasyondur (IC). Hastalığın ilerleyen aşamalarında, ilgili ekstremitede kritik bacak iskemisi, enfeksiyon, gangren ve uzuv kaybı gelişebilmektedir (3).

Hem semptomatik hem de asemptomatik periferik arter hastalığı olan bireylerde artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski mevcuttur. Bu nedenle hastalığın tanısı ve tedavisinde etkin bir şekilde rol almak kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi de azaltacaktır.

Periferik arter hastalığı araştırılmasında ve tanısında en sık kullanılan yöntem ayak bileği-kol basınç indeksi ölçülmesidir. Ayak bileği-kol basınç indeksi, kardiyovasküler hastalığın güçlü bir belirteci olup kardiyovasküler olaylar ve mortalitenin güçlü bir öngördücü faktörüdür. Düşük ayak bileği-kol basınç indeksi (< 0,90) değerleri ateroskleroza öngörmektedir. Birkaç çalışmada düşük ayak bileği-kol basınç indeksi oranı artmış kardiyovasküler morbidite ve ölüm ile ilişkili bulunmuştur

(4). Ayrıca sertleşmiş atardamarlardaki yüksek ayak bileği-kol basınç indeksi ($>1,40$) de ölüm oranlarında artışla ilişkili bulunmuştur (5).

Çalışmamızda periferik arter hastalığı olmayan kontrol grubu ayak bileği-kol basınç indeksi kullanılarak belirlendi. Ayak bileği-kol basınç indeksi 0,9-1,3 arasında olan bireyler periferik arter hastalığı olmayan gruplara alındı. Periferik arter hastalığı olan gruplara ise konvansiyonel anjiyografi ile periferik ateroskleroza belirlenmiş hastalar veya ayak bileği-kol basınç indeksi $<0,9$ 'un altında, yada $>1,3$ üzerinde olup Bilgisayarlı Tomografi (BT) anjiyografi ile anlamlı darlık tespit edilen hastalar arasından alındı.

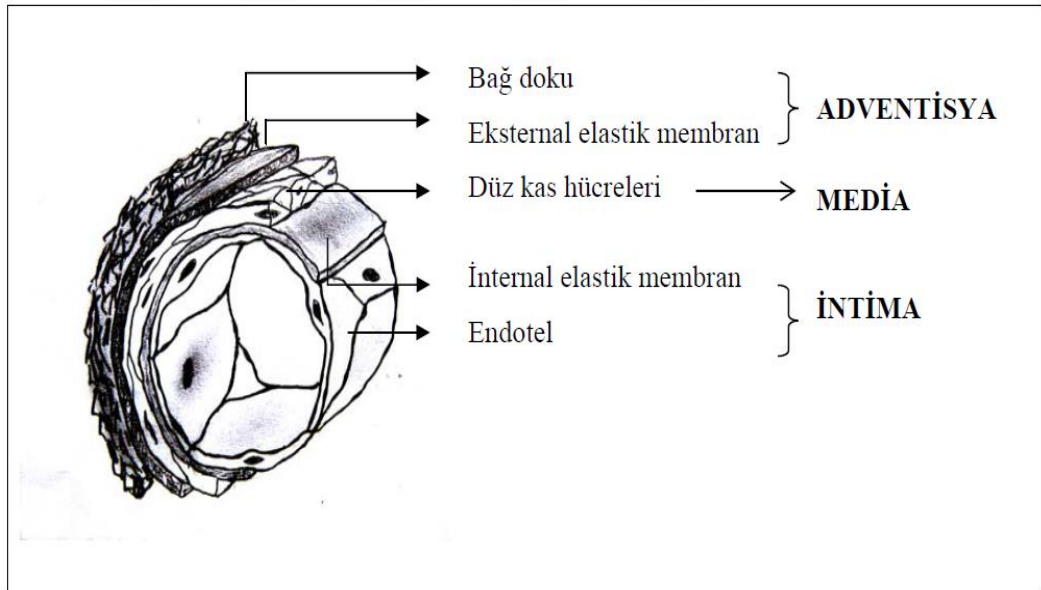
Ateroskleroz ve periferik arter hastalığının multifaktöryel bir hastalık olduğu bilinmektedir. Periferik arter hastalığı oluşumunda, ilgili gen düşük bir düzeyde etkili olabilmektedir veya ilgili gen yanında klasik aterosklerotik risk faktörlerinin (diyabetes mellitus veya sigara içiciliği gibi) varlığında hastalık oluşumu üzerindeki etkileri artabilmektedir. Hastalığın gelişimindeki önemli faktörlerden birisi de toplumsal genetik altyapıda ki farklılıktır.

Çalışmaya alınan hastalardan Faktör V LEIDEN, Faktör V H1299R, Protrombin G20210A, Faktör XIII V34L, B-Fibrinojen -455 G>A, PAI-1 4G/5G, HPA1 1, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, ACE 1, APO B R3500Q ve APO E gen polimorfizmlerinin belirlenmesi amacıyla kan örnekleri alındı. Çalışmamızda periferik arter hastalığının gelişmesinde diyabetes mellitusu olan ve olmayan hastalarda genetik polimorfizmin etkisini belirlemeyi amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Arter Duvarının Yapısı Ve Hücre Biyolojisi

Arterler histolojik yapılarına göre iki gruba ayrılır; bunlar elastik tip ve müsküler tip arterlerdir. Arter duvarının çaplarına göre ise de büyük boy, orta boy ve küçük boy arterler olmak üzere üç gruba ayrılırlar (6). Normal arter duvarı, intima, media ve adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır, (şekil 1). Ateroskleroz genellikle elastik arterler (aorta, iliyak ve karotis arterler) ile büyük ve orta boy müsküler arterlerin (koroner ve popliteal arterler) hastalığıdır, küçük arterler nadiren etkilenirler (7).



şekil 1: Arter duvar yapısı (6)

Tunika intima: İntima tabakası, lümene bakan yüzde tek sıra dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks ve bazal membran tarafından oluşturulur. Tek katlı endotel, tip-4 kollajen gibi fibriler olmayan kollajen tiplerini, laminin, fibronektin ve diğer ekstra sellüler matriks moleküllerini içeren bir bazal lamina üzerine oturur. İntima tabakası, elastik lifiklerin yoğunlaşması ile meydana gelen membrana elastika interna ile medya tabakasından ayrılır (7).

Endotel tabakası intimanın kan elemanları ile direkt temas halinde olduğu en iç kısımdır. Damarsal yapıların iç yüzeyini döşer, metabolik olarak aktif olup, vücudun en büyük parakrin organı olarak tanımlanmaktadır. Endotelin üç önemli işlevi vardır. Bunlar; kan-doku geçirgenliğini belirlemek, damar tonusunu kontrol etmek ve hemostaz ile ilgili olarak damar yüzey özelliklerini düzenlemektir (8).

Endotel hücreleri hemostaz işlevinide gerçekleştirir. Bu işlevi yüzeyindeki hasara yanıt olarak oluşan trombositlerin aktivasyonu ve yapışması ile pıhtılaşmayı ve fibrin erimesini düzenleyen faktörler aracılığıyla gerçekleştirir. Prostaglandin 2 (PGI-2), trombosit agregasyonunun güçlü bir inhibitörü olan vazodilatatör etkili biyoaktif bir lipid iken; trombositler tarafından üretilen ve trombosit agregasyonunu uyaran tromboksan A2 (TXA2) ise, vazokonstriktör bir etkiye sahiptir. PGI2 ve TXA2 arasındaki denge, endotelde mikro trombüslerinin oluşumunu belirler. Normal şartlar altında PGI2 baskındır ve trombüs oluşumunu önler. Bu mekanizmalar sayesinde endotel, damar içerisinde kanın akışkanlığının devamlılığını sağlar (7)

Endotelin geçirgenliği, moleküllerin büyüklüğüne ve fiziko-kimyasal özelliklerine bağlıdır. Damar tonusu ise, düz kas hücrelerinin kasılma düzeyleri ile belirlenir. Endotel, bir kısım vazoaktif mediyatörler salarak, düz kas tonusünü kontrol eder. Bu mediyatörlerden nitrik oksit (NO) endotelyal bir enzim olan nitrik oksit sentaz aracılığıyla L-argininden üretilir. NO, vasküler tonüsü azaltarak vazodilatasyona yol açar. Endotelden salınan endotelin-1 ve anjiyotensin-II ise, düz kas hücrelerini kasarak vazokonstrüksiyona neden olurlar (7)

İntima tabakasını oluşturan temel yapılar, arter yatağının her kesiminde aynı olsa da, intima kalınlığı yerel olarak farklılıklar gösterebilir. Farklılığın düzeyini kan akımının damar duvarında oluşturduğu mekanik güçler belirler. İntima kalınlığının en fazla olduğu bölgeler, arterlerin bifürkasyon yerleri ve yan dalların ağız kesimleridir (9).

Tunika Media: Arter duvarının en geniş tabakasıdır. Kollajen elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur. Vasküler düz kas hücreleri, arterin hücre kütesinin büyük kısmını

olusturur. Bu hücreler dairesel tabakalar seklinde organize olup, arter lümenini konsantrik daireler şeklinde çevreler. Adventisya tabakasından eksternal elastik membran ile ayrılır.

Düz kas hücreleri, endotel hücreler gibi, normalde bölünmeyen pasif hücrelerdir. Ancak damar hasarı durumunda, medial düz kas hücrelerinin bölündüğü, intimaya göç ettiği ve sonra intimal kalınlaşmanın olduğu proliferatif bir yanıtı ortaya çıkarır. Anjiyoplasti ve damar cerrahisi sonrasında gözlenen restenoza benzeyen bu süreç, büyüme faktörleri tarafından kontrol edilir (10)

Bu tabakada bulunan düz kasların damar tonusunun ve kontraktilesinin ayarlanmasında önemli görevleri vardır. Düz kas hücreleri arasında bu hücreler tarafından sentezlenip salgılanan kollajen ve elastik fibriller bulunur. Düz kas hücreleri, aterom plaklarının oluşumunda ve komplike olmalarında rol almalarının yanı sıra, fibroblast benzeri hücrelere dönüşerek, homeostazda önemli bir rol oynayan ekstraselüler matriksi de sentezlerler (9,11).

Tunika Adventisya: Fibroblastlar, mast hücreleri, adipositler, sempatik sinir uçları, kan damarları ve lenfatikleri kapsayan bağ dokusu tabakasıdır. Adventisya en iç kısmında kolajen ve elastinden zengin fibröz bir bağ dokusu yapısında iken, dışa doğru gevşek bağ dokusu özelliği kazanır. Adventisya katmanında bulunan ve damarın beslenmesinden sorumlu olan damarlara vazo vazorum adı verilmektedir. Adventisyada bulunan adipositler, lokal fibroblastlardan kaynaklanırlar. Adipositlerin sayı ve büyüklükleri, beslenme durumuna bağlıdır (11).

2.2. Ateroskleroz

2.2.1 Ateroskleroz Tanım ve Patogenezi

Ateroskleroz, damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteriyel hastalık grubunun bir parçasıdır. Bu hastalıklar için kullanılan ortak terim arterlerin sertleşmesi anlamına gelen "arteriyoskleroz"dur. Bu gruptaki diğer hastalıklar, küçük arterler ve arteriyollerin duvarlarında hyalen kalınlaşma ve proliferasyonu ile beliren arteriyoskleroz ve müsküler arterlerin media tabakasının kalsifikasyonu ile karakterize olan Mnckeberg'in mediyal kalsifik sklerozudur. Ateroskleroz, arteriyosklerozun en sık görülen ve en önemli formudur. Bu iki terim bazen aynı anlamda kullanılır (12).

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan ateroskleroz; aort, karotis ve iliyak arterler gibi elastik arterler ile koroner ve popliteal arterler gibi büyük ve orta çaplı müsküler arterlerin hastalığı olmakla birlikte, nadir de olsa daha küçük çaplı arterleri de etkileyebilir (12).

Ateroskleroz aynı zamanda hem kronik hem de akut belirtiler gösterebilmektedir. Asemptomatik hastaların birçoğunun koroner veya karotis arterlerinde yaşımlarının ilk on yıllarında bile damar duvarının intima tabakasında lezyonları bulunmaktadır. Bu nedenle aterosklerozun 'kuluçka dönemi' pek çok hastalıktan daha uzundur. Bu sinsi seyrine ve uzun süre klinik aktivite göstermemiş olmasına rağmen miyokard enfarktüsü , kararsız anjina veya inme gibi akut gelişen klinik prezentasyonlar ile tipik olarak aniden ortaya çıkabilmektedir (13).

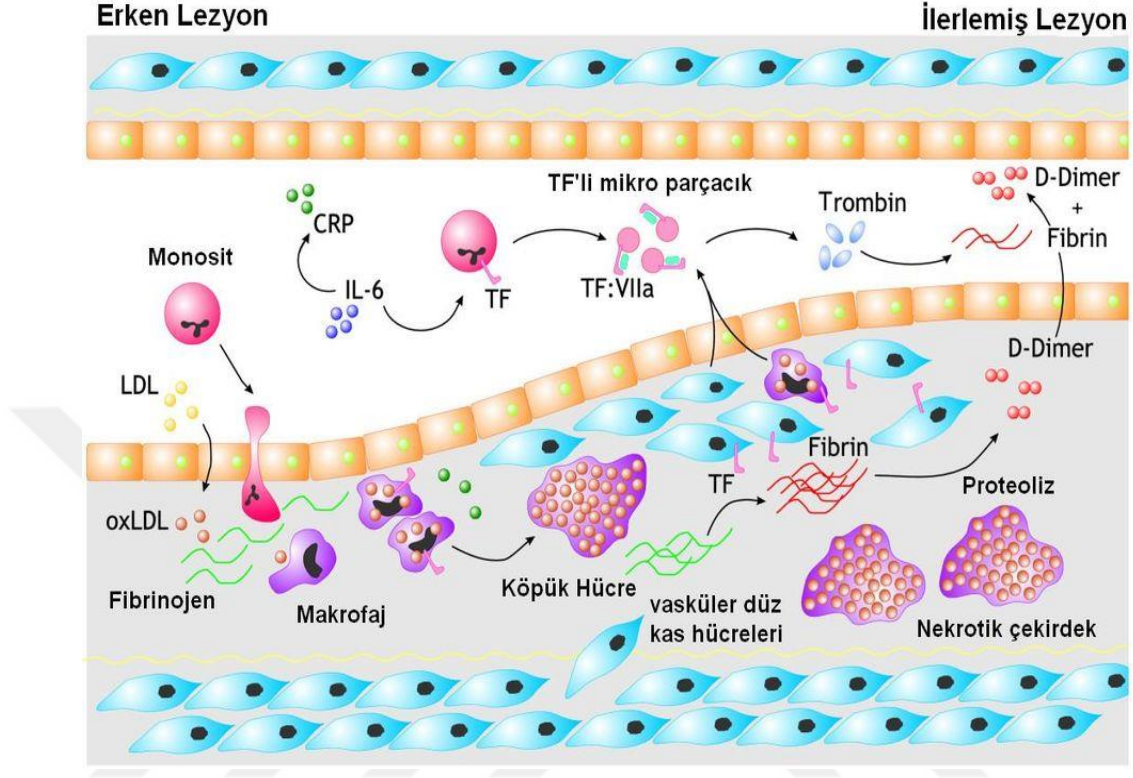
Aterom plağı, büyük oranda kolesterol içeren lipid bir çekirdek ve onu çevreleyen fibröz bir şapkadan oluşur. Enflamatuvar, enfeksiyöz, metabolik ve hemodinamik pek çok etken, aterosklerotik plakların oluşumunu ve alevlenmesini tetikler. Aterom plağı oluşumu şu şekilde özetlenebilir; intima içerisinde lipoprotein partikülleri birikerek oksidasyon ve glikolizasyon ile modifiye olurlar. Modifiye lipoproteinlerin içinde bulunan maddeler dahil oksidatif stres intima içinde lokal sitokinlerin oluşmasını tetikler. Sitokinler böylece bağlanmalarını sağlayan lökositler için adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artmasını indükledikleri gibi intima içine g etmelerini yönlendiren kemoatraktan molekülleri de tetiklemektedir. Kan monositleri monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi kemoatraktan sitokinlere yanıt olarak arter duvarı

içine girdiklerinde çöpçü reseptörlerin ekspresyonunu artırabilen makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) gibi uyarılarla karşılaşır. Çöpçü reseptörler modifiye lipoprotein partiküllerinin tutulumuna aracılık eder ve köpük hücrelerinin gelişmesini teşvik ederler. Bu sırada mediadan intima içerisine düz kas hücreleri hareket eder ve giderek büyüyen aterosklerotik plak içinde ekstraselüler matriks oluşumunu teşvik ederler. Sonrasında fibrozis devam eder ve buna kalsifikasyon eşlik edebilir. Bu duruma programlanmış düz kas hücre ölümü (apoptoz) eşlik edip lipitten zengin ölen ve ölmekte olan hücreler içerebilen bir çekirdek etrafında göreceli olarak hücreden yoksun fibröz kapsüle yol açar. Klinik sendromlar, genellikle plak alevlenmesiyle ilişkili olup, enflamatuvar aktivasyon ve proteolitik enzimlerin salınması, plak alevlenmesini tetikler (8,13).

Aterosklerozun başlangıcı çok net olarak ortaya konamasa da, bugüne kadar yapılan çalışmalarda küçük lipoprotein parçacıklarının intimada birikimi ile gerçekleştiği söylenebilir. Normalde, subendotelyal alan proteoglikan ile kollajen fibrillerinden oluşur ve lipit birikimi gözlenmez. Lipoprotein molekülleri, proteoglikanlar ile birleşerek burada uzun süreli olarak kalabilirler (14). Damar duvarında olan lipoproteinlerde özellikle oksidasyon yönünde bir modifikasyon ve aynı zamanda agregasyon gerçekleşir. Okside olmuş düşük yoğunluklu lipoprotein (oxLDL), proenflamatuvar ve sitotoksiktir dolayısı ile makrofajlar tarafından tanınarak fagosit edilirler. Bu olaydan sonra köpük hücresi oluşumu başlar (15). Aterom plağında lipoprotein oksidasyonuna yol açanlar, vasküler hücrelerden sunulan NADH/NADPH oksidaz, lökositlerden salınan lipooksijenazlar ya da miyeloperoksidazlardır (16).

Aterosklerotik plakta göç eden ve çoğalan sadece düz kas hücreleri değildir, aynı zamanda endotel hücreleri de bu özelliğe sahiptirler. Bu sayede plakta gelişen yeni damar ağı ile bir mikrosirkülasyon oluşur. Anjiyogenezi sağlayan peptitler; fibroblast büyüme faktörü (FGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), plasental büyüme faktörü (PGF) ve onkostatin M'dir (17). Gelişen bu mikrosirkülasyon ile aterom plağı içinde lökositlerin giriş ve çıkışı için daha fazla yer oluşur. Yeni oluşan bu damar yumağının endoteli plak üzerindeki normal endotelden daha fazla vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) bulundurur. Yine bu yatakta gelişebilecek rüptürler ve

mikrohemorajiler düz kas hücresi proliferasyonu ve ekstraselüler matriks üretimini de uyarır (18,19).



Şekil 2: Aterosklerotik plak evrimi; LDL'nin damar intima matrisinde oksitlenmesi (oxLDL) aterom oluşumunun ilk adımıdır. Endotel hücrelerinin oxLDL tarafından uyarılması kandaki monositlerin uyarılmasına ve damar duvarına girmesine neden olur. Monositlerin makrofajlara değişimi ve kümelenmiş oxLDL'nin Avcı Reseptör (Scavenger receptor') tarafından bu hücrelerin içine alınması sonucu köpük hücreler meydana gelir. Damar düz kas hücrelerinin uyarılması bunların harekete geçmesine ve çoğalmasına neden olur. Doku Faktörü (TF), düz kas hücreleri ve makrofajların yüzeyinde belirir ve birikmiş fibrin'in fibrinojene dönüşmesine neden olur. (20)

Amerikan Kalp Birliği Damar Lezyonları Kurulu, lezyonların ilerleme sürecini 8 farklı evrede incelemektedir:

Tip I lezyon, en erken oluşan lezyon olup, az lipid ve seyrek köpük hücreleri bulundurur. Tip I lezyonlar genellikle adaptif intimal kalınlaşmalarla aynı yerleşime

sahiptirler. Bu da, adaptif intimal değişiklikleri arttıran shear stres faktörlerinin aynı zamanda aterosklerotik plakların oluşumunda da rol aldığını düşündürür.

Tip II lezyon, köpük hücreleri oldukça artmış olup, yağlı çizgilenmeye neden olurlar. Bu lezyonlarda seyrek T hücreleri, mast hücreleri ve lipid dolu düz kas hücreleri de bulunabilir.

Tip III lezyon, patolojik incelemelerdeki aterosklerotik plak veya aterom olarak kabul edilen ilk lezyon evresidir. Azda olsa hücre dışı lipid birikimi başlamıştır.

Tip IV lezyon, artan hücre dışı lipidler kolesterol havuzu oluştururlar. Lipid çekirdek, enflamatuvar hücreler ile çevrelenir. Düz kas hücreleri ve bağ dokusu, ince bir tabaka halinde bu lipid çekirdeği kaplar. Adventisyadaki vazavazorumlardan kaynaklanan damarlar, plağın daha derin bölümlerine doğru ilerlemeye başlar .

Tip V lezyon, lipid çekirdeğini örten fibröz tabaka belirgin olarak artmıştır. Kollajen, tip V lezyonu oluşturan ana elamandır. Kılcal damarların lezyon içindeki gelişimleri, tip IV lezyona göre daha belirgindir. Tip V lezyonlar, yeniden biçimlenme ile dengelenemeyecek kadar büyük olduklarından, arter lümenini daraltırlar , laminar akımı bozarlar ve anjiyografi ile görüntülenebilirler.

Tip VI lezyon, trombüs ya da hemoraji odakları içeren plaklardır. Tip VI lezyon gelişiminin ana nedeni, plak yırtılmasıdır. Akut koroner sendromlar, istisnai durumlar dışında tip VI lezyona bağlıdırlar. Yırtılmış plak üstünde gelişen trombüslerin çoğu fibrinolitik sistem tarafından kaldırılır, ancak bir kısmı plak içine girebilir. Trombotik materyal, düz kas hücreleri tarafından fibröz dokuya dönüştürölür ve bu iyileşme süreci sonunda lezyon, tip V morfolojisine geri döner.

Tip VII ve tip VIII lezyonlar, lipid içermez ya da çok az lipid içerir . Tip VII lezyonlar kalsiyumdan, tip VIII lezyonlar ise kollajenden zengindir. Bu lezyonların, hastalığın son evresini oluşturdıklarına inanılır. Ayrıca tip V ve VI lezyonlardan daha kararlıdırlar (7,21).

2.3. Periferik Arter Hastalığı

2.3.1 Tanım

Periferik arter hastalığı genellikle alt ekstremité arterlerinin aterosklerotik hastalığı bağlı bir veya daha fazla arterin tıkayıcı hastalığı olarak tanımlanmaktadır (22). Klinik terminolojide periferik arter hastalığı terimi koroner arterler dışında aorta ve dallarının tıkayıcı, daraltıcı ve anevrizmal hastalıklarını ifade eder. Periferik arter hastalığı tanısında kullanılan ayak bileği kol basınç indeksi değerlerindeki düşüklük aynı zamanda kalp ve damar hastalığı riskinin yüksek olduğunu gösterdiğinden dolayı önemlidir (21).

Ateroskleroz periferik arter hastalığının en yaygın nedeni olmakla birlikte tromboz, emboli, vaskülit, diseksiyon, anevrizmal hastalık, fibromüsküler displazi veya travmaya bağlı olarak oluşabilmektedir (25).

2.3.2 Epidemiyoloji

Periferik arter hastalığı görülme sıklığı gelişmiş ülkelerde artmış ateroskleroz nedeniyle daha fazladır. Ateroskleroz ciddi bir şekilde morbidite ve mortalite artışına sebep olur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), tüm dünyada 2020 yılına kadar mortalitenin birinci nedeninin ateroskleroza bağlı kardiyovasküler hastalıklar olacağını bildirmiştir (26).

Ateroskleroz zemininde gelişen periferik arter hastalığı ve koroner arter hastalığının risk faktörleri benzerdir. Bu nedenle periferik arter hastalığı olan bireylerde koroner arter hastalığının eşlik etmesi daha yüksek olasıdır. Bu durum aynı zamanda, periferik arter hastalığı olan bireylerde artmış mortalite ve morbidite göstergesidir (27). Yapılan bir çalışmaya göre periferik arter hastalığı olan hastalarda anjiyografik olarak önemli koroner arter hastalığı görülme sıklığı % 37-78 arasında saptanmıştır (28).

Çoğu epidemiyolojik çalışmada periferik arter hastalığı tanısında noninvaziv bir ölçüm olan ayak bileği kol basınç indeksi kullanılmaktadır. Periferik arter hastalığı prevalansı; anormal ayak bileği kol basınç indeksi değerleri göz önüne alınarak yapılan bir çalışmada 40 yaşındaki bireylerde yaklaşık % 6, 65 yaş ve üzeri bireylerde % 15-20 arasında değişmektedir (29,30). Periferik arter hastalığı sıklığı birçok çalışmada erkeklerde daha fazla tespit edilmiştir (30,31).

Periferik arter hastalığının en sık görülen semptomu olan intermittant klaudikasyon (İC) tarifleyen hasta oranları; 55 yaş üzerinde % 5 civarındadır. Yaş arttıkça kladikasyon şikayetine sıklığı da artmakta olup, 65 yaş civarında % 10, 80 yaş ve üzerindeki bireylerde bu oran % 25'e çıkmaktadır. Amputasyon oranı ise yıl başına 112-250 :1.000.000 arasında değişmektedir (30,31). Periferik arter hastalığının ileri evreleri olan istirahatatta ağrı ve gangrenleri içeren kritik bacak iskemisi tablosuna her yıl milyon başına 220 yeni vaka eklenmektedir. Kritik bacak iskemisi tablosu milyonda 250-1000 oranında rastlanmaktadır. Bu oran da periferik arter hastalarının yaklaşık 1% ile 2% sini etkilemektedir (30,32).

2.3.3 Etiyoloji

Ateroskleroz periferik arter hastalıklarının çoğunda ana sebeptir. Diğer nedenler arasında Lerich sendromu, tromboangitis obliterans, tümörler, geçirilmiş cerrahi operasyonlar, aterosklerotik zeminde vasküler yapının trombüs veya emboli ile tıkanması, diseksiyon ve travmalar sayılabilir. İmmun sistem ve bağ doku hastalıkları arasında Takayasu arteriti ve dev hücreli arterit'in de olduğu çeşitli arteritler sayılabilir (33).

Aortoiliak tutulum "Leriche sendromu" olarak ifade edilmektedir. Bu sendromda kladikasyon ya da ekstremitelerde iskemik değişikliklere ek olarak, internal iliak dolaşımın da etkilenmesi sonucunda cinsel güçsüzlük tabloya eşlik eder. Bilateral ana iliak

arterlerde, bifurkasyon hizası darlığı veya infrarenal aorta darlığı ile karakterize olup ciddi bir morbidite nedenidir (34).

2.3.4 Patofizyoloji

Periferik arter hastalığı patofizyolojisinde enflamasyona bağlı oluşan ateroskleroz ana nedendir (35). Ateroskleroz, arteriyel intimanın inflamatuvar/fibrotik hastalığıdır ve sistemik arteriyel dolaşımı etkilemektedir (36).

Aterosklerozun morfolojik incelemeler sonucunda üç tip plak formasyonu tarif edilmiştir. Bunlar yağlı çizgilenmeler, fibröz plaklar ve komplike lezyonlardır. Yağlı çizgilenmeler; çok sayıda lipid damlacıkları ile dolu makrofajların intimada birikmesi ile oluşurlar. Fibröz plaklarda; lipidler, hem makrofaj köpük hücrelerinde, hem de ekstrasellüler matriks içinde bulunurlar. Komplike lezyonlar; lipidler, inflamatuvar hücreler ve fibröz dokuya ek olarak, hematoma veya kanama ve trombotik depozitler içeren plaklardır (37).

Ateroskleroz distal aorta, ana iliak arter, eksternal iliak arter, yüzeyel femoral arter distali ve tibial arterleri daha çok tutma eğilimindedir. Akım addüktör kanalda, yüzeyel femoral arter distalinde kas ve fasyaların ekstrensek basısı nedeniyle türbülans oluşturur.

Klinik bulgular arteriyel daralmanın derecesi, gelişim hızı ve lokalizasyonu, kollateral damarların olup olmaması ve birlikte olan hastalık varlığına bağlı olarak değişir. Diabetes mellituslu hastalarda periferik arter hastalığı sıklığı 11 kat fazla olup, normalden 10 yıl önce ortaya çıktığı saptanmıştır. Ateroskleroz aortoiliak, femoropopliteal gibi büyük damarları daha çok tutarken diabetes mellituslu hastalarda femoral arter, anterior tibial arter, posterior tibial arter ve dijital arterler gibi küçük damarlar daha çok tutulur. Diyabetes Mellitusda arteriyel obstruksiyon daha ciddi, kollateral oluşum daha azdır. Bu sebeple bu hastalarda iyileşmeyen ülserler, gangren ve amputasyon daha yaygındır (38).

Aralıklarla meydana gelen kladikasyonun patofizyolojisi, oksijen arzı ve talebi biçiminde basit olarak açıklanamaz. Kronik iskemi altındaki iskelet kası önemli metabolik değişikliklere uğrar. Bunlar metabolik açığın artması, mitokondrial respirasyon kontrolünün değişmesi, iskemik oksidatif stresin artması, somatik mitokondrial Deoksiribonükleik asit mutasyonunun artmasıdır. Bu değişiklikler klinik olarak, kasların zayıflaması, fonksiyonlarının bozulması ve yürüme sınırlılığı ve kladikasyo biçiminde gözlenmektedir (39).

2.3.5 Risk Faktörleri

Periferik arter hastalığı risk faktörleri koroner arter hastalığı etiyolojisinde önemli olan risk faktörlerine benzer olup aterosklerotik hastalığın tipik risk faktörleridir. Bu klasik risk faktörleri ; sigara içimi, dislipidemi, diabetes mellitus ve hipertansiyonu içerir. Bunların yanında obesite, aile öyküsü, hipervizkosite, yüksek plazma fibrinojen ve homosistin düzeyleri diğer risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.

American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) periferik arter hastalığı için bir ‘risk grubu’ tanımlaması yapmıştır. Bu gruplar hem hastalığın hekimlerce tanınmasında hem de teşhis ve tedavide çok faydalıdır . Buna göre;

1. 70 yaşın üzerinde olmak,
2. 50-69 yaş arasında olup sigara içen veya diyabetin bulunması,
3. 50 yaş altında diyabeti bulunanlar veya ateroskleroz için en az bir risk faktörü bulunması,
4. Eforla ortaya çıkan, klaudikasyo düşündürülen bacak ağrısı olması veya istirahat halinde iskemik ağrı olması,
5. Anormal alt ekstremitte nabız muayenesi bulunması,
6. Koroner arterler, karotis arterler ve renal arter gibi başka arterlerde bilinen aterosklerotik hastalık varlığı, periferik arter hastalığı görülme sıklığını artırmaktadır.

Bu nedenle yukarıda sıralanan özelliklere sahip tüm bireyler periferik arter hastalığı için yakından izlenmelidir (30). Bu hastalarda standart semptomlar gözden

gecirilmeli, yürüme kapasitesi, klaudikasyo semptomları, iskemik istirahat ağrısı ve iyileşmeyen yaralar sorgulanmalıdır. Bu bulgulardan bir veya daha fazlası bulunan hastalar istirahat anındaki ayak bileği-kol basınç indeksi ile değerlendirilmelidir.

Tütün kullanımı, ateroskleroz ve periferik arter hastalığının gelişiminde kontrol altına alınabilen en önemli değişkendir. Tütün kullanımının neden olduğu aterojenik etkiye pek çok faktörün katıldığı gösterilmiştir. Bunlar; vazokonstriksiyonla sonuçlanan sempatik sistem aktivasyonu, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolünün oksidasyonu, endotelden salınan doku plazminojen aktivatörünün inhibisyonu, yükselmiş fibrinojen konsantrasyonu, yükselmiş trombosit aktivitesi, plak doku faktörü ve endotel disfonksiyon görünümündeki artıştır. Tütün kullanımının azalması, bacak semptomlarının ciddiyetini, ağırlığını ve periferik arter hastalığının ilerlemesini, bacak iskemisi ve amputasyonu azaltmaktadır (39).

Tütün kullanımı koroner arter hastalığından ziyade periferik arter hastalığının için daha güçlü bir risk faktörü olduğu görülmüştür ve doz bağımlı olduğu bilinmektedir. Çalışmaların çoğunda klaudikasyo olan hastaların birçoğu yaşamlarının bir döneminde sigara içimi öyküsü mevcuttur. Sigaranın bırakılması klaudikasyo görülme sıklığında hızlı bir azalmayla ilişkili olup sigarayı bıraktıktan 1 yıl sonra artık sigara içmeyenlerin düzeyine ulaşılır (40). Yapılan bir çalışmada periferik arter hastalığı riski sadece sigara içenlerde 2.3 kat, sigara içen ve diyabet hastalığı olanlarda 3.3 kat, sigara içen, diyabet hastalığı olan ve aynı zamanda hipertansiyonu olan hastalarda risk 6.3 kat artmıştır (41).

Diyabetes Mellitus, özellikle periferik arter hastalığı gelişmesinde önemli başka bir risk faktörüdür. Genellikle diabetes mellitusu olan hastalarda arteriyel kalsifikasyon daha yaygındır. Periferik arter hastalığında diyabetes mellitus varlığında daha yaygın ve şiddetli arteriyel tutulum izlenmektedir (42,43). Diyabetik hastalarda femoral ve popliteal arter tutulumu diyabetik olmayan kişilere benzer, ancak tibial ve peroneal arterlerde hastalık daha yaygın oluşur. Diyabetes mellitus olan bireylerde periferik arter hastalığı gelişme riski 2-4 kata kadar artar (44). Diyabet periferik arter hastalığında gangren ve amputasyonla ilişkili bulunmuştur (45). Diyabetik hastalarda kan glukozu etkin olarak kontrol altında tutulmalıdır. Çalışmalarda kritik bacak iskemisine geçiş için

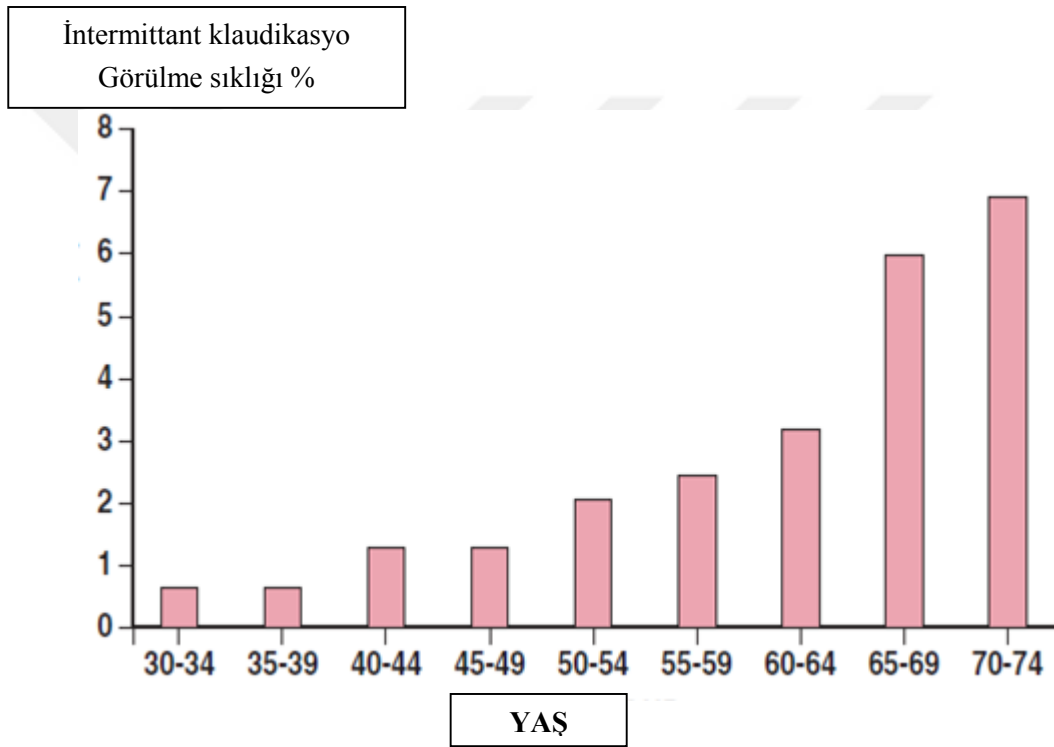
diyabetin bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Etkin kan glukozu kontrolünün mikrovasküler komplikasyonları, metformin tedavisinin özellikle kilolu hastalarda makrovasküler komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (46).

Bununla birlikte diyabetli periferik arter hastalığı hastalarının çoğunlukla asemptomatik olması nedeniyle, bu hastalara kesin olarak periferik arter hastalığı tanısının konmasının ve prevelansın belirlenmesinin güç olduğunu vurgulamaktadırlar. Diyabetik olmayanlarla karşılaştırıldığında, diyabetlilerde periferik arter hastalığı daha kötü sonuçlara yol açabilmekte, koroner arter hastalığı gelişme riski daha yüksek olmakta, alt ekstremitelerde daha ciddi anatomik arter hastalıkları ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalarda kritik bacak iskemisinin prognozu daha kötü olmakta, hastaların %30'unda amputasyon riski oluşmakta ve %20' si 6 ay içinde ölmektedir (47).

Lipid metabolizmasındaki anormallikler artmış periferik arter hastalığı prevelansı ile ilişkilidir. Total ya da LDL kolesterol değerlerindeki yükselmeler periferik arter hastalığı gelişme riskini ve klaudukasyo görülme oranını artırır. Hipertrigliseridemide periferik arter hastalığı gelişme riskini gösteren bağımsız bir değişkendir, ancak diğer lipid fraksiyonlarının periferik arter hastalığı gelişimindeki etkisi azdır (44). Hiperlipidemi, vasküler duvarın ve endotel duvarının normal homeostatik fonksiyonunun bozulması nedeniyle ateroskleroza neden olmaktadır. Periferik arter hastalığı hastalarında, genellikle düşük düzeyde HDL kolesterol ve yüksek trigliserid seviyeleri olan metabolik sendroma benzer biçimde dislipidemi eğilimi bulunmaktadır.

Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda hipertansiyonla periferik arter hastalığı arasında bir bağlantı olduğunu görülmektedir. Rotterdam çalışmasında düşük ayak bileği-kol basınç indeksi ($< 0,90$) artmış sistolik ve diyastolik kan basıncıyla ilişkili olduğu görülmüştür (48). Bireyin hipertansiyonu olması durumunda periferik arter hastalığı riski 2-3 kat artmaktadır. Bu hastalara ateroskleroza olan hastalar gibi agresif tedavi uygulanması önerilmektedir (49).

Periferik arter hastalığı çoğunlukla bir yaşlılık hastalığıdır. 60 yaşın altında görülme sıklığı % 5 olmakla beraber, hastaların % 20'si 75 yaş ve üzerindedir. Framingham Çalışması, periferik arter hastalığı görülme sıklığının 30-44 yaş aralığındaki erkeklerden, 65-74 yaş aralığındaki erkeklere kadar riskin 10 kat arttığını göstermektedir. Aynı çalışma kadınlarda da yaşa bağlı olarak riskin dramatik biçimde arttığını vurgulamaktadır. Rotterdam çalışmasında ise periferik arter hastalığı prevalansı 55-59 yaş arısında % 7 iken 85 yaşın üzerindeki hastalarda % 52 oranına kadar artmaktadır (39,48).



Şekil 3: Yaşa bağlı olarak intermittant kladikasyo sıklığındaki artış oranı (30).

Diğer bir faktör olan kronik böbrek yetersizliği hastalarında periferik arter hastalığı riski artırmaktadır. Periferik arter hastalığı görülme sıklığı diyaliz hastalarında % 30, üçüncü evre ve daha ileri kronik böbrek hastalarında ise, % 22'dir. Periferik arter hastalığının, 70 yaşın üzerinde ve diyalizin son aşamasındaki hastalarda görülme sıklığı % 46'dır. Son yıllarda özellikle plazma fibrinojeni, lipoprotein-A ve C-reaktif protein (CRP) gibi hemostatik, reolojik ve inflamatuvar belirteçlerin özellikle ilgi alanı olması

periferik arter hastalığının hem yaygınlık derecesi hem de görülme sıklığıyla ilişkili olduğunu gösteren çalışmaların yapılmasına yol açmıştır. Ridker ve arkadaşları total kolesterol / HDL kolesterol oranı ile CRP'nin birlikte gelecekte oluşacak, aralıklı klaudikasyo semptomlarının bağımsız ve güçlü birer habercisi olduğunu belirtmektedirler (39,50).

2.3.6 Klinik

Periferik arter hastalığının ana semptomları olarak eforla oluşan intermittant klaudikasyo ve istirahat ağrısıdır. İntermittant klaudikasyo özellikle yürüyüş ve egzersiz ile etkilenen kas grubunda oluşan acı, ağrı, yorgunluk veya rahatsızlık hissi anlamına gelir. Semptomlar egzersiz sonrası dinlenme ile kaybolur. Semptomların yeri genellikle darlığa en yakın bölgede oluşur. Ancak bilinmelidir ki birçok kişide hastalık belirtileri gözlenmyebilir. Bunun nedenleri; hastaların kısıtlı efor yapmaları, iyi bir kollateral akıma sahip olmaları olabilir.

Daha proksimal düzeydeki atardamar tıkanıklığında (örn: aortoiliyak segmentte) hastalar ağrının uyluklara ve kalçalara yayıldığından yakınabilirler. Çift taraflı şiddetli hipogastrik arter hastalığı ile ilişkili, yalnızca kalçayı etkileyen klaudikasyo nadiren görülmektedir. Ağrı, bir venöz hastalık (genellikle istirahatte görülen, akşamları artan, sıklıkla kas hareketleriyle geçen), kalça veya diz eklemi yangısı (yürümekle ortaya çıkan, istirahatle geçen ağrı) ve periferik sinir yangısı (daha çok yürürken dengesini kaybetmeyle karakterize, istirahatle geçmeyen ağrı) ağrısından ayırt edilmelidir (51).

Asemptomatik hastalık; hastada aterosklerotik periferik arteriyel hastalık bulunmasına karşın, klodikasyonun, ekstermite ağrısı, ekstermitede ülser ya da gangren gibi belirti ve bulguların olmaması durumudur. Klinik olarak başta hastaya rahatsızlık vermeyen bir durum gibi gözükse de kardiyovasküler hastalık riskinin yüksek olduğu bir durum olması nedeniyle önemlidir (52). Bu nedenle hastaların iyi bir öykü, fizik muayene ve gerekli tanı testleri ile değerlendirilmesi önemlidir. Fizik muayenede en dikkatli olunması gereken konu özellikle alt ekstremitte nabız muayenesidir. Belirtisi olmayan hastalarda ayak bileği-kol basınç indeksi hesaplaması periferik arter hastalığı tespit etmek için bilinen en etkili yöntemdir. Belirtisi olmayan hastalarda artmış

kardiyovasküler mortalite nedeniyle, diğer kalp damar hastalıklarını da önleyebilmek için en uygun bir şekilde tedavi edilmelidir (53).

Kritik ekstremite iskemisi; genellikle istirahatte iskemik ağrı, alt ekstremitelerde ülser ve gangren gibi durumların geliştiğini ifade etmek için kullanılır. İlerlemiş periferik arter hastalığının göstergesidir. Bu terim sadece 2 haftadan uzun süren semptomları olan kronik iskemisi olan hastalarında kullanılır. Hastalarda distal doku yatağının beslenmesi için yetersiz kan akımı vardır. Kritik ekstremite iskemisi; genellikle ateroskleroz zemininde oluşur ama aynı zamanda ateroembolik veya tromboembolik durumlar, vaskülitler, hiperkoagulabilite sendromları, tromboangiitis obliterans, popliteal tuzak sendromu veya travma nedeniyle de kaynaklanabilir. Hastaların çoğunda etkilenen ekstremite de ilerleyen zaman diliminde amputasyon gerçekleşir. Kritik ekstremite iskemisinde tedavinin hedefi iskemik arterde akımı sağlayarak bacak ağrılarını azaltmak, derideki ülser ve gangrenlerin iyileşmesini sağlamak ve ekstremite kaybını önlemektir (30,54).

Akut ekstremite iskemisi; ekstremite canlılığı için gereken kan akımının ani ve ciddi bir şekilde bozulması durumu olarak bilinir. Tipik olarak semptomlar tıkanma seviyesinin altındaki ana kas gruplarında gelişir. Arteriyal muayenede nabızın olmaması tıkanıklık seviyesini belirlemede yardımcı olabilir ancak mikroemboli ya da kollesterol embolisi durumlarında nabız muaynesi normal olabilir. Venöz ve kılcal damarların dolgun olması akut ekstremite iskemisi şiddetinin bir göstergesi olabilir. Akut ekstremite iskemisinin klasik bulgu ve belirtileri 5P belirtisi olarak bilinir. Bu belirtilerin İngilizce telafuzu “P” harfiyle başladığından dolayı 5P belirtisi olarak adlandırılmıştır. Bunlar pain (ağrı), paralizi, parestezi, pulselessness (nabızsızlık) ve pallor (solukluk) ’tur. Bazı klinisyenler 6. “p” olarak ekstremite soğukluğunu ifade etmek için polar’ı eklemektedirler.

Potansiyel akut ekstremite iskemisi nedenleri: atardamar hastalığının ilerlemesi, kardiyak emboliler, aort diseksiyonu veya embolizasyonu, greft trombozu, bir popliteal anevrizmanın trombozu, tuzaklanma veya kist, travma, phlegmasia cerulea, ergotizm, kalbin kateterizasyonuna, endovasküler işlemlere, aort içi balon pompası yerleştirilmesi, beden dışı kalbe yardımcı cihazların ve damar kapatma cihazlarının

kullanılmasına bağlı uygulayıcıdan kaynaklanan embolik komplikasyonlar. Bu bağlamda bacağın hayatiyeti çoğu kez risk altına girmektedir. Akut ekstremité iskemisi hem ekstremité kaybını önlemek hem de doku nekrozuna bağlı metabolik bozuklukları ve ölümü önlemek için erken tanı konması ve acilen revaskülarizasyon tedavisinin yapılması gereken bir durumdur (30,51).

Bunun yanında intermittant kladikasyo ile karışabilen, ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken çeşitli vasküler olmayan nedenlerde akılda tutulmalıdır. Dejeneratif eklem hastalığı, spinal stenoz ya da bel fıtığı nedeniyle oluşan lumbosakral radikülopati sonucu genellikle çok kısa mesafe yürüyüş ile veya istirahatte bile kalça, uyluk, baldır ya da ayak ağrısına neden olabilir. Bu belirti nörojenik psödokladikasyo olarak adlandırılmıştır. Lumbosakral omurga hastalığı ve periferik arter hastalığı genellikle yaşlı hasta grubunu etkiler ve dolayısıyla aynı kişide bir arada bulunabilirler. Kalça ve diz artritü yürüme ile bacak ağrısı oluşturabilir. Tipik olarak ağrı etkilenen eklemde lokalizedir, mevcut eklemde palpasyonu veya muayene manevraları ile de ağrı elde edebilir.

Egzersiz kompartman sendromu genellikle geniş baldır kasları olan atletlerde görülür, egzersizle birlikte artmış doku basıncı ile oluşur ve baldır ağrısı ve gerginliği ile sonuçlanır. Semptomlar egzersiz kesilmesinden sonra gelişir. Nadiren, miyozit gibi iskelet kası hastalıkları eforla bacak ağrısına neden olabilir. Miyozit gibi kas hastalıklarında genellikle nöromusküler muayenede anormal bulgular ve yüksek iskelet kas enzim seviyeleri görülmesine rağmen normal nabız muayenesi olması ile periferik arter hastalığından ayırt edilebilir. Kronik venöz yetmezliği olan hastalarda bazen efor ile bacakta rahatsızlık hissi olabilir ve bu durum venöz klaudikasyo olarak adlandırılmıştır (13,51).

2.3.6 Sınıflandırma

Kronik periferik arter hastalığının evrelendirilmesinde, genellikle Fontaine ve Rutherford evreleme sistemleri kullanılmaktadır. (Tablo I-II) Fontaine evreleme sistemi klinik açıdan kullanımı basittir. Ancak dökümantasyon ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi yönünden yetersizdir. Hastalık bu sınıflandırmada 4 evreye ayrılır.

Bunlar: asemptomatik hastalık, klaudikasyo intermittant evresi, istirahat ağrısı ve ülserasyon-gangren evresidir. (30,54).

EVRE	KLİNİK
I	Aseptomatik
IIA	Hafif intermittant kladikasyo (yürüme mesafesi >200m)
IIB	Orta-Ciddi intermittant kladikasyo (yürüme mesafesi <200m)
III	istirahat ağrısı
IV	Ülserasyon veya gangren

Tablo I: Fontaine evreleme sistemi

DERECE	KATEGORİ	KLİNİK	NESNEL ÖLÇÜTLER
0	0	Aseptomatik: Hemodinamik olarak önemli okluzif hastalık yok	Normal teadmill veya stress test
I	1	Hafif kladikasyon	Treadmill egzersizlerini tamamlar,*pe AP>50 mmHg
	2	Orta derecede Kladikasyon	Kategori I 1-3 arasında
	3	Siddetli kladikasyon	Treadmill egzersizlerini tamamlayamaz, peAP<50mmHg
II	4	İskemik istirahat ağrısı	İstirahat AP<60mmHg
III	5	Minör doku kaybı: İyilemeyen ülser, diffüz pedal iskemili fokal gangren	İstirahat AP<40mmHg, TP<40mmHg
	6	Major doku kaybı: Transmetatarsal düzeyin üstüne uzanım	Kategori 5'deki gibi

**%12'lik bir yokus üzerinde 2 mil/saatte 5 dakika.*

pe=egzersizden sonra, AP=ayak bilegi basıncı, BP=brakiyal basınç, TP: ayak parmağı basıncı

Tablo II: Rutherford evreleme sistemi

2.3.8 Tanı

Her hastalıkta olduğu gibi periferik arter hastalığının tanısında da ilk basamaklar öykü ve fizik muayenedir. Periferik arter hastalıklarının %90'ında hastayı hekime getiren en önemli sebep ağrıdır. Ağrının yerinin kalça, uyluk, baldır veya ayakta olması tıkalı arter segmentinin anotomik yerleşimi hakkında önemli bilgi verebilmektedir. Hastaların eşlik eden hipertansiyon, yüksek serum kolestrol veya trigliserit düzeyleri, diabetes mellitus, sigara içiciliği ve kardiyovasküler hastalık öyküsü sorgulanmalıdır. Bunun yanında hastalık ilerlemiş olsa bile birçok kişinin hastalık belirtileri göstermeyeceği veya atipik belirtiler bildireceği unutulmamalıdır.

Periferik arter hastalığı kronik progresif bir hastalıktır. Genellikle akut formu nadir görülür. Periferik arter hastalığının hastalığa özel belirtisi kladikasyo intermittantır. Kan akımının yetersiz olması nedeniyle çizgili kaslara yeterli oksijen sunulamaması sonucu oluşur. Ayrıntılı bir şekilde kladikasyonun yeri, süresi, ne kadar mesafede ortaya çıktığı sorgulanmalıdır. Ağrının istirahatte olması, oklüzyonun daha ciddi olduğunu düşündürebilir. Daha yaşlı hastalarda kladikasyo yerine bacaklarda gerginlik hissi, solukluk veya duyu azalması şeklinde yakınmalar olabilir.

Hastaların çoğunda hikaye ve fizik muayene ile tanı konabilir. Dikkatli bir fizik muayene büyük oranda yol göstericidir. Periferik arter hastalığında inspeksiyon, palpasyon ve oskültasyon ile bir çok bilgi elde edilebilir. Fizik muayenede; inspeksiyonda ekstremitelerde renk değişimi (solukluk, kızarıklık, siyanoz), trofik bozukluklar (ciltte incelme, kıllarda dökülme, tırnak bozuklukları, kas incelmesi) ve ödem varlığı incelenir. Özellikle nabız muayenesine dikkat edilmelidir. Tüm ekstremitelerde nabızları distalden proksimale doğru ve karşılaştırmalı olarak palpe edilmelidir. Palpasyonda tüm periferik nabız noktaları mutlaka palpe edilmeli ve nabız varlığı-şiddeti, trill varlığı, pulsatil kitle açısından araştırılmalıdır. Ekstremitelerde ısı kontrolü,

kapiller ve venöz dönüş zamanlarının araştırılması da palpasyonun önemli aşamalarıdır. Oskültasyonda damarlar seyirleri boyunca üfürüm açısından incelenmelidir.

Laboratuvar tetkiklerinden rutin biyokimya, serum lipid profili, diyabetik hastalarda Hemoglobin A1c düzeyi ve koagulasyon profili mutlaka bakılmalıdır. Düzgün yapılan bir fizik muayene ile kronik tıkalı atardamar hastalığı teşhis edilebilir. Ancak hastalığın lokalizasyonu, yaygınlığı ve şiddeti hakkında bilgi edinmek için yardımcı tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır.

Kesin teşhis için kullanılan birçok girişimsel ve girişimsel olmayan tanı aracı mevcuttur. Ayak bileği-kol basınç indeksi tespiti, segmental basınç ölçümleri, Doppler ultrasonografi, Doppler dalga formu analizleri ve nabız volüm kaydı bunlardan bazılarıdır . Bu testler genellikle tanı ve tedavinin yönlendirilmesi için yeterli olmaktadır. Ancak gerektiğinde manyetik rezonans (MR) anjiyografi, bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi ve konvansiyonel anjiyografi de tanıda kullanılabilir. Konvansiyonel anjiyografi tanıda kullanılan altın standart yöntem olmasına rağmen BT anjiyografi ve MR anjiyografi gelişen teknikler nedeniyle en az konvansiyonel anjiyografi kadar güvenilir şekilde kullanılmaktadır (55–58).

Ayak bileği-kol basınç indeksi, kardiyovasküler hastalığın güçlü bir belirteci olup kardiyovasküler olaylar ve mortalitenin güçlü bir öngördücü faktörüdür. Düşük ayak bileği-kol basınç indeksi ($< 0,90$) değerleri periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı ve karotis atardamar hastalığı gibi ateroskleroza öngörmektedir. Yapılan çalışmalarda düşük ayak bileği-kol basınç indeksi oranı artmış kardiyovasküler morbidite ve ölüm ile ilişkili bulunmuştur (52,59). Ayak bileği-kol basınç indeksi ölçümü şüpheli periferik arter hastasının ilk değerlendirilmesinde standart bir ölçüm haline gelmiştir. Yaygın olarak uygulanan bu yöntemde ayak bileğinin hemen üstüne yerleştirilen 10-12 cm boyutlarında tansiyon manşonu ile dorsalis pedis ve posterior tibial arterlerinin sistolik basıncını ölçmek için Doppler aleti kullanılır (60).

Normal bir ekstremitede ayak bileğindeki sistolik kan basıncı koldakinden daha yüksektir. Bu basınçların oranı ayak bileği-kol basınç indeksi olarak bilinen bir

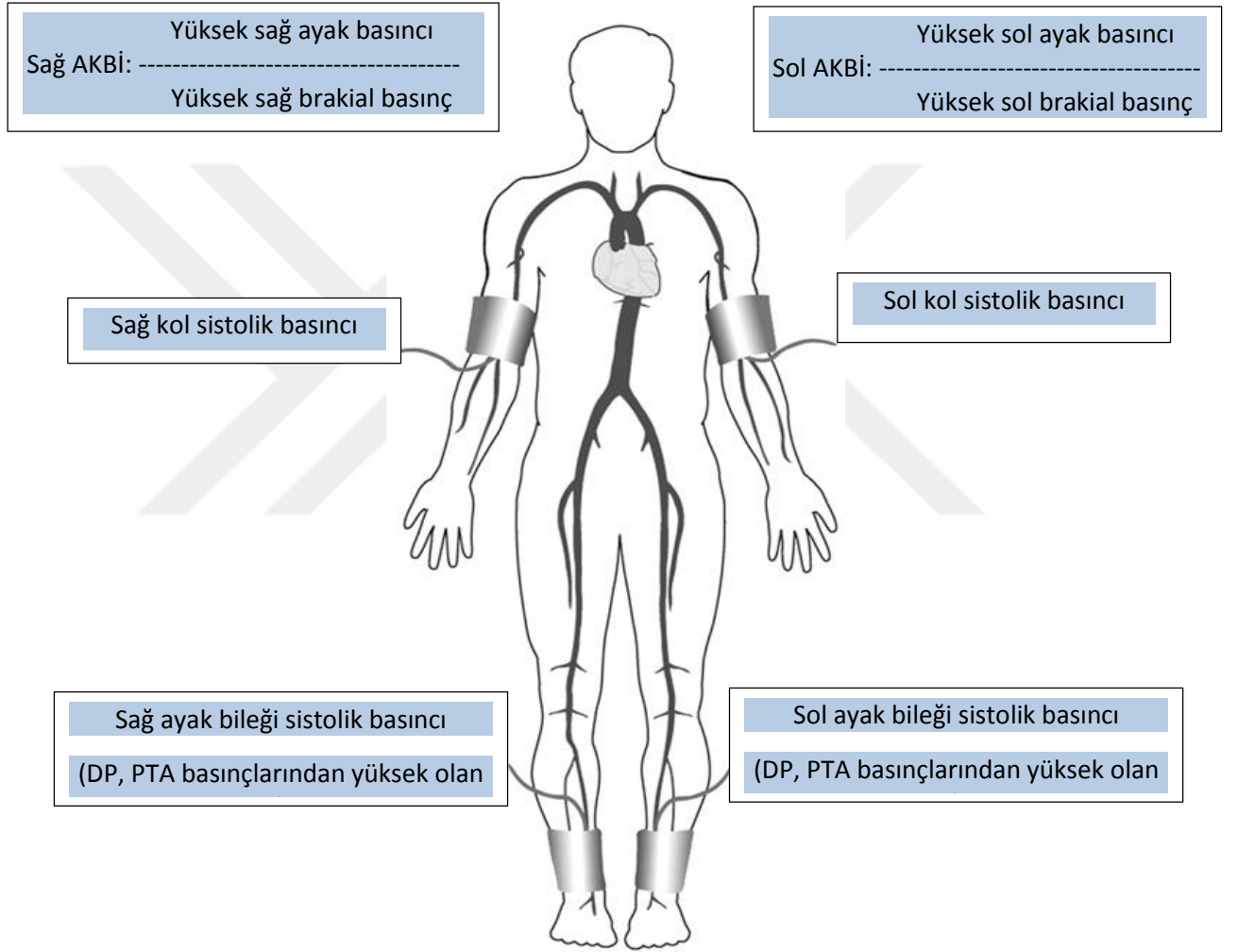
denklemlerle belirtilir. Hasta sırtüstü yatar pozisyonda bakılır. Tansiyon aletinin manşonu ayak bileğinin hemen üzerine sarılarak şişirilir. Manşon indirilirken bir el Doppler probu vasıtasıyla tibialis posterior ve anteriorda akımın başlama anı saptanır. ayak bileği-kol basınç indeksi hesaplanırken brakial arter, ayak bileği düzeyinde posteriyor tibial arter ve dorsalis pedis arter nabızlarının alındığı lokalizasyonlarda sistolik basınçlar ölçülür. O ekstremitede için posteriyor tibial arter ve dorsalis pedis arter sistolik basınçlarından yüksek olanı seçilerek üst ekstremitede yüksek olarak ölçülen brakial arter basıncına bölünür, sağ ve sol için hesaplanan ayak bileği-kol basınç indeksi düşük olanı hastaya ait ayak bileği-kol basınç indeksi olarak kabul edilir. (Şekil 4)

Ayak bileği-kol basınç indeksi normal sınırları 1.0-1.3 olarak belirlenmiştir. ayak bileği-kol basınç indeksinin 0.9'un altında olması anjiyografik olarak tanısı konmuş periferik arter hastalığında % 94 duyarlı, % 98 özgün olduğu gösterilmiştir. Ayak bileği-kol basınç indeksi değeri 0.4 ile 0.9 arası olan hastalar klaudikasyoya neden olan arteriyel tıkanıklık derecesini gösterir. Ayak bileği-kol basınç indeksi değeri 0.4'ten düşük değerler ilerlemiş iskemiye gösterir. 0.9-0.99 arası sınırdaki düşük değer, ≥ 1.3 yüksek ayak bileği-kol basınç indeksi değeri olarak bilinmektedir (61). ayak bileği-kol basınç indeksi >1.4 olduğu durumlarda özellikle yaşlılarda damar duvarında kalsifikasyona bağlı olarak sfingomanometreyle damar duvarının sıkıştırılmasında problem olabileceği ve bu nedenle yanlış yüksek ölçüm yapılabileceği akılda bulundurulmalıdır. Ancak ayak bileği-kol basınç indeksi >1.4 olması da aynı zamanda iskemiye işaret edebilir. (Tablo III)

AKBİ DEĞERİ	TANIM
<0.9	Periferik arter hastalığı
0.9-0.99	Sınırdaki düşük
1.00-1.09	Düşük normal
1.10-1.29	Normal
>1.30	Yüksek

Tablo III: Ayak bileği-kol basınç indeksi (AKBİ) değerleri

Ayak bileği-kol basınç indeksi değeri 0.9'dan küçük hastalar, ayak bileği-kol basınç indeksi değeri normal sınırlarda ve ayak bileği-kol basınç indeksi değeri 1.4'den büyük olanlar karşılaştırılmış ve düşük ayak bileği-kol basınç indeksi ve yüksek ayak bileği-kol basınç indeksi değerlerinin ölüm riski ile ilişkisi benzer bulunmuştur (62).



Şekil 4: Ayak bileği-kol basınç indeksi (AKBİ) ölçümü (64)

ACC/AHA ve Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) raporu periferik arter hastalığı tanısında ayak bileği-kol basınç indeksi ölçümünü ilk basamak olarak önermektedir. Ayak bileği-kol basınç indeksinin periferik arter hastalığı tanısında ki hassasiyeti % 79 ve özgüllüğü % 96 oranındadır. Girişimsel bir işlem olmaması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle ilk tercih edilmesi gereken tanısal testtir (23,30,63).

Ayak bileği-kol basınç indeksi alt ekstremitte fonksiyonlarının diğer klinik ölçümleri olan yürüme mesafesi, hız ve tüm fiziksel aktivite ile ilişkilidir. Azalmış bir ayak bileği-kol basınç indeksi değeri; periferik arter hastalığı tanısını doğrular, asemptomatik hastalarda PAH tanısını koydurur, bacak semptomlarının ayırıcı tanısında vasküler bir nedeni ayırt etmede faydalıdır, azalmış ekstremitte fonksiyonu olan hastaları tanımlar, uzun dönem prognoz hakkında bilgi verir. Ayak bileği-kol basınç indeksi < 0,90 olduğu durumlarda kardiyovasküler nedenli ölüm oranında 3-6 kat artışla ilişkilidir. Ek olarak düşük ayak bileği-kol basınç indeksi değeri; koroner kalp hastalığı, inme, iskemik atak, progresif renal yetmezlik ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde artmış risk ile ilişkilidir (65,66).

Doppler ultrasonografi (USG) alt ekstremitte periferik arter hastalığı tanısı koymada rutin kullanılan girişimsel olmayan tekniklerden en sık kullanılan yöntemdir. Hem anatomik bölgeyi hem de hastalığın ciddiyetini ortaya koyabilir. Diz üstü veya diz altı kullanımı arasında hiçbir önemli farklılık saptanmamıştır (67,68). İncelemenin tıkanıklık ve darlığı tespit etmede hassasiyeti % 92-95, özgüllüğü % 97-99 olarak bildirilmiştir (69). İyonizan radyasyon içermez, ucuz ve güvenilirdir. Anatomik ve fonksiyonel değerlendirme imkanı sağlar. Gerektiğinde tekrar edilebilir ve hasta başında inceleme yapılabilir. Değerlendirme süresinin uzunluğu ve uygulayıcı bağımlı olması USG incelemenin temel dezavantajlarıdır. Damarlarda aşırı kalsifikasyon, ileri derecede ekstremitte ödemi ve açık yara varlığında inceleme güçleşir (70,71).

Normal bir arterde dalga formu trifaziktir. Kardiyak sistol sırasında arterde ileri doğru bir akım vardır. Diyastolün başında akım ters döner. Normal trifazik sinyal damarda darlık gelişmişse değişime uğrar. Monofazik akım proksimaldeki darlık veya

tıkanıklığı gösterir (72). Darlık minimalse, lezyonu distalinde sinyal kaybı veya diyastol ortasında ileri akım komponentinin ortadan kalkması bifazik sinyalle sonuçlanır. Darlık ciddileştikçe sinyal monofazik hale gelir. Ekstremitenin değişik yerlerinde Doppler sinyalini değerlendirip darlık yerleşimi belirlenebilir. Darlık proksimalinde pulsatilitede artış ve distalde ise azalma dolaylı bulgular olarak kaydedilmektedir. Arteriyel pulsasyonun gözlenmemesi, lümen içi ekojenik materyal, çap değişimi, akım sinyali alınmaması tıkanıklığın göstergeleridir. Doppler inceleme ile darlık, tıkanıklık, anevrizma, diseksiyon ve arteriyovenöz fistül gibi oluşabilecek komplikasyonlar da değerlendirilebilir (73).

Manyetik rezonans anjiyografi periferik arter hastalığı tanısında kullanılabilen diğer bir tanı testidir. Ancak, uzun tarama zamanı ve hasta hareketi, ciddi bozuk kan akımı ve damar düzensizliği varlığının neden olduğu artefaktlar nedeniyle bazen kullanımı kısıtlanır. Kontrast madde ve iyonize radyasyon kullanılmadan endotelial düzeyin detaylı görüntülenmesi ile bilgisayarlı tomografiye; yüksek yumuşak doku kontrastı, uygulayıcıya bağımlı olmaması, hava ya da kemik ara yüzeylerden etkilenmemesi ile de USG'ye üstünlük göstermektedir. Arteriyel ağacın üç boyutlu olarak görüntülenmesi sağlanabilir. Tecrübeli kişiler tarafından yapılan değerlendirmeler oldukça güvenli ve efektif olarak kabul edilmektedir ve gelecekte anjiyografi yerine kullanılabileceği düşünülmektedir. Manyetik rezonans anjiyografi ile iyi görüntülenemeyen alt ekstremita damarlarını görüntüleyebilir. Popliteal entrapman gibi kas ve tendon hastalıklarının arteriyel patolojiye eşlik ettiği durumlarda çok yararlıdır. Otuz iki çalışmanın yer aldığı bir metanalizde manyetik rezonans anjiyografinin hassasiyet % 94,7 , özgüllüğü % 95,6 olarak bulunmuştur (23,67,68).

Bilgisayarlı tomografi anjiyografi de tanı ve anatomik yerleşim belirlemede manyetik rezonans kadar başarılıdır. manyetik rezonans anjiyografinin kullanılamadığı metalik cisim varlığında başarıyla kullanılabilir. Arteriyel stentlerde artefakt görünümü oluşmaz. Hem revaskülarizasyon adayı hastaların belirlenmesinde hem de uygulama sonrası greft açıklığının değerlendirilmesinde başarıyla kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada % 50 den büyük darlıkları saptamada % 96 hassasiyet ve % 98 özgüllüğü olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber kontrast madde kullanılması gerektiğinden

böbrek yetmezliği olanlarda kullanımı sınırlıdır. Elde edilen iki boyutlu görüntüler rekonstrüksiyon teknikleri kullanılarak üç boyutlu görüntülere dönüştürülebilir (23,74).

Konvansiyonel anjiyografi periferik arter hastalığı tanısında altın standart tanı yöntemidir. Ancak girişimsel bir yöntemdir ve diğer tanı testleriyle karşılaştırıldığında kanama, infeksiyon, diseksiyon ve hematoma gibi istenmeyen durumların riski yüksektir. Hessel ve arkadaşları transfemoral yolla yapılan anjiyografi işlemlerinde komplikasyon oranını % 1.73 olarak tespit etmişlerdir. % 0.47 kateter giriş yerinde hemoraji, arteriyel obstrüksiyon, psödoanevrizma ve arteriyovenöz fistül gibi isleme bağlı, % 0.64 perforasyon veya ekstralüminal kontrast madde birikimi, emboli ve kateter kırılması gibi katetere bağlı komplikasyonlar ile karşılaşmışlardır (23,75).

Yukarıda bahsedilen tanı testleri dışında yürüme bandı egzersiz testi de periferik arter hastalığının tanısında kullanılan bir diğer testtir. Koşu bandı testi, başlıca semptomların ortaya çıkışı, yürüme mesafesi ve en uzun yürüme mesafesi üzerine objektif fonksiyonel bilgiler sağlar. İstirahatte sınırda ayak bileği-kol basınç indeksi indeksli, periferik arter hastalığını düşündüren bulguları olan hastalarda yararlıdır. Vasküler klaudikasyonu (egzersizden sonra bacak basıncında düşüş) nörojenik klaudikasyondan (bacak basıncı sabit kalır veya artar) ayırt etmeye de yardımcı olabilir. Tedavinin etkinliğini (egzersiz rehabilitasyonu, ilaç tedavileri ve revaskülarizasyon) değerlendirmek için izlem sırasında standartlaştırılmış koşu bandı testinin yapılması da öne sürülmektedir. Genellikle koşu bandında % 10 eğimde 3,2 km/s hızda yürürken bu test yapılır. Ancak, hızı sabit tutarken 3 dakikada bir koşu bandının eğimini sürekli artırma gibi birkaç teknik değişiklik yapılır (76).

2.3.9 Tedavi

Periferik arter hastalığı olanların hepsinde, ilerde oluşacak kardiyovasküler hastalık olay riski yüksektir. En önemli ölüm nedeni başta koroner arter hastalığı olmak üzere aterosklerozun diğer organ tutulumlarıdır. Bu nedenle tedavide amaç hastanın semptomlarının düzeltilmesinin yanında hastalığın ilerlemesini engellenmesi, gerek lokal, gerekse sistemik komplikasyonların azaltılması olmalıdır. Bu amacı

gerçekleştirecek olan en iyi tedavi temel olarak risk faktörlerinin azaltılmasını içerir. Prognozu iyileştirmek için genellikle ikincil korunma zorunludur. Asemptomatik periferik arter hastalığı olanlarda profilaktik revaskülarizasyon için hiçbir gereklilik yoktur (51). Her hasta bireysel olarak değerlendirilmeli; konservatif tedavi, girişimsel radyoloji (endovasküler teknikler) veya cerrahi tedaviler tek başına ya da birlikte uygulanmalıdır (77).

Hastaların tedavisi yaşam tarzı değişikliği, sigarayı bıraktırmaya odaklanma, her gün 30 dakika egzersiz, beden kütle indeksinin normalleşmesini ($\leq 25 \text{ kg/m}^2$) ve bir Akdeniz diyetini içermelidir. Kan basıncını kontrol için farmakolojik tedavi ilave edilebilir. Hedeflenen LDL kolesterol ($<2,5 \text{ mmol/L}$ [100 mg/dL]) mümkünse $<1,8 \text{ mmol/L}$ ($<70 \text{ mg/dL}$) düzeyine ulaşmak için lipit düşürücü tedavi kullanılır. Diyabet hastalarında $<7\%$ düzeyinde glikolize hemoglobin (HbA1c) hedefine ulaşmak için kan şekeri kontrol altına alınmalıdır (51,78).

Sigara içimi periferik arter hastalığı için önemli bir risk faktörüdür (79). Toplum genelinde sigara içimi periferik arter hastalığı riskini 2-6 kat artırmıştır (80). Halen sigara içen PAH hastalarında amputasyon, postoperatif komplikasyonlar ve ölüm riski de artmıştır (81). Sigara içenlere sigarayı bırakmaları önerilmeli ve sigarayı bırakma programları teklif edilmelidir. Yüksek düzeyde nikotin bağımlılığı olan hastalarda nikotin replasman tedavisi, bupropiyon veya veraniklin sigarayı bırakmayı kolaylaştırabilir. Kardiyovasküler hastalığı olanlarda üç ilacın tümü de güvenlidir (82,83).

Konservatif tedavi; aralıklı klaudikasyonu olan hastalarda konservatif tedavinin amacı semptomları iyileştirmektir. (örn: yürüme mesafesi ve konforu) Yürüme mesafesini artırmak için halen egzersiz terapisi ve ilaç tedavisi olmak üzere iki strateji kullanılmaktadır.

Periferik arter hastalığı olanlarda semptomları iyileştirme ve egzersiz kapasitesini artırma açısından egzersiz terapisi etkili olmaktadır. Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber egzersiz özellikle kladikasyo hastalarında yürüme mesafesinde önemli düzelme sağlamaktadır. Sürekli bacak ağrısı çeken 1200 katılımcının verilerini

içeren bir metaanaliz, egzersiz terapisini rutin tedavi veya plasebo ile karşılaştırmış, egzersizin, toplam yürüme düzeyinde yaklaşık % 50-200 oranında iyileşme sağladığını göstermiştir. İki yıla kadarda iyileşmelerin devam ettiği görülmüştür (84). Yürürken hastanın ağrı ile yürüyebileceği maksimum mesafeye kadar yürütülmesi, ağrının başladığı noktaya kadar yürütülmesine göre daha üstündür. Egzersiz programının yıl boyunca yapılıyor olması kısa süreli programlara göre daha etkilidir.

Medikal tedavide; tromboz profilaksisi için en sık asetilsalisilik asit veya warfarin kullanılmaktadır. Antikoagülasyon amacıyla en sık warfarin kullanılırken, heparin de bu amaçla sık kullanılır. Antikoagulan ilaçlar, pıhtılaşma faktörlerinin etkinliğini veya sentezini bozarak pıhtılaşma olayını inhibe eden ve böylece kanın koagülasyon yeteneğini azaltan ilaçlardır. Antikoagulan tedavi kronik fazdaki şiddetli iskemik ekstremitedeki kollateral kan akımını iyileştirmek için kullanılır. Oral antikoagulanlar, ateroskleroza olan hastalarda, tromboembolik olayların sıklığını azaltmaktadır (85).

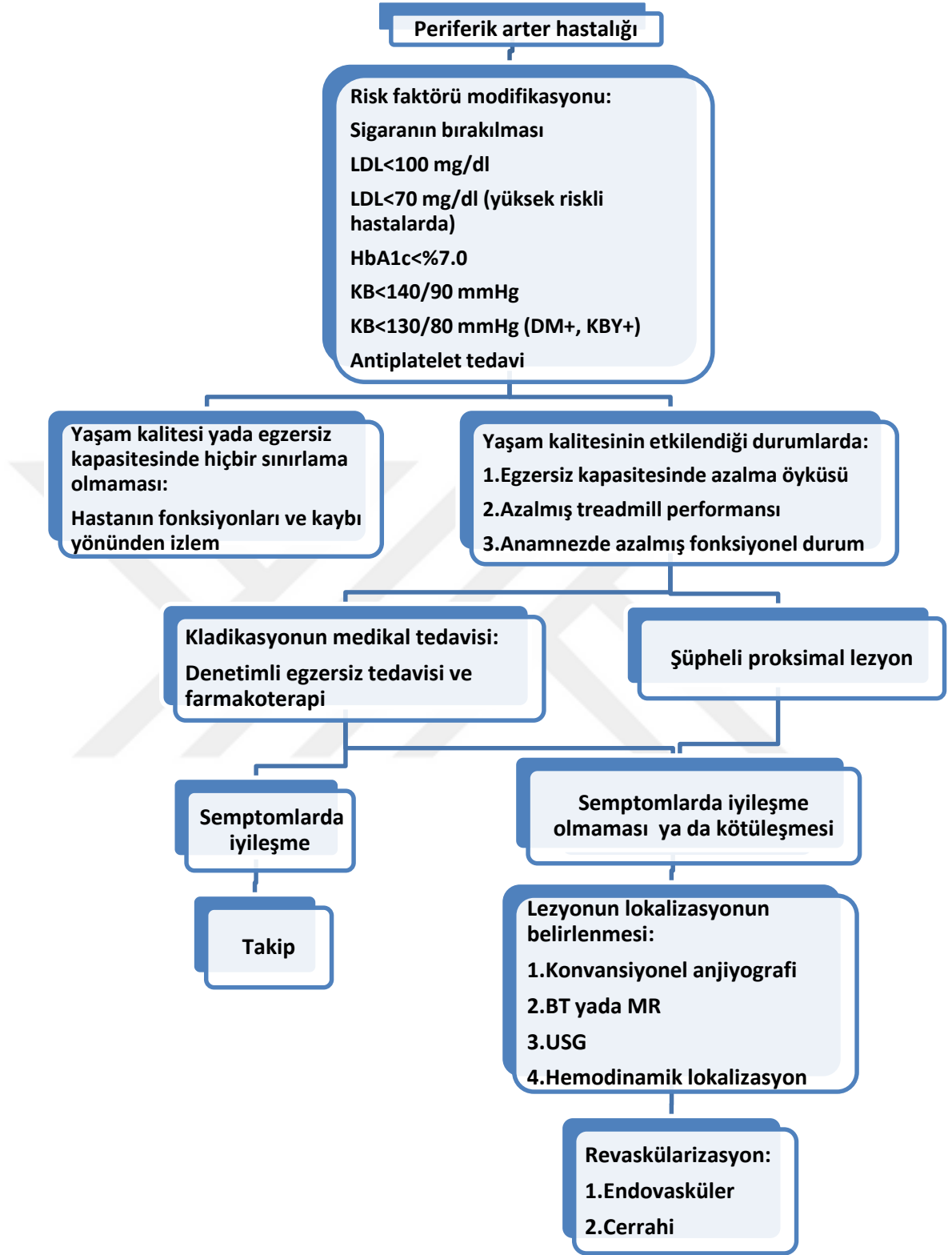
Asetilsalisilk asit ve diğer antiplatelet maddeler (klopidogrel) uzun dönemde periferik arter hastalığı olan hastaların tedavisinde kardiyovasküler olayların riskini azaltmada önemli tedavilerdir. Asetilsalisilk asit trombositlerin salgılanmasını ve agregasyonunu inhibe eder. Bu etkisi, arazişidonik asidden prostoglandinlerin sentezinde anahtar enzim olan siklooksijenazı geri dönüşümsüz olarak asetilleyerek inhibe edip, trombositlerde Tromboksan A₂ sentezini bloke etmesinden kaynaklanmaktadır. Periferik arter hastalığı durumunda iskemik olayları önlemede ilk tercih edilen antitrombosit ilaçtır. Ancak bu ilaçların (antikoagulan ve antitrombositler ilaçların) klaudikasyon ve yürüme mesafesi üzerine direkt etkisi ile ilgili faydasını gösteren çalışma yoktur (86).

Silostazol bir fosfodiesteraz -3 inhibitörüdür. Silostazolle plaseboyu karşılaştıran dokuz çalışmanın (1258 hasta) toplu analizinde ortalama 20 haftalık izlemde plaseboya göre bu ilaç yürüme mesafesinde mutlak bir iyileşmeyle (+ 42,1 m) ilişkilendirilmiştir (87). Başka bir metaanalizde en uzun yürüme mesafesinin günde 50 mg silostazolle ortalama 36 m, günde 100 mg'lık dozla hemen hemen iki kat (70 m) arttığı gösterilmiştir (88). Klaudikasyonu olan hastaların yaşam kalitesinde iyileşme olduğu da bildirilmiştir

(89). Farmakolojik özellikleri nedeniyle kalp yetersizliği durumunda kaçınılması gerekir. En sık görülen yan etkiler baş ağrısı, ishal, baş dönmesi ve anormal kalp çarpıntılarıdır. Pentoksifilin de fosfodiesteraz inhibitörünün beyaz ve kırmızı kan hücrelerindeki şekil bozukluklarını iyileştirir ve kan akışkanlığını artırır. Yedi yüz seksen sekiz hastayı kapsayan altı çalışmanın bir metaanalizinde, pentoksifilinle yürüme mesafesinde artış (+ 59 m) saptanmıştır (88).

Tıkalıcı atardamar hastalığı için girişime; hastanın şikayetlerinin şiddeti, ekstremitenin perfüzyon durumu, yaşam kalite skoru, ayak bileği-kol basınç indeksi ve hastanın sosyal durumuna göre karar verilmektedir. Temel olarak cerrahi ve radyolojik yöntemleri içeren endovasküler cerrahi olmak üzere başlıca iki revaskülarizasyon yöntemi vardır. Hem proksimal hem distalde sorunu olan hastalarda önce proksimal sorunu düzeltilmelidir. Proksimal lezyon tedavi edildikten sonra kritik iskemi ya da enfeksiyon halen devam ediyor ise distaldeki lezyon da düzeltilmelidir.

Kritik iskemi belirtileri olmadığı sürece aşırı bozulmuş ekstremita perfüzyonu ($AKBI < 0,4$) varlığında revaskülarizasyon gereksizdir. Ancak kritik bacak iskemisi belirtileri gösteren hastaların tümünde teknik açıdan mümkün olduğunda gecikmeden revaskülarizasyon denenmelidir. Koroner veya serebrovasküler hastalıkların taranması veya değerlendirilmesi (klinik açıdan stabilse) kritik bacak iskemisi olan hastaların tedavisi geciktirilmemelidir. Tıbbi tedaviye esasen en azından trombosit inhibitörleri ve statinlerle başlanmalıdır (23,90,91). Hastaların tedavi stratejisi Şekil 5’ de kısaca özetlenmiştir.



Şekil 5: Periferik arter hastalığı tedavi algoritması (30)

2.4 Genetik Polimorfizmin Periferik Arter Hastalığı Oluşumuna Etkisi

Periferik arter hastalığı olan hastaların artmış kardiyovasküler mortalite, azalmış fonksiyonel kapasite ve daha kötü prognoza sahip oldukları bilinmektedir. Bu hasta grubunda belirlenebilecek artmış serum inflamatuvar biyobelirteçler veya genetik biyobelirteçler, periferik arter hastalığı riski taşıyan hastaların tanınmasında, alt ekstremitte ateroskleroz fizyopatolojisinde ve gelecekte uygulanabilecek daha yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde önemli yere sahiptir (92).

Periferik arter hastalığının oluşumunda, genetik etki çok değişkendir, ikizlerde yapılan çalışmalarda genetik etkinin % 50'lere ulaştığı gösterilmiştir. Çevresel risk faktörleri aynı olan, fakat farklı genetik özelliklere sahip toplumlarda hastalığın görülme sıklığının farklı olması, hastalığın oluşumunda ki genetik etkinin bir göstergesidir (93).

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taramasında ayak bileği-kol basınç indeksi ≤ 0.90 olan İspanyol olmayan siyahlarda periferik arter hastalığı sıklığının (% 7,8) beyazlardan (% 4,4) daha fazla olduğu gösterilmiştir (30). Periferik arter hastalığı görülme sıklığında böyle bir etnik fark olması son zamanlarda yapılan GENOA (Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy) çalışmasında da onaylandı ve bu farkın aterosklerozun klasik risk faktörleri ile açıklanabilir olmadığı gösterildi. GENOA çalışmasına alınan Afrika kökenli Amerikalılarda diyabet ve hipertansiyon görülme sıklığı İspanyol olmayan beyaz bireylere göre daha daha yüksek derecede idi. Yapılan çoklu regresyon analizinde; yaş, cinsiyet ve diğer geleneksel risk faktörleri düzeltildikten sonra düşük ayak bileği-kol basınç indeksi ve periferik arter hastalığı varlığını göstermede Afrika kökenli Amerikan etnik kökene sahip olmanın bir belirleyici olduğu görüldü (94).

Birçok aile çalışmaları periferik arter hastalığı kalıtımını değerlendirilmiştir. The National Heart, Lung and Blood Institute ikiz çalışmasında periferik arter hastalığı kalıtımını değerlendirmek için 94 tek yumurta ikizi ve 90 çift yumurta ikizi beyaz erkek çiftleri alınmıştır (95). Düşük ayak bileği-kol basınç indeksi oranları tek yumurta ikizi olan grupta % 33 çift yumurta ikizlerinde ise % 31 benzer uyumlulukta idi. Çalışma popülasyonunda periferik arter hastalığı prevalansı % 8,2 olarak verilmiş ve bulgular,

periferik arter hastalığı olan ikizlerde, randomize olarak alınan periferik arter hastalığı olan bireye göre 4 kat daha yüksek oranda bulunmuştur. Sonuçlar genetik faktörlerin kardiyovasküler hastalık risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra ayak bileği-kol basınç indeksindeki değişkenliğe yaklaşık % 48 oranında belirleyici olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, İkiz çiftlerdeki periferik arter hastalığındaki benzerlik, tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerinden yüksek değildi. Bu bulgular, ikiz bireylerde periferik arter hastalığı gelişimindeki kalıtımın genel olarak yüksek göreceli riskden ziyade daha kısıtlı bir etkisi olduğunu düşündürmektedir (95).

Framingham Offspring Çalışmasında düşük ayak bileği-kol basınç indeksi oranlı katılımcılar arasında kalıtımın etkisi değerlendirilmiştir. Katılımcılar 999 aileden 1097 erkek ve 1189 kadın bireydi. Yapılan analizlerde kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra, ayak bileği-kol basınç indeksi üzerine kalıtımın etkisinin % 22 olduğu belirlenmiştir. Kardiyovasküler hastalık risk faktörlerindeki değişkenliğin ise % 14 oranında katkısı olduğu görülmüştür. Sonuçlarda ayrıca belirtilen bireyler arasındaki ayak bileği-kol basınç indeksindeki % 65 oranında değişkenliğin genetik ve çevresel faktörler tarafından açıklanabilir olmadığı görüldü (96). Bu üç çalışma birlikte değerlendirildiğinde, periferik arter hastalığında kalıtımın etkisinin önemli olduğunu makul bir şekilde önerebiliriz.

Bugüne kadar, periferik arter hastalığının belirlenebilmesi için kesin bir genetik belirteç tespit edilememiştir. Son zamanlarda, periferik arter hastalığı varlığında spesifik gen polimorfizmini değerlendiren az sayıda vaka-kontrol çalışmaları bildirilmiştir. Diğer aterosklerotik hastalıklar gibi periferik arter hastalığında, çevresel faktörlerin bireyin genetik yatkınlığı ile kompleks şekilde etkileşmesi sonucu oluşur. Periferik arter hastalığı oluşumundaki genetik yatkınlığa büyük olasılıkla birçok gen dizisinde oluşan mutasyonların mütevazı katkıları etkili olmuştur. Bu mutasyonlar büyük olasılıkla hem periferik arter hastalığı hemde koroner arter hastalığında etkili olsa da, muhtemelen değişik bir dizi mutasyonlar özellikle periferik arter hastalığına duyarlılığın artmasından sorumludur. Periferik arter hastalığı yaygınlığı ve yüksek toplumsal yüküne rağmen nispeten daha az genetik mutasyonlar bilinmektedir (97).

Kalıtsal kardiyovasküler hastalık riskini gösteren belirteçleri arasında kan koagülasyon genlerindeki varyasyonlar; faktör V (FV), faktör II (protrombin) ve XIII (FXIII), β -fibrinojen (FGB), platelet glikoprotein IIIa (GPIIIa), plazminojen aktivatör önleyicisi-1 (PAI-1), 5,10-metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) yanı sıra, apolipoproteinler B (Apo B) ve E (Apo E) etkili olabilir (98). Onrat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada periferik arter hastalığı gibi ateroskleroz zemininde gelişen miyokard infarktüs hastalarında bu genlerde oluşan mutasyon analizlerine bakılmıştır. Yapılan analizlerde hiperlipidemik hasta grubunda en sık genetik varyasyonu protrombin, faktör XIII ve MTHFRC677T genlerindeki mutasyonları içermektedir. MTHFRA1298C ve PAI-1 mutasyonları diabetes mellitus olan miyokard infarktüs hastalarında en sık görülen genetik varyasyonlardı. ACE delesyonu kardiyovasküler olay öyküsü olan ailelerde anlamlı şekilde ilişkili olduğu görüldü. Bu çalışmada genetik varyasyonlar ile risk faktörleri arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (98).

Yapılan bir çalışmada Tip 2 Diabetes Mellituslu hastalarda periferik arter hastalarında C-reaktif proteinde A3872G gen polimorfizmi ve bel/kalça oranı indeksi araştırılmış. Periferik arter hastalığı olanlar (GG: 48.1, AG: 29.1, AA: 22.8) ile olmayanlar (GG: 53.8, AG: 26.7, AA: 19.5, $p=0.258$) arasında genotip dağılımında anlamlı farklılık saptanmamış. Klasik risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra, "A" alleli (AG + AA) taşıyıcıları ile GG homozigotlar karşılaştırıldığında periferik arter hastalarında yüksek "A" alleli oran gözlenmiş. (AG+AA):82(40.0) ve GG:76(34.2), (OR 1.622, 95%CI 1.029-2.536, $p=0.037$). Periferik arter hastalarında, GG homozigotlu bireylerde AA homozigot ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşük bel/kalça oranı bulunmuştur (99).

Yapılan çalışmalarda çalışılan genlerin, sadece bireye dışardan veya içerden gelebilecek risk faktörleri ya da uyarılar ile birlikte periferik arter hastalığı gelişimine katkıda bulunabileceği görülmüştür (97). Periferik arter hastalarını içeren bir metanalizde; çalışılan genlerdeki yüksek allel sıklığı olmasına rağmen periferik arter hastalığının görülmesi rölatif olarak daha düşük olduğu görülmüştür (100). Bu genlerin belirlenmesi, periferik arter hastalığı gelişimindeki fizyopatolojik yolların incelenmesi ile ortaya çıkmaktadır. Bu metanalizde 37 çalışmada gen polimorfizminin

işlevsel etkileri literatürde bildirilmiştir. Yedi çalışmada ise, bulunan polimorfizmin işlevselliği bilinmemektedir; fakat bu işlevsiz polimorfizmlerin etken alleller ile bir bağlantı dengesizliği olması muhtemeldir (101). Bu metanalizde Faktör II (protrombin) (20210 G/A) dominant mutasyonu ve allel oranı anlamlı olarak periferik arter hastalığında yüksek bulunmuştur. Bununla beraber MTHFR (677 C/T) allel oranı ve dominant mutasyonu aynı şekilde anlamlı bulunmuş (100).

2.4.1 Kardiyovasküler risk panelinin periferik arter hastalığında kullanımı

Günümüzde kardiyovasküler hastalıklarla bağlantılı olduğu düşünülen genetik bölgeler belirlenmiştir. Bunlardan en önemlileri: Faktör II protrombin (G20210A), Faktör V (G1691A&H1299R), MTHFR (C677T&A1298C), Faktör XIII (V34L), β -Fibrinojen (-455 G-A), PAI-1 (4G/5G), HPA-1 (a/b), ACE (I/D), ApoB (R3500Q), ApoE (e2/e3/e4)'dür. Yapılan çalışmalar sonucunda en sık kullanılan kardiyovasküler gen polimorfizmleri birleştirilmiş ve CVD (Cardiovascular Disease) StipAssay (ViennaLab, Labordiagnostika, GmbH, Vienna, Austria) içinde toplanmıştır.

Trombotik olaylar edinsel (yaşa bağlı, cerrahi, oral kontraseptif, hormon tedavisi ve gebelik) veya koagülasyon elementleri ile antikoagulan zincirinin kalıtsal defektlerinde karşımıza çıkabilir. Periferik arter hastalığının patofizyolojisinde damar duvarında oluşabilecek enflamasyon ya da koagülasyon mekanizmasındaki genetik bozukluklara bağlı oluşabilecek ateroskleroz ana nedendir (35,102). Koagülasyon mekanizmasında ve ateroskleroz gelişimde önemli yollarda görev yapan genlerde oluşabilecek polimorfizmler bir kardiyovasküler hastalık olan periferik arter hastalığının oluşumunda önemli etkileri olabilir.

Faktör V G1691A (Leiden) Mutasyonu: Faktör V Leiden' in oluşumuna neden olan G1619A mutasyonun bulunduğu bölge, Aktive Protein C (APC)'nin Faktör Va' yı yıktığı üç kesim noktasından birisidir. Mutasyon sonucu APC' ye rezistans gelişir ve Faktör V Leiden, Faktör Va' ya göre 10 kat daha yavaş yıkılır ve dolaşımında daha uzun kalır. Aktive protein C (APC) doğal antikoagülandır Aktive protein C (APC), koagülasyon mekanizmasında faktör Va ve faktör VIIa'yı inaktive etmektedir. Faktör V mutasyonu varlığında bu inhibisyon gerçekleşmemekte, böylece trombin üretimi ve pıhtı oluşumu artmaktadır. Heterozigot 1691GA mutasyonu venöz tromboz riskini 3-8

kat (103), hamilelik sürecinde venöz tromboemboli (VTE) riskini 8 kat, gebelik kaybı, fetal büyüme gerilikleri ve preeklampsi riskini 2-3 kat, plasental ablasyonu 5 kat arttırmaktadır (104). Homozigot 1691AA mutasyonu ise; venöz tromboz riskini 9-80 kat (103–105), gebeliğe bağlı gelişen VTE riskini 20-40 kat arttırmaktadır (106). Faktör V Leiden görülme sıklığı toplumun genelinde % 5, venöz tromboemboli olgularında ise % 11-21 arasında olduğu tahmin edilmektedir (107,108).

Faktör V H1299R (FVR2) Mutasyonu: H1299R mutasyonunun (özellikle homozigot formu) APC rezistansına neden olduğu bildirilmiştir. APC rezistansının, tekrarlayan gebelik kayıplarında kalıtsal trombozun en sık nedeni olduğu gösterilmiştir. Heterozigot Faktör V Leiden mutasyonu VTE riskini 3-8 kat artırırken, Faktör V H1299R mutasyonu ile birlikte görüldüğünde VTE riski ilaveten 3 kat daha artmaktadır (109). Heterozigot FVR2 varyantı, tekrarlayan gebelik kayıplarında kritik bir rolü vardır ve risk faktörü olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (110).

Protrombin G20210A Mutasyonu: plazma protrombin düzeyini arttırmakta ve venöz tromboz eğilimine neden olmaktadır (111). Protrombin 20210A mutasyonunun görülme sıklığı ise toplumun genelinde ve venöz tromboemboli olgularında sırası ile % 2 ve % 9 olarak bildirilmiştir (112). Protrombin G20210A mutasyon sıklığı dünyada %0.7-4 arasındadır. Bu nokta mutasyonunu heterozigot taşıyanlarda venöz tromboz riski üç kat artmıştır (111,113). Heterozigot 20210GA mutasyonu venöz tromboemboli (VTE) rölatif riskini 2-5 kat (114). Homozigot 20210AA mutasyonu VTE riskini 10 kat (115), gebeliğe bağlı olarak gelişen VTE riskini ise 26 kat artırmaktadır (104).

MTHFR C677T Mutasyonu: Oluşan bu mutasyon metilentetrahidrofolat redüktaz enzim aktivitesini azaltarak kardiyoserebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü sayılan hiperhomosisteinemi ve homosisteinüri oluşumuna neden olmaktadır. Homosistein metabolizmasında görevli metilentetrahidrofolat redüktaz enzimindeki mutasyon sonucu enzimin termolabil hale gelmesi ve bunun da homosistein düzeylerinde orta derecede bir yükselmeye sebep olması, bu mutasyonun arteriyel trombozlarla ilişkisinin araştırılmasına neden olmuştur. Artmış homosistein düzeyi endotel fonksiyonlarının fonksiyonlarını bozar (116,117). Homosistein konsantrasyonundaki artış ise tromboembolizm, ateroskleroz, koroner arter hastalığı,

preeklamps, n6ral t6p defektleri ve inmeye neden olabilmektedir. Homozigot 677TT mutasyonu tromboz riskini 2-3 kat arttırdığı bildirilmiş olup (115), tekrarlayan gebelik kayıplarında 6nemli rol6 olduğu bildirilmiştir (110).

MTHFR A1298C Mutasyonu: Plazma homosistein konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır. Heterozigot A1298C ve heterozigot C677T birlikte g6r6lmesi durumunda veya homozigot 677TT bireylerde metilentetrahidrofolat red6ktaz aktivitesinin d6řt6ėu ve homosistein d6zeyinin y6kseldiği g6sterilmiştir (115,118).

Fakt6r XIII V34L Mutasyonu: Fakt6r XIII, fibrin monomerleri arasında 6apraz bağlar oluşturmakta ve pıhtıyı fibrinolize karşı daha diren7li hale getirmektedir. Koag6lasyon kaskadının son enzimi olup fibrin stabilizasyonunda 6nemli rol6 vardır (119). Mutasyon sonucunda artmış Fakt6r XIII aktivitesine neden olur. FXIIIa'yı kodlayan gende g6r6len guanin- timin (G-T) değişimi en sık rastlanan mutasyondur ve değişim 34. aminoasitte valin yerine l6sin ile değişimine yol a7ar (120,121). Bu mutasyon trombinin FXIII 6zerinde proteolitik aktivite g6sterdiği b6lgeyi etkileyerek FXIII'6n aktive edilmesini engellemektedir (122). Miyokard enfarkt6s6 (123), arteriyal-ven6z tromboembolizm olaylarında (121,124) ve serebrovask6ler hadiselerde artma (125), bu mutasyonun sıklığındaki artış ile gelişebilecek hastalıklardan bazılarıdır.

Beta Fibrinojen -455 G>A Mutasyonu: Fibrinojen seviyelerinde artışa neden olmaktadır. Artmış plazma fibrinojeni ateroskleroz varlığına neden olabilir ve koroner kalp hastalığı i7in major risk fakt6r6 olarak kabul edilmesi gerektiği 6nerilmiştir (126). Miyokard enfarkt6s6, serebrovask6ler hastalık ya da periferik arter hastalığı gibi aterosklerotik hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (127). Homozigot 455 A>A mutasyonunda tekrarlayan gebelik kaybı riskinin arttığı g6zlemlenmiştir (126,128).

PAI 4G/5G Mutasyonu: Plazminojen aktivat6r inhibit6r-1 damar duvarı hasarı sırasında endotel h6crelerinden salgılanır, tromb6s stabilizasyonunda ve yara iyileşme s6recinde 6nemli rol alır (129). Plazminojen aktivat6r inhibit6r-1 genellikle şu durumlarla ilişkilidir; vask6ler enflamasyon, ateroskleroz, metabolik sendrom ve Tip II Diyabetes Mellitus olan hastalarda artmıştır. Plazminojen aktivat6r inhibit6r-1 konsantrasyonu y6kselmesiyle birlikte fibrinolitik aktivite bozulmaktadır ve trombotik

olaylara yatkınlık artmaktadır. Plazminojen aktivatör inhibitör-1 artmış aktivitesi ile koroner arter hastalığı ve miyokard enfarktüsü risk artışı ilişkilendirilmiştir (130).

GPIIIa L33P (HPA-1) Mutasyonu: Glikoprotein IIIa (GPIIIa) trombosit yüzeyi üzerinde bulunan fibrinojen reseptörüdür ve trombosit agregasyonunda rol oynar. Normal allel A1 olarak ifade edilir. A2 alleli erken yaşta myokard enfarktüsüne ve inmeye yatkınlıkta önemli rol oynadığı gösterilmiştir (131,132). Yine yapılan bir başka çalışmada tekrarlayan gebelik kayıplarında heterozigot GPIIIa L33P (HPA-1) mutasyonunun etkisi gösterilmiştir (133).

ACE İnsersiyon/Delesyon Genotipleme: İnsan anjiyotensin dönüştürücü enzimi (angiotensin converting enzyme-ACE) karaciğer, akciğer, böbrek ve beyin dokusunda bulunmakla beraber daha çok akciğer ve böbrek kapiller endotel hücrelerinin üzerinde bulunmaktadır (134). ACE geni; anjiotensin I'i anjiotensin II'ye dönüştürerek kan basıncı düzenlenmesi ve elektrolit dengesi üzerinde önemli rol oynayan ACE enzimini kodlamaktadır. ACE I/D genotipinde enzim seviyesi ara düzeydedir, trombotik olay riskini 5 kat arttırmaktadır. ACE D/D genotipinde ise trombotik olay riski 10 kat artmaktadır (135). ACE D/D mutasyonu saptanan hastalarda başka bir çalışmada artmış miyokard enfarktüsü riski saptanmıştır (136).

Apo E Genotipleme: Apolipoprotein E çeşitli lipoproteinlerin bileşeni olarak, başta hücreler ve dokular arasındaki kolesterol ve diğer lipidlerin transportu olmak üzere birçok göreve sahiptir. Apo E'deki bozukluk sonucu otozomal resesif lipid bozukluğu olan ailesel disbetalipoproteinemi meydana gelmektedir (137). Ateroskleroz patofizyolojisinde rol oynayan apolipoproteinlerden Apo E genotipinin hem lipid seviyeleri hem de kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (138).

Apo B R3500Q (Apo B-100) Mutasyonu: Apo B mutasyonu LDL'nin reseptöre bağlanmasını geciktirmekte ve LDL'nin ortamdan uzaklaştırılması azalmaktadır. Bu mekanizma ile hastaların ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklara yatkınlığı arttırmaktadır (139).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Afyon Kocatepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiş olup, 06/03/2014 tarihinde 2014/04 numaralı toplantısında çalışmanın yapılmasında etik olarak sakınca olmadığına karar verilmiştir.

Çalışma retrospektif vaka-kontrol çalışması olarak dizayn edilmiştir ve Mart 2014-Aralık 2015 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yürütülmüştür. Çalışmaya alınan hastalar Afyon Kocatepe Üniversitesi Kardiyoloji polikliniği ile Kalp ve Damar Cerrahisi polikliniğine klaudikasyo intermittant, yürürken topallama ve ayak yarası şikâyetleri ile başvuran hastalarda periferik arter hastalığı tanısı konanlar arasından seçilmiştir. Hastalara çalışmadan istedikleri zaman hiçbir neden göstermeksizin kendi istekleri ile çekilebilecekleri bildirildi. Hastaların yazılı olarak gönüllü onam formları alındıktan sonra çalışmaya başlandı.

3.1 Çalışmaya Alınma Kriterleri:

Çalışmaya alınacak hastalar kardiyoloji ve kalp damar cerrahisi polikliniklerine başvuran hastalardan seçildi. Periferik arter hastalığını düşündürecek şikayetler ile başvuran hastaların ayak bileği/kol kan basıncı indeksi ölçülerek, ayak bileği/kol kan basıncı indeksi 0.9 dan küçük ve 1.3 den büyük olan hastalar alındı. Ayak bileği/kol kan basıncı indeksi anormal olan hastalara Doppler USG, Bilgisayarlı Tomografi (BT) anjiyografi veya konvansiyonel periferik anjiyografi yapılması klinisyen tercihinin bırakıldı. Hastalığın kesin tanısı ise konvansiyonel periferik anjiyografi ile konuldu. Hastaların yapılan anjiyografik değerlendirilmesi sonucuna göre lezyonların yeri iliofemoral ve popliteotibial olarak sınıflandırıldı. Periferik arter hastalığının yükünü anlamak amacıyla darlık derecesine göre puan verildi ve darlık sayısına göre bu puanlar toplandı. (Tablo IV)

DARLIK DERECESİ	<%30	%30-%49	%50-%69	%70-%90	%90-%100
PUAN	1	2	3	4	5

Tablo IV: Periferik arter hastalığı darlık derecesine göre verilen puan tablosu

Kontrol grubu ise periferik arter hastalığı semptom yada bulguları olmayan ve ayak bileği-kol basınç indeksi ölçümü normal sınırlarda (0,9-1,3) olan bireyler arasından belirlendi.

Çalışma hastalarının biyokimyasal rutin tetkikleri yapılarak ateroskleroz için olan risk faktörleri belirlendi. Klasik risk faktörleri yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon, aile öyküsü, hiperlipidemi olarak kabul edildi.

Diyabetes mellitus tanısı açlık kan şekerinin 126 mg/dl ‘nin üzerinde çıkması, oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. saatinde yada rastgele glukoz ölçümünde 200 mg/dl ‘nin üzerinde olan hastalar, HbA1c % 6,5 üzerinde olması ve antidiyabetik ilaç veya insülin tedavisi kullanıyor olması halinde konuldu (140). Hastanın bozulmuş glukoz tolerans testi ya da obezite nedeniyle metformin kullanması gibi diyabet tanısının şüpheli ya da prediyabet olması durumunda hasta çalışmaya alınmadı. Ayrıca diyabetik bireylerin hastalık süreleri ve HbA1C düzeyleride kayıt edildi.

Hiperlipidemi tanısı, hastanın antilipidemik ilaç (statin ve fibrat deriveleri) kullanımı veya toplam kolesterol düzeylerinin>200 mg/dl nin veya LDL kolesterol düzeylerinin>130 mg/dl veya trigliserid düzeylerinin>150 mg/dl nin veya HDL kolesterol düzeylerinin erkeklerde<40 mg/dlt, kadınlarda<50 mg/dlt olması halinde konuldu (141).

Hipertansiyon tanısı, hastanın antihipertansif ilaç kullanması veya kan basıncı değerinin > 140/90 mmHg olması halinde konuldu (142).

Serebrovasküler olay olarak iskemik ve hemorajik olaylar sorgulandı. Aterosklerotik kalp hastalığı koroner anjiyografide darlık bulgusu saptanan, PTCA veya

stent uygulananlar ve koroner bypass operasyonu yapılmış olan hastalar olarak tanımlandı. Vücut kitle indeksi kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünerek elde edildi.

Çalışmada hastalığın oluşumunda, hem diyabetes mellitusun hem de 12 adet genin etkilerini tam olarak değerlendirebilmek amacıyla 4 grup hasta alındı. Bu gruplar;

1. Grup A, 50 diyabetes mellitusu ve periferik arter hastalığı olan birey,
2. Grup B, 50 diyabetes mellitusu olmayan fakat periferik arter hastalığı olan birey,
3. Grup C, 30 diyabetes mellitusu olan fakat periferik arter hastalığı olmayan birey,
4. Grup D, 30 sağlıklı birey şeklinde belirlendi.

Gruplardaki denek sayısının 50 olmasının nedeni, çalışma sonlandığında istatistiki gücün yüksek olması içindir. Daha yüksek sayılarda daha güçlü istatistiki veriler elde edilecektir, fakat o zaman da proje maliyetleri yüksek olacaktır.

Dört farklı grup seçilmesinin nedeni, hastalığın oluşumunda ki iki önemli etyolojik nedeni olan diyabetes mellitus ve genetik etkinin yalnız başlarına ve birlikte etkisini, kontrol grubu ile karşılaştırmak amaçlıdır.

3.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

Çalışmaya 30 yaşın altındaki bireyler, gebeler ve emziren anneler kabul edilmedi. Ayrıca hastanın alt ekstremitesinde akut iskemik bir olay durumu ile gelmesi durumunda, hasta çalışmaya kabul edilmedi. Hastalardaki atriyal fibrilasyona bağlı embolik bir olayın yanlışlıkla periferik arter hastalığı olarak kabulunu önlemek amacıyla bu karar verildi.

3.3 Ayak Bileği Kol Basıncı İndeksi Ölçümü

Ayak bileği-kol basınç indeksi ölçümü ise standart muayene masasında, 12 cm genişliğinde manşonu bulunan sfingomanometre (Erka model D-83646, Almanya) ve manuel Doppler detektörü (Model no: BT-200, Bistos Co. Ltd./Kore) ile ölçüldü. Çalışmaya katılanlar sırtüstü yatar pozisyonda muayene masasına alındı. İlk ölçümden

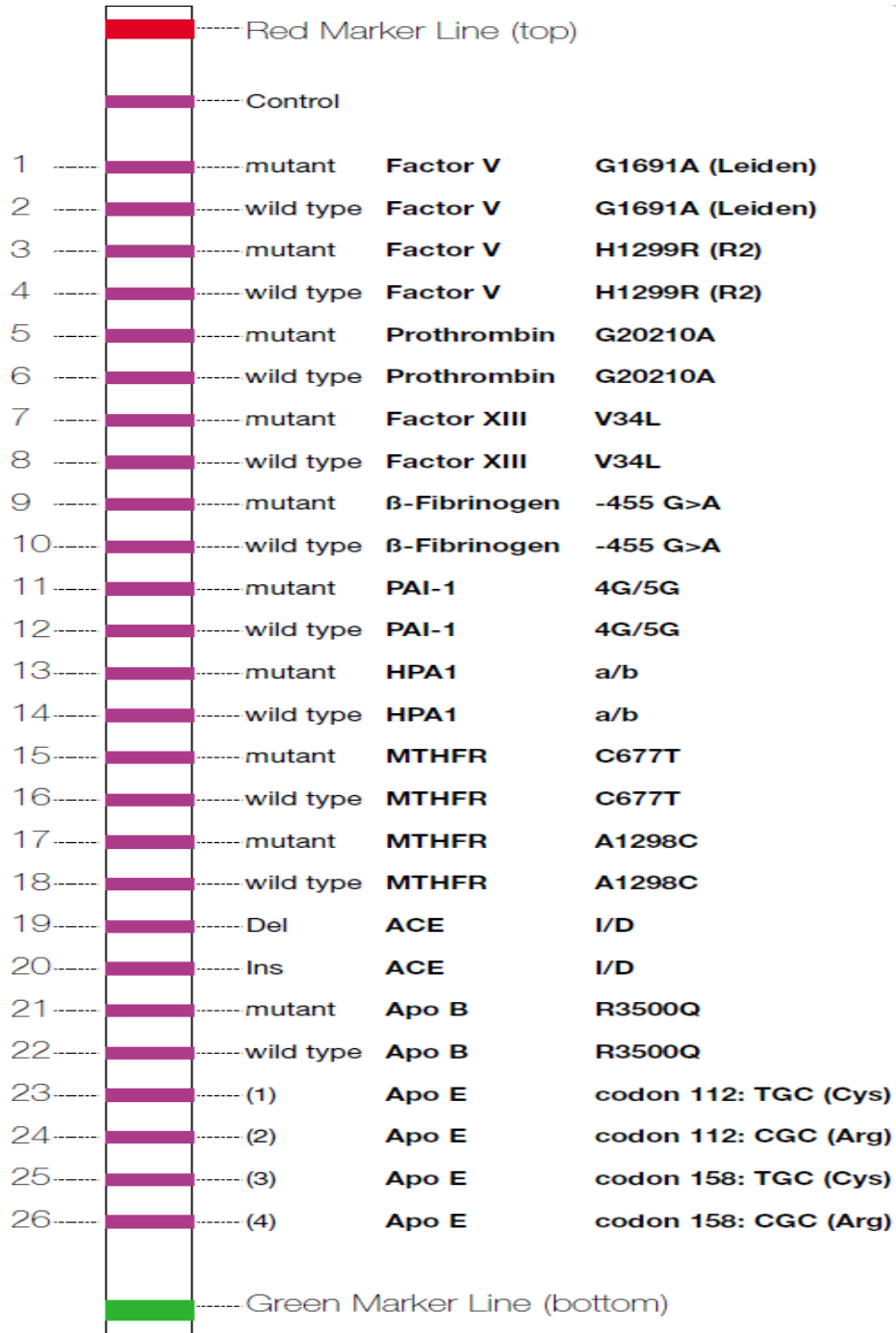
önce olgunun en az 10 dakika dinlenmesi sağlandı. Bireylerin her iki üst ekstremitede rutin kan basıncı ölçümü yapıldı. Sonrasında her iki ayak bileğine medial malleolun proksimali sınır olacak ve hava hortumları malleolle aynı hizada olacak şekilde manşonlar yerleştirildi. Manşona bası olmaması için kollar dirsekten, ayaklar da topuktan desteklendi. Nabız vurusu Doppler cihazı ile üst ekstremitelerde brakial arterler, alt ekstremitelerde ise tibialis posterior ve dorsalis pedis arter üzerinde kayıt altına alındı. Ölçüm sağ brakial arter, sağ tibialis posterior arter, sağ dorsalis pedis arter, sol brakial arter, sol tibialis posterior ve sol dorsalis pedis arterden sırasıyla yapıldı. Daha sonra her iki ekstremitede için sağ ve sol olmak üzere Şekil 4' de gösterildiği gibi ayak bileği-kol basınç indeksi hesaplandı. Düşük olan değer hastanın ayak bileği-kol basınç indeksi oranı olarak belirlendi.

3.4 CVD Strip Protokolü İle Gen Polimorfizminin Belirlenmesi

Tüm gruplarda yer alan bireylerden 10 cc kan EDTA'lı tüplere alındı. Alınan kanlar Tıbbi Genetik Anabilim dalına analiz için ulaştırıldı. Bu kanlar ile bireyin 12 adet gen polimorfizmi değerlendirildi. Bu genler;

- Faktör V LEIDEN,
- Faktör V H1299R,
- Protrombin G20210A,
- Faktör XIII, V34L,
- B-Fibrinojen -455 G>A,
- PAI-1 4G/5G,
- HPA1 1,
- MTHFR C677T,
- MTHFR A1298C,
- ACE 1,
- APO B R3500Q,
- APO E dir.

Bu genler sırasıyla yerleştiği bir strip örneği (Şekil 6) da gösterilmiştir.



Şekil 6: CVD StripAssay 12 gen bölgesi mutasyon taraması için kullanılan bir strip örneği

Viennalab CVD StripAssay in-vitro ortamda Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction-PCR) ve Ters Hibridizasyon (Reverse Hybridization) temeline dayanan kardiyovasküler hastalıklara yol açan mutasyonların belirlenmesinde kullanılan bir test yöntemidir. Yöntem şu 3 temel basamaktan oluşmaktadır.

1. DNA izolasyonu
2. Biyotinlenmiş primerler kullanılarak PCR amplifikasyonu
3. Stipdeki paralel sıralara allel özgü oligonükleotit problemler içeren test stripleri amplifikasyon ürünleri ile hibridize edilir. Biyotinlenmiş sekanslar streptavidin-alkalin fosfataz ve renk substratları kullanılarak belirlenir.

Kit içeriğinde; %1,6 NaOH içeren DNAT, Amplifikasyon Mixi, Taq Dilution Buffer, Konjugate Solution bulunmaktadır.

3.4.1 DNA izolasyonu

- a) Çalışma yapılıncaya kadar örnekler +4°C de saklandı. Örneğin isim ve DNA numarası bilgileri ependorf tüpe ve takip defterine yazılarak kayıt altına alındı.
- b) Çalışmaya başlamadan önce çalışılacak kadar elutien buffer bir ependorfa bölündü ve çalışma süresince 70 ° C de bekletildi.
- c) 200 µl kan (EDTA'lı kan), 200 µl binding buffer ve 40 µl Proteinaz K bir ependorfa sırasıyla eklendi, vortekslendi, spin atılır (max 3000 devir) ve bu ependorf 70 ° C de 10 dakika inkübasyona bırakıldı.
- d) 10 akika sonunda üzerine 100 µl isopropanol eklendikten sonra vortekslendi, spin atılır ve filtreli tüpe aktarıldı. 8000 rpm' de 1 dakika santrifüf edildi ve collection tüp değiştirildi.
- e) İnhibitör removel bufferdan 500 µl ilave edildi ve 8000 rpm' de 1 dakika santrifüf edildi ve collection tüp değiştirildi.
- f) 500 µl washing buffer ilave edildi ve 8000 rpm' de 1 dakika santrifüf edildi ve collection tüp değiştirildi. Bu işlem 2 kez tekrar edildi.
- g) Yıkamalardan sonra boş collection tüple 13.000 rpm' de 10 saniye santrifüf edildi.
- h) Collection tüpler atıldı ve 50 µl elution buffer ilave edilerek 8000 rpm' de 1 dakika santrifüf edildi ve böylelikle eppendorfa DNA geçmiş oldu.

3.4.2 İn Vitro Amplifikasyon (PCR; her örnek için iki ayrı reaksiyon)

a) Her hasta için taze çalışma solüsyonu (1:25 oranında son konsantrasyon 0,2 U/ μ l) olacak şekilde Taq Dilüsyon Buffer içindeki Taq DNA Polimeraz hazırlandı. Her örnek için 2 tane PCR mix hazırlanır (A ve B). Çalışma cooler rackda yapıldı

i.Amplifikasyon mix (A) 15 μ l

i.Amplifikasyon mix (B) 15 μ l

ii.Taq DNA dilution buffer 4,8 μ l

ii.Taq DNA dilution buffer 4,8 μ l

iii.Taq DNA polimeraz 0,2 μ l

iii.Taq DNA polimeraz 0,2 μ l

iv.Hasta DNA' sı 5 μ l

iv.Hasta DNA' sı 5 μ l

b) Amplifikasyon mix, Taq DNA buffer ve Taq DNA polimeraz 1,5 μ l lik ependorf tüpe çalışılacak hasta sayısından bir sayı fazla olacak şekilde hesaplanan miktarda koyuldu ve iyice pipetaj yapıldı. Mix her hasta için numaralanmış 0,2 μ l lik tüplere 20 şer μ l dağıtıldı ve 5 er μ l hasta DNA' sı eklenerek iyice pipetaj yapıldı. Tüplere spin atırıldı ve thermalcycle'a yerleştirildi. (5-40 μ g/ml=25-200 ng DNA her reaksiyon için tavsiye edilen miktar)

3.4.3 PCR (CVD Strip) programı

94⁰C de 2 dakika

94⁰C de 15 saniye

58⁰C de 30 saniye

72⁰C de 30 saniye

94⁰C de 15 saniye

72⁰C de 30 saniye

72⁰C de 30 saniye

72⁰C de 3 dakika

} 35 döngü

+4°C de hold

3.4.4 Hiridizasyon (45°C de shaking waterboth)

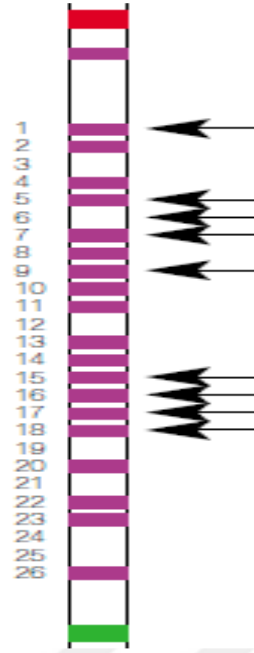
- 20 µl DNAT (NaOH) denatürizasyon ürünü, 10 µl amplifikasyon ürünü A, 10 µl amplifikasyon ürünü B pipetaj yapılarak karıştırıldı. Beş dakika oda sıcaklığında bekletildi.
- Her oluğa 1 ml hibridizasyon buffer eklendi (45°C de). Mavi renk kaybolana kadar iyice karıştırıldı.
- Oluklara test stripleri yerleştirildi. 45°C de 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- 1 ml yıkama solüsyonu ile yıkama yapıldı (1 kez 10 dakika).
- 1 ml konjugat solüsyonu ile 15 dakika 45°C de 2 kez inkübasyon yapıldı.

3.4.5 Renk oluşumu

- 1 ml yıkama solüsyonu B (NaN₃) ile yıkama yapıldı, 15 dakika oda sıcaklığında inkübasyon uygulandı
- 1 ml yıkama solüsyonu B (10 saniye), 1 ml yıkama solüsyonu B ile 5 dakika oda sıcaklığında bekletildi ve bu işlem 2 kez tekrarlandı.
- 1 ml renk oluşturunca eklendi, 15 dakika karanlık ortamda inkübasyona bırakıldı.
- Mor renklenme sonrasında, distile su ile yıkanır ve son olarak karanlık ortamda kurutuldu.

3.4.6 Strip sonuçlarının yorumlanması

Stripler, strip kağıdına üstte kırmızı altta yeşil belirteçler gelecek şekilde yapıştırıldı. Stripin üst çizgisi mutant allellerin bantlarına aittir. Alt bölgesi ise wild allellerin bantlarına aittir. En üst kırmızı belirteç altındaki çizgi kontrol bantıdır ve bütün striplerde çıkması gerekir. Normal bir bireyde üst bölgede hiç bant çıkmaz, alt bölgenin bantları ise tamdır. Eğer üst bölgedeki çizgide bant varsa ve buna karşılık gelen alt bölgedeki wild allelde bant varsa birey heterozigot mutant, eğer alt bölgedeki wild allelde bant yoksa homozigot mutanttır. Bir gene ait alt ve üst bantın her ikisinde çıkmamışsa, çalışma tekrarlanmalıdır. Strip okuma örneği aşağıda verildi. (Şekil 7)



Şekil 7: Strip okuma örneği: bu hasta için ilk gen olan Faktör V leiden geninde hem mutant allelede hemde wild allelede bant olduğu için heterozigot taşıyıcıdır. 2. gen olan Faktör V H1299R içeren 3-4 çizgilerinden wild alleli içeren alttaki bant olduğu için normal allelleri olduğu söylenir. 3. gen olan Protrombin G20201A' yı içeren çizgiler olan 5-6 bantlarından sadece mutant olan 5. bant olduğu için bu hasta homozigot mutant olduğu söylenir. Bu şekilde tüm genler için yorumlama yapılır.

3.5 İstatistiksel analiz:

İstatistiksel değerlendirme SPSS 20.0 bilgisayar programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirildi. Bireylerin yaş ortalamaları, grup içindeki cinsiyet oranları risk faktörleri, biyokimyasal kan parametreleri ve ayak bileği-kol basınç indeksi değerleri önce tanımlayıcı istatistiksel yöntemler ile değerlendirildi. Nicel verilerde ilk önce anlamlı farklılık olup olmadığına bakıldı ve birçok değişkende farklılık olduğu saptandı. Verilerin normal dağılmaması nedeniyle Non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis testi uygulandı.

Öncelikle kategorik değişkenler olarak koroner arter hastalığı, hipertansiyon, sigara, aile öyküsü, hiperlipidemi, konjestif kalp yetersizliği, kronik böbrek yetersizliği, akciğer hastalığı, amputasyon, serebrovasküler olay, cinsiyet ve tüm genlerin

polimorfizmleri olarak belirlendi. Bu değişkenler için ise alınan tüm gruplar arasında Pearson Chi-Square testi uygulandı.

Öncelikle elde edilen gen polimorfizmi sonuçları, her bir gen için ayrı ayrı olmak üzere periferik arter hastalığı ve diyabet varlığına göre ayrılmış olan 4 grup ile karşılaştırıldı. Daha sonra periferik arter hastalığı olan grubu (diyabeti olan ve diyabeti olmayan tüm hastalar) ve periferik arter hastalığı olmayan kontrol grubuyla Pearson Chi-Square testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Daha sonraki aşamada ise diyabet ve periferik arter hastalığı olanlar, diyabetik olup periferik arter hastası olmayan grup 12 adet gen polimorfizmi ve diğer değişkenler açısından karşılaştırıldı. Ardından diyabeti olmayan periferik arter hastalarını, diyabeti olmayan kontrol grubu ile 12 adet gen polimorfizmi açısından karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma ile diyabetin varlığında ve yokluğunda herhangi bir gen polimorfizminin farklı olup olmadığı araştırıldı. Ayrıca periferik arter hastalığı olan bireyler diyabet varlığına veya yokluğun göre kıyaslandı ve diyabet varlığında hangi arterlerde tutulumun olduğu değerlendirildi.

Son olarak hasta ve kontrol grupları alındı ve univarete ve multivariete analizler (lojistik regresyon analizi ile) yapılarak odds ratio oranları belirlendi. Yapılan tüm istatistiklerde p değerinin <0,05 altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

IV.BULGULAR

4.1 Çalışmaya Alınan Grupların Demografik Değişkenlerinin Karşılaştırılması

Çalışmamıza periferik arter hastalığı ve diyabeti olan 50 birey (% 31,25), periferik arter hastalığı olan ancak diyabeti olmayan 50 birey (% 31,25), periferik arter hastalığı olmayan ancak diyabeti olan 30 birey (% 18,75) ve periferik arter hastalığı ve diyabeti olmayan 30 birey (% 18,75) alındı. Çalışmanın tümündeki erkek sayısı 117 (% 73,1), kadın sayısı ise 43 (% 26,9) idi. Cinsiyet açısından periferik arter hastalığı olan gruplardan kaynaklanan erkek bireylerin fazla olması nedeniyle anlamlı farklılık saptandı ($p=0,000$).

Grupları arasında vücut kitle indeksi bakımından anlamlı farklılık vardı ($p=0,040$). Tüm bireylerin ortalamasına bakıldığında VKİ ($29,2\pm3,8$) idi. Bu farklılık periferik arter hastalığı ve diyabeti olmayan gruptan kaynaklanmaktaydı ($27,2\pm3,5$).

Çalışmamıza alınan 4 grup arasında hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL değerleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. Bunun dışında sigara içenlerin oranında belirgin anlamlı bir fark vardı ($p=0,000$). Gruplar incelendiğinde bu farkın periferik arter hastalığı olan bireylerde sigara içenlerin yüksek olması oluşturmaktaydı.

Başka bir değişken olarak baktığımız hiperlipidemi tanısı olan hastalarda gruplar arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0,042$). Periferik arter hastalığı olan hastalarda hiperlipidemi daha sıktı. Kronik böbrek yetersizliği tanısı almış hastalara bakıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0,042$). Bu farklılık periferik arter hastalığı ve diyabeti olan grupta kronik böbrek yetersizliği daha sıktı. Yine aynı şekilde gruplardaki amputasyon oranlarına bakıldığında anlamlı farklılık vardı ($p=0,000$).

Gruplar incelendiğinde periferik arter hastalığı ve diyabeti olan grupta 15 (%30) amputasyonun olduğu, periferik arter hastalığı olan ve diyabeti olmayan grupta 5 (%15)

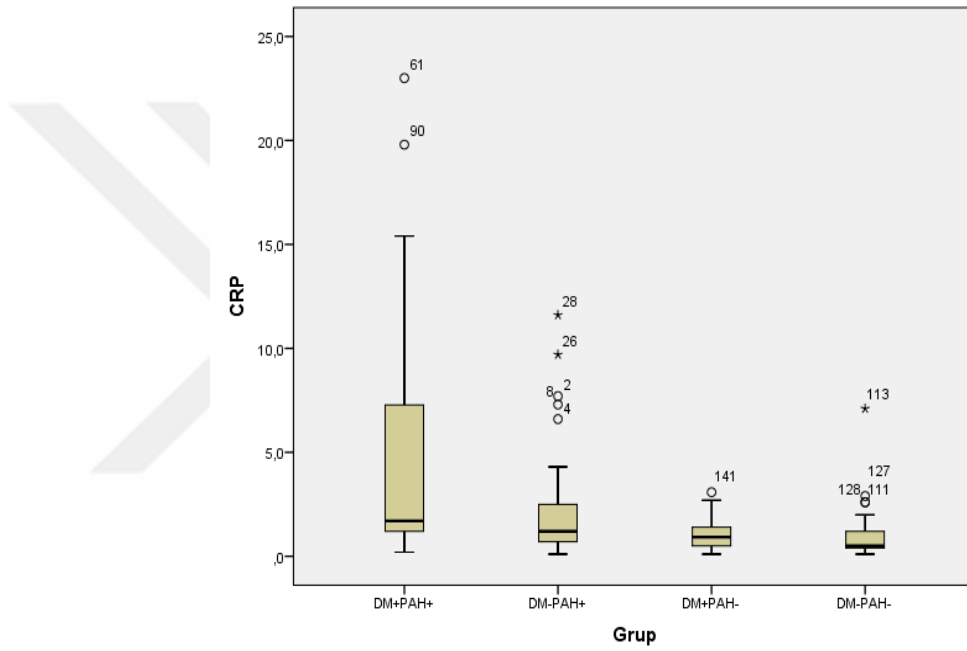
ampütasyonun olduğu görülmektedir. Diyabetes Mellitusu olan periferik arter hastalarında ampütasyon oranları yüksekti. Çalışmaya alınan bireylerin demografik özellikleri Tablo V de özetlenmiştir.

Demografik Değişkenler	PAH+DM+ n:50	PAH+DM- n:50	PAH-DM+ n:30	PAH-DM- n:30	Total n:160	p değeri
CİNSİYET						
Erkek	8(%16)	7(%14)	16(%53)	12(%40)	43(%26)	0,000*
Kadın	42(%84)	43(%86)	14(%46)	18(%60)	117(%73)	
YAŞ	64,7±10,3 ^a	63,9±12,7	60,1±11,7	62±16	63,1±12,6	0,450
VKİ	29,5±3,1	29,1±3,7	30,7±4,5	27,2±3,5	29,2±3,8	0,040*
HT	31(%62)	23(%46)	20(%66)	13(%43)	87(%54,4)	0,110
Sigara	31(%62)	36(%72)	4(%13)	12(%40)	83(%51,9)	0,000*
HL	26(%52)	21(%42)	6(%20)	11(%36)	64(%40)	0,042*
KKY	12(%24)	5(%10)	9(%30)	6(%20)	32(%20)	0,139
KBY	13(%26)	2(%4)	3(%10)	3(%10)	21(%13)	0,010*
Ampütasyon	15(%30)	5(%15)	0	0	20(%12,5)	0,000*
Açlık glukoz	162±51	100±15	185±80	105±25	136±58	0,000*
CRP	4,5±5,1	2,1±2,4	1,0±0,7	1,0±1,3	2,4±3,5	0,000*
AKBİ	0,48±0,14	0,52±0,13	1,10±0,1	1,15±0,07	0,73±0,3	0,000*
HbA1C	8,3±1,9	-	8,4±2,1	-	4,18±4,4	0,000*

* $p < 0,05$ değerinin altındaki değerler anlamlı kabul edildi. ^a: standart deviasyonu ifade eder, n: denek sayısı, -: bakılmayan değeri ifade eder, PAH: Periferik arter hastalığı, DM: Diyabetes Mellitus, VKİ: Vücut kitle indeksi, KAH: Koroner arter hastalığı, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, KKY: Konjestif kalp yetersizliği, KBY: Kronik böbrek yetersizliği, CRP: C-reaktif protein, AKBİ: Ayak bileği Kol Basıncı İndeksi

Tablo V: Çalışmaya alınan tüm grupların demografik özellikleri

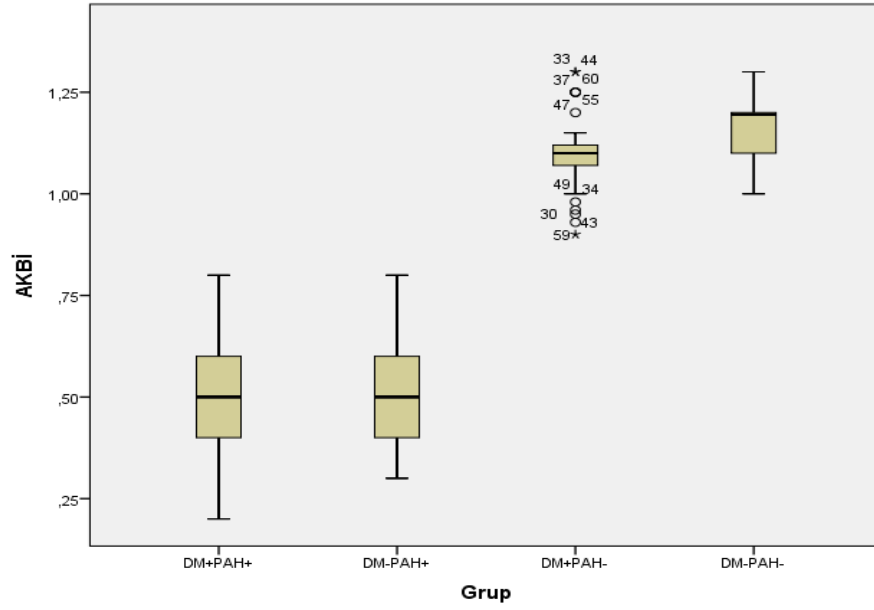
Ayrıca gruplar arasında açlık glukoz değerleri arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0,000$). Bu durum incelendiğinde diyabetik olan ve olmayan gruplar arasında farkın belirginleştiği görülmektedir. Biyokimyasal bir başka parametre olan CRP değerleri arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0,000$). Gruplar incelendiğinde bu farkın en fazla periferik arter hastalığı ve diyabeti olan grup ile periferik arter hastalığı olmayan grup arasında belirginleştiği görülmektedir. Periferik arter hastalığı olan ve diyabeti olmayan grup ile periferik arter hastalığı olmayan gruplar arasında da anlamlı farklılık olduğu izlenmektedir. (Şekil 8)



Şekil 8: Tüm gruplar arasındaki CRP değerlerinin karşılaştırılması

Grupları belirlemede kullandığımız bir başka değişken olan ayak bileği-kol basınç indeksi açısından; diyabetik periferik arter hastalığı olanlar ($0,48 \pm 0,14$) ve diyabetik olmayan periferik arter hastaları ($0,52 \pm 0,13$) arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,310$). Grupların ortalama ayak bileği-kol basınç indeksi değerleri Şekil 9’ da gösterildi.

Son olarak sadece diyabetik grupta baktığımız HbA1c düzeyleri incelendiğinde diyabetik olmayan gruplarda bakılmadığından dolayı, diyabetik olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardı ($p=0,000$). Ancak diyabetik gruplar olan periferik arter hastalığı olan ve olmayan 2 gruba bakıldığında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,950$).



Şekil 9: Grupların ortalama ayak bileği-kol basınç indeksi değerleri

4.2 Çalışmaya Alınan Grupların Genetik Sonuçlarının Karşılaştırılması

Çalışmamıza alınan periferik arter hastalığı olan ve olmayan, diyabeti olan ve olmayan bireyleri içeren 4 grubun genetik polimorfizm sonuçları birbirleri arasında karşılaştırıldı. Bakıldığında bu 4 grup arasında gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak PAI-1 geninde istatistiksel olarak anlamlı olmasada alınan 4 grup arasında farklılık görülmekteydi ($p=0,073$). Bu gendeki heterozigot mutasyon varlığındaki farklılığı oluşturan grup diyabeti olan ve periferik arter hastalığı olmayan gruptan kaynaklanmaktaydı. Bu farklılığı oluşturabilecek diğer durum ise periferik arter hastalığı olan gruplar ile olmayanlar arasındaki homozigot mutasyon varlığından kaynaklanabileceği görülmekteydi. Faktör V G1691A (leiden) geninde istatistiksel olarak anlamlı olmasada alınan 4 grup arasında farklılık görülmekteydi ($p=0,314$). Gruplara bakıldığında bu genin heterozigot mutasyon oranı anlamlı olmasada periferik arter hastalığı grubunda yüksekti.

Bunun dışında Protrombin G20210A mutasyonunda da istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir farklılık görülmekteydi ($p=0,330$). Bu farklılığı oluşturan grubun,

heterozigot mutasyon oranının yüksek izlendiği periferik arter hastalığı olan gruptan dolayı oluşabileceği görüldü.

İncelenen diğer genler arasında β -fibrinojen -455G>A geninde de yine istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir farklılık görülmekteydi ($p=0,132$). Gruplar arasında periferik arter hastalığı olan ancak diyabeti olmayan grupta homozigot mutasyon sıklığına bağlı bir farklılık vardı. Yine bir başka gen olan MYHFR A1298C geninde istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmayan bir farklılık saptandı ($p=0,103$). Bu farklılığı oluşturan grubun, homozigot mutasyon oranının yüksek izlendiği periferik arter hastalığı olan gruptan dolayı oluşabileceği bulundu. Çalışmaya alınan tüm gruplar arasındaki gen polimorfizminin karşılaştırma sonuçları Tablo VI' da özetlemiştir

Genetik Polimorfizm	PAH+DM+ n:50	PAH+DM- n:50	PAH-DM+ n:30	PAH-DM- n:30	Total n:160	p değeri
Faktör V G1691A(leiden)						
Normal	40(%80)	41(%82)	27(%90)	28(%93)	136(%85)	0,314
Heterozigot	10(%20)	9(%18)	3(%10)	2(%6,7)	24(%15)	
Homozigot	0	0	0	0	0	
Faktör V H1299R(R2)						
Normal	44(%88)	40(%80)	25(%83)	23(%76)	132(82,5)	0,575
Heterozigot	6(%12)	10(%20)	5(%16,7)	7(23,3)	28(%17,5)	
Homozigot	0	0	0	0	0	
Protrombin G20210A						
Normal	48(%88)	47(%94)	30(%100)	30(%100)	155(%96,9)	0,330
Heterozigot	2(%4)	3(%6)	0	0	5(%3,1)	
Homozigot	0	0	0	0	0	
Faktör XIII V34L						
Normal	34(%68)	33(%66)	20(%66,7)	17(%56,7)	104(%65)	0,703
Heterozigot	15(%30)	14(%28)	10(%33,3)	12(%40)	51(%31,9)	
Homozigot	1(%2)	3(%6)	0	1(%3,3)	5(%3,1)	
β-fibrinojen - 455G>A						
Normal	22(%44)	26(%52)	20(%66,7)	16(%53,3)	84(%52,5)	0,132
Heterozigot	27(%54)	19(%38)	10(%33,3)	13(%43,3)	69(%43,3)	
Homozigot	1(%2)	5(%10)	0	1(%3,3)	7(%4,4)	
PAI-1 4G-5G						
Normal	15(%30)	13(%26)	7(%23,3)	7(%23,3)	42(%26,2)	0,073
Heterozigot	23(%46)	24(%48)	22(%73,3)	20(%66,7)	89(%55,6)	
Homozigot	12(%24)	13(%26)	1(%3,3)	3(%10)	29(%18,1)	

HPA1 a/b						
Normal	43(%86)	40(%80)	25(%83,3)	25(%83,3)	133(%83,1)	0,404
Heterozigot	5(%10)	10(%20)	5(%16,7)	5(%16,7)	25(%15,6)	
Homozigot	2(%4)	0	0	0	2(1,2)	
MTHFR C677T						
Normal	24(%48)	26(%52)	12(%40)	14(%46,7)	76(%47,5)	0,922
Heterozigot	18(%36)	18(%36)	14(%46,7)	13(%43,3)	63(%39,4)	
Homozigot	8(%16)	6(%12)	4(%13,3)	3(%10)	21(%13,1)	
MTHFR A1298C						
Normal	19(%38)	20(%40)	10(%33,3)	17(%56,7)	66(%41,2)	0,103
Heterozigot	23(%46)	24(%48)	19(%63,3)	13(%43,3)	79(%49,4)	
Homozigot	8(%16)	6(%12)	1(%3,3)	0	15(%9,4)	
ACE I/D						
Normal	11(%22)	9(%18)	7(%23,3)	8(%26,7)	35(%21,9)	0,973
Heterozigot	25(%50)	25(%50)	13(%43,3)	14(%16,7)	77(%48,1)	
Homozigot	14(%28)	16(%32)	10(%33,3)	8(%26,7)	48(%30)	
APOB R3500Q						
Normal	50(%100)	50(%100)	30(%100)	30(%100)	160(%100)	1,0
APOE genotip						
2/2	1(%2)	0	0	0	1(%0,6)	0,799
2/3	12(%24)	11(%21)	7(%23,3)	4(%13,3)	34(%21,2)	
2/4	2(%4)	1(%2)	1(%3,3)	0	4(%2,5)	
3/3	29(%58)	34(%68)	20(%66,7)	20(%66,7)	103(%64,4)	
3/4	4(%8)	4(%8)	2(%6,7)	5(%16,7)	15(%9,4)	
4/4	2(%4)	0	0	1(%3,3)	3(%1,9)	

$p < 0,05$ değerinin altındaki değerler anlamlı kabul edildi. *n*: denek sayısı, PAH: Periferik arter hastalığı, DM: Diyabetes Mellitus,

Tablo VI: Çalışmaya alınan tüm grupların gen polimorfizm sonuçları

4.3 Periferik Arter Hastalığı Bakımından Grupların Karşılaştırılması

Çalışmamıza alınan periferik arter hastalığı olan 100 (% 67,5) birey (hasta grubu) ile periferik arter hastalığı olmayan 60 (% 37,5) bireyin (kontrol grubu) demografik özellikleri ve genetik polimorfizm sonuçları karşılaştırıldı. Çalışmaya alınan kişilerin 117 (% 73,1)'si erkek, 43 (% 26,9)'u ise kadındı. Cinsiyetler arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0,000$). Karşılaştırılan gruplar arasında koroner arter hastalığı olması yönünden anlamlılığa ulaşmayan bir farklılık vardı ($p=0,090$). 2 grup arasında hipertansiyon yönünden anlamlı farklılık yoktu ($p=0,902$).

Sigara kullanımına bakıldığında periferik arter hastalığı olan 67 (% 67) ve olmayan 16 (% 26,7) bireyler arasında anlamlı derecede bir farklılık bulunmaktaydı ($p=0,000$). Periferik arter hastalığı olanlarda hiperlipidemi olanların sayısı 47 (%47) iken periferik arter hastalığı olmayanlarda bu sayı 17 (%28,3) idi. Bu farklılık anlamlı düzeyde saptandı ($p=0,000$). Ampütasyon oranı periferik arter hastalığı grubunda 20 (%20) iken diğer grupta 0 idi ve bu farklılık anlamlı düzeyde bulundu ($p=0,000$).

Demografik Değişkenler	PAH+ n:100	PAH- n:60	Total n:160	p değeri
CİNSİYET				
Erkek	85(%85)	32(%53)	117(%73,1)	0,000*
Kadın	15(%15)	28(%46,7)	43(%26,9)	
HT	54(%54)	33(%55)	87(%54,4)	0,902
Sigara	67(%67)	16(%26,7)	83(%51,9)	0,000*
HL	47(%47)	17(%28,3)	64(%40)	0,020*
DM	50(%50)	30(%30)	20(%12,5)	1
Faktör V				
G1691A(leiden)				
Normal	81(%81)	55(%91,7)	136(%85)	0,067
Heterozigot	19(%19)	5(%8,3)	24(%15)	
Homozigot	0	0	0	
Protrombin				
G20210A				
Normal	95(%95)	60(%100)	155(%96,9)	0,078
Heterozigot	5(%5)	0	5 (%3,1)	
Homozigot	0	0	0	
PAI-1 4G-5G				
Normal	28(%28)	14(%23,3)	42(%26,2)	0,004*
Heterozigot	47(%47)	42(%70)	89(%55,6)	
Homozigot	25(%25)	4(%6,7)	29(%18,1)	
MTHFR				
A1298C				
Normal	39(%39)	27(%45)	66(%41,2)	0,035*
Heterozigot	47(%47)	32(%53,3)	79(%49,4)	
Homozigot	14(%14)	1(%1,7)	15(%9,4)	

$p<0,05$ * değerinin altındaki değerler anlamlı kabul edildi. n: denek sayısı, PAH: Periferik arter hastalığı, KAH: Koroner arter hastalığı, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi

Tablo VII: Periferik arter hastalığı olan ve olmayan grupların karşılaştırılması

Periferik arter hastalığı olan (hasta grubu) ve olmayan (kontrol grubu) gruplar arasındaki gen polimorfizm sonuçlarına bakıldığında Faktör V G1691A(leiden) ($p=0,067$) ve Protrombin G20210A ($p=0,078$) da istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bir farklılık vardı.

Diğer bir gen olan PAI-1 4G-5G polimorfizminde 2 grup arasında anlamlı bir farklılık vardı ($p=0,004$) Bu farklılık periferik arter hastalığı olan gruptaki homozigot mutasyon oranının yüksekliğinden kaynaklanmaktaydı.

MTHFR A1298C geni incelendiğinde de anlamlı farklılık saptandı ($p=0,035$) Gruplar ayrıntılı incelendiğinde bu farklılığın periferik arter hastalığı olan gruptaki homozigot mutasyon oranının yüksekliğinden kaynaklandığı izlendi. Diğer gen polimorfizmlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Periferik arter hastalığı olan ve olmayan grup karşılaştırma sonucu Tablo VII' de özetlendi

4.4 Diyabeti Olan Grupların Karşılaştırılması

Çalışmamızda periferik arter hastalığı olan ve olmayan gruplar üzerine diyabetin etkisini belirlemek amacıyla grupları 4' e ayırmıştık. Burada diyabeti ve periferik arter hastalığı olan grubu, diyabeti olan kontrol grubuyla karşılaştırdık.

Hastaların 56 (% 70)'si erkek, 24 (% 30)'u ise kadındı. Cinsiyetler arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0,000$). Periferik arter hastalığı ve diyabeti olan grupta koroner arter hastalığı sıklığı 37 (% 74) iken periferik arter hastalığı olmayan diyabetik grupta 16 (% 53,3) idi, bu farklılık anlamlılığa ulaşmadı ($p=0,058$). Periferik arter hastalığı grubunda sigara içenlerin oranı anlamlı oranda yükseklik göstermekteydi ($p=0,000$). Periferik arter hastalığı ve diyabeti olan bireylerde hiperlipidemisi olan birey sayısı 26 (% 52) iken, periferik arter hastalığı olmayan diyabetik hastalarda bu sayı 6 (% 20) idi. Bu farklılık anlamlı düzeyde saptandı ($p=0,005$). (Tablo VIII)

Periferik arter hastalığı ve Diyabetes Mellitusu olan grupta PAI-1 4G/5G homozigot mutasyonu, diyabeti olan fakat periferik arter hastalığı olmayan gruba göre daha fazla idi ($p=0,021$). (Tablo VIII)

Demografik Değişkenler	PAH+DM+ n:50	PAH-DM+ n:30	Total n:80	p değeri
CİNSİYET				
Erkek	42(%84)	14(%46,7)	56(%70)	0,000*
Kadın	8(%16)	16(%53,3)	24(%30)	
Sigara	31(%62)	4(%13,3)	35(%43,8)	0,000*
HL	26(%52)	6(%20)	32(%40)	0,005*
PAI-1 4G-5G				
Normal	15(%30)	7(%23,3)	22(%27,5)	0,021*
Heterozigot	23(%46)	22(%73,3)	45(%56,2)	
Homozigot	12(%24)	1(%3)	13(%16,2)	

$p < 0,05$ * değerinin altındaki değerler anlamlı kabul edildi. n: denek sayısı, PAH: Periferik arter hastalığı, DM: Diyabetes Mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, HL: Hiperlipidemi

Tablo VIII: Periferik arter hastalığı ve diyabeti olan grup ile diyabeti olan ancak periferik arter hastalığı olmayan grupların karşılaştırılması

4.5 Diyabeti Olmayan Grupların Karşılaştırılması

Hastaların 61 (% 76,2)'si erkek, 19 (% 23,8)'u ise kadındı. Cinsiyetler arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0,008$). Periferik arter hastalığı olan ve diyabeti olmayan grupta diğer gruba göre sigara içenlerin oranı anlamlı oranda yükseklik göstermekteydi ($p=0,000$). Periferik arter hastalığı olan ve diyabeti olmayan grupta aile öyküsü sıklığı 16 (% 32) iken periferik arter hastalığı ve diyabeti olmayan grupta 3 (% 10) idi, bu farklılık anlamlılığa ulaştı ($p=0,025$).

Periferik arter hastalığı olan ancak diyabeti olmayan grupla periferik arter hastalığı ve diyabeti olmayan grup karşılaştırıldığında, MTHFR A1298C gen polimorfizminde istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmayan bir farklılık görüldü ($p=0,090$). Diğer genler arasında fark yoktu. Periferik arter hastalığı olan ve diyabeti olmayan, periferik arter hastalığı ve diyabeti olmayan grup karşılaştırma sonucu Tablo IX' de özetlenmiştir.

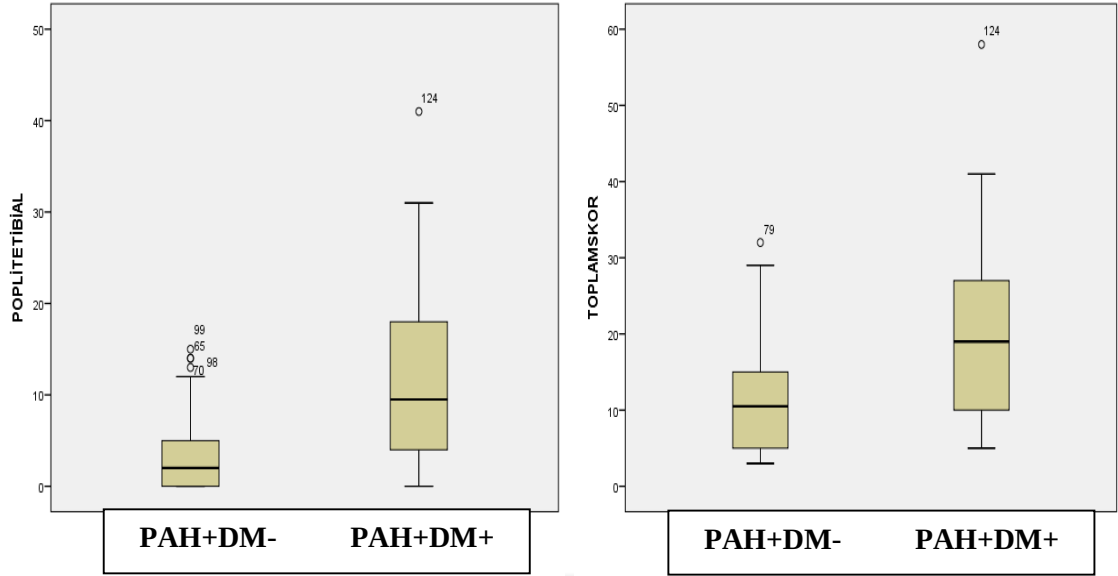
Demografik Değişkenler	PAH+DM- n:50	PAH-DM- n:30	Total n:80	p değeri
CİNSİYET				
Erkek	43(%86)	18(%60)	61(%76,2)	0,008*
Kadın	7(%14)	12(%40)	19(%23,8)	
Sigara	36(%72)	12(%40)	48(%60)	0,005*
Aile öyküsü	16(%32)	3(%10)	19(%23,8)	0,025*
MTHFR A1298C				
Normal	20(%40)	17(%56,7)	37(%46,2)	0,090
Heterozigot	24(%48)	13(%43,3)	37(%46,2)	
Homozigot	6(%12)	0	6(%7,5)	

$p < 0,05$ * değerinin altındaki değerler anlamlı kabul edildi. n: denek sayısı, PAH: Periferik arter hastalığı, DM: Diyabetes Mellitus

Tablo IX: Periferik arter hastalığı olan ve diyabeti olmayan grup ile periferik arter hastalığı ve diyabeti olmayan grupların karşılaştırılması

4.6 Periferik Arter Hastalığı Olan Grupların Karşılaştırılması

Çalışmamızda periferik arter hastalığında diyabetin etkisini belirlemeyi planlanmıştık. Bu amaçla periferik arter hastalığı ve diyabeti olan grup ile periferik arter hastalığı olan ancak diyabeti olmayanları içeren grup karşılaştırıldı. İki grup arasında ayak bileği-kol basıncı indeksi benzerdi. Gruplar arasında lezyon tutulum yerleri olarak iliofemoral arter tutulumu benzer olmasına rağmen, popliteotibial arter tutulumunda anlamlı farklılık vardı ($p=0,000$). Hastaların hesaplanan toplam skor değerlerinde de anlamlı farklılık vardı ($p=0,000$). Bu farklılık diyabeti ve periferik arter hastalığı olan gruptan kaynaklanmaktaydı. (Şekil 10)



PAH: Periferik arter hastalığı, DM: Diyabetes Mellitus, + hastalık varlığı, - hastalık yokluğu

Şekil 10: Diyabetik periferik arter hastalığı grubu ile diyabetik olmayan periferik arter hastalığı grubunun popliteal arter tutulum ve toplam skor oranları karşılaştırılması

4.7 Periferik Arter Hastalığı Bakımından Değişkenler Arasındaki Bağımlılık Yapısının İncelenmesi

Periferik arter hastalığında etkileyebilecek birçok değişkenin varlığı nedeniyle hasta ve kontrol grubuna regresyon analizi uygulandı. Burada değişkenler kategorik risk faktörleri ve gen polimorfizmleri olarak belirlendi. Hastaların tahmini rölatif risk oranı (Odds Ratio- OR) ve 95 % güven aralığı (confidence interval-CI) belirlendi.

Sigara içilmesi durumunda, periferik arter hastalığı olma olasılığı normale göre 31,5 kat daha riskli idi ($p=0,000$) 95% CI (6,052-164,217). Bunun dışında aile öyküsü varlığında periferik arter hastalığı olma olasılığı 7,1 kat daha fazla belirlendi ($P<0,018$) 95% CI (1,395-36,583).

Gen polimorfizmlerine bakıldığında Faktör V G1691A (leiden) heterozigot mutasyon varlığında periferik arter hastalığı olma olasılığı 21,5 kat daha riskli idi ($P<0,005$) 95% CI (2,537-182,561). Faktör XIII V34L mutasyon varlığında periferik arter hastalığı olma olasılığı 21,2 kat daha riskli olduğu belirlendi ($P<0,047$) 95% CI

(CI 0,061-0,983). β -fibrinojen -455G>A homozigot mutasyon varlığında periferik arter hastalığı olma olasılığı 29,6 kat daha riskli olduğu saptandı ($p<0,020$) 95% CI (1,719-509,824).

PAI-1 4G-5G geninde homozigot mutasyon varlığında periferik arter hastalığı olma olasılığı 17,1 kat daha riskli iken ($p<0,008$) 95% CI (2,113-138,660), MTHFR A1298C homozigot mutasyon varlığında periferik arter hastalığı olma olasılığı 316,6 kat daha riskli olduğu belirlendi ($p<0,001$) 95% CI (10,763-9315,342). Bireylerin APO E 2/3 genotipine sahip olmaları ise periferik arter hastalığı olma olasılığını 7 kat artırmakta idi ($p<0,026$) 95% CI (1,270-38,762). Periferik arter hastalığı olan ve olmayan grupların regresyon analizi Tablo X'da özetlenmiştir.

Değişkenler	p değeri	OR	Güven aralığı (95% CI)
Sigara	0,000	31,525	(6,052-164,217)
Aile öyküsü	0,018	7,143	(1,395-36,583)
Faktör V G1691A (leiden)			
Heterozigot	0,005	21,521	(2,537-182,561)
Faktör XIII V34L			
Heterozigot	0,047	21,27	(0,061-0,983)
β-fibrinojen -455G>A			
Homozigot	0,020	29,606	(1,719-509,824)
PAI-1 4G-5G			
Homozigot	0,008	17,118	(2,113-138,660)
MTHFR A1298C			
Homozigot	0,001	316,647	(10,763-9315,342)
APO E 2/3 genotipi	0,026	7,015	(1,270-38,762)

$p<0,05$ değerinin altındaki değerler anlamlı kabul edildi. OR: Odds Ratio (Tahmini rölatif risk oranı), CI: Confidence Interval

Tablo X: Periferik arter hastalığı olan ve olmayan grupların regresyon analizi

V. TARTIŞMA

Periferik arter hastalığı ateroskleroz zemininde gelişen alt ekstremitenin tıkaı arteriyel hastalığıdır. Tüm dünyada yapılan çalışmalarda 30 milyondan fazla bireyin periferik arter hastalığından etkilendiğı bilinmektedir. Periferik arter hastalığı, ateroskleroz için geçerli olan klasik risk faktörleri ile benzer risk faktörlerini içerir. Ancak yaşlılarda, özellikle sigara içen ve Diyabetes Mellitus (DM) gibi risk faktörleri olanlarda hastalık daha yaygındır (143). Periferik arter hastalığının multifaktöriyel bir hastalık olduğı bilinmektedir. Birkaç risk faktörünün aynı hastada bir araya gelmesi durumunda periferik arter hastalığı gelişme olasılığı dramatik olarak artmaktadır. Bunun yanında bireyin genetik duyarlılığına, risk faktörlerinin ilavesi ile hastalığın oluşma olasılığı dahada artmaktadır. Periferik arter hastalığının oluşmasında birçok gen mutasyonun mütevazi etkileri bilinmektedir (97). Bizde alışmamızda periferik arter hastalığı oluşumunda diyabet ve 12 adet gen polimorfizminin etkisini değerlendirdik. Bununla beraber periferik arter hastalığında etkili olan diğer risk faktörlerini ve klinik değişkenlerinin de araştırdık.

Çalışmamıza alınan gruplar arasında cinsiyet bakımından önemli derecede fark vardı. Yüz altmış bireyin 117 (% 73,1)'si erkek, 43 (% 26,9)' ise kadındı. Sadece periferik arter hastalığı olan gruplara bakıldığında ise 85 (% 85) kişi erkek, 15 (% 15) kişi ise kadın idi. Bu farklılık anlamlılık göstermekteydi. Shammass ve arkadaşlarının çalışmasında da, periferik arter hastalığı sıklığı erkek bireylerde daha yüksek bulunmuştur (144). Bizde alışmamızda periferik arter hastalığı olan grupta anlamlı derecede erkek cinsiyetin daha yüksek olduğunu saptadık. Erkeklerde daha sık olmasının nedeni; ateroskleroz gelişiminin erkeklerde kadınlara göre daha fazla olması bir nedendir. Diğer bir neden ise çalışmamızın yapılmış olduğı Afyonkarahisar ili tipik bir Anadolu kenti olup, periferik arter hastalığı için çok ciddi bir risk faktörü olan sigara kullanımının ilimizde erkeklerde kadınlara göre daha fazla olması olabilir. Tabii ki bu hipotezimizi kanıtlamak için daha fazla sayıda hastanın olduğı, tüm demografik verilerin tek tek analiz edildiğı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Periferik arter hastalığı, özellikle ileri yaşta ciddi kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye yol açan aterosklerotik bir hastalıktır (145). Cengel ve arkadaşlarının çalışmasında da tüm kalp ve damar hastalıklarının yaklaşık olarak yarısını oluşturan koroner kalp hastalığı 50 yaş altında belirgin ailesel yatkınlık olmadan görülebilmekteyken, periferik arter hastalığı neredeyse tamamen ileri yaşda görülmektedir (146). Bizim çalışmamızda da, periferik arter hastalığı olan grubun yaş ortalaması 64,3 idi ve genel olarak yaşlı popülasyondan oluşmaktaydı.

Çalışmaya alınan kişilerin ortalama vücut kitle indeksi ($29,2 \pm 3,8$) idi. Gruplar arasında ise periferik arter hastalığı ve diyabeti olmayan gruptan ($27,2 \pm 3,5$) kaynaklanan anlamlı bir farklılık vardı ($p < 0,04$). Periferik arter hastalığı olan bireylerin VKİ ortalaması ise 29,3, diyabetik bireylerin ise 30,1 idi. Çalışmamızda periferik arter hastalığı olan bireylerin ortalama VKİ fazla kilolu ile obezite sınırında tespit ettik. Obezite bilindiği gibi periferik arter hastalığı ve ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada periferik arter hastalığı olanlarda metabolik sendrom sıklığı %58 bulunurken, çalışma popülasyonda %46 oranında bulunmuştur (147). Diğer bir çalışmada bel-kalça oranı ile periferik arter hastalığı arasında bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir (148). Buradan da anlaşılabileceği gibi obezite periferik arter hastalığı oluşumunda önemli bir risk faktörüdür.

Diğer bir yandan obezite periferik arter hastalığında neden değil sonuçta olabilir. Çünkü periferik arter hastalığı olan bireylerin fonksiyonel kapasiteleri hastaların yürüyememeleri nedeniyle kısıtlanmıştır. Fonksiyonel kapasitenin limitli olması bireyin gündelik yaktığı kaloriyi azaltarak obeziteye neden olabileceği de unutulmamalıdır.

Çalışmamızda, ateroskleroz için diğer risk faktörü olan hipertansiyon periferik arter hastalığı olanlarda diyabetik bireylerde 31 (% 62) iken diyabeti olmayanlarda 23 (% 46) oranında saptandı. Periferik arter hastalığı olmayan grup hastaları ile hipertansiyon prevalansı arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı. Bunun nedeni kontrol grubu hastalarının yüksek oranda risk faktörleri olan diyabetik ve yaşlı hastalardan oluşuyor olması olabilir. Ancak hipertansiyonun periferik arter hastalığı olan bireylerdeki görülme sıklığı yapılan çalışmalar ile benzer oranda tespit edilmiştir (149).

Yapılan çalışmalarda gösterilmiş ki sigara içenlerde periferik arter hastalığı yaklaşık olarak 10 yıl erken gözükmetedir. Sigara içenlerde periferik arter hastalığı şiddeti artma eğilimindedir. Sigara içenlerde 4 kat daha fazla oranda intermittant klaudukasyo (IC) gelişmektedir. (150). Çalışmamızda periferik arter hastalığı oluşumunda etkisi en büyük etkenlerden birisi olan sigara içiciliğini, periferik arter hastalarında anlamlı derecede yüksek sıklıkta tespit ettik. Sigara içimi, diyabet ve yaş diğer ateroskleroz risk faktörlerinden daha fazla oranda periferik arter hastalığı gelişiminde rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda sigara içiciliğinin periferik arter hastalığı oluşumu ile arasındaki bağlantı çok güçlü bir şekilde gösterilmiştir (149,151). Bizde çalışmamızda periferik arter hastalığı gruplarında bu güçlü bağlantıyı tespit ettik.

Ateroskleroz için diğer önemli risk faktörü olan hiperlipidemi varlığında periferik arter hastalığı sıklığı artmaktadır. Senti ve arkadaşları, periferik arter hastalığı olanlarda yüksek serum trigliserid, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve orta dansiteli lipoprotein (IDL) saptanırken düşük serum yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyeleri saptanmış (152). Bizde çalışmamızda hiperlipidemi tanısı ile periferik arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki saptadık. Ancak serum trigliserid, total kolestrol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), HDL değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Çünkü hastaların çoğunluğu statin tedavisi almaktaydı, klinisyen tarafından verilen bu tedaviye müdahale edilmedi ve statin tedavisi LDL kolestrol seviyelerini statin almayan hasta seviyelerine yaklaştırmıştı. Bu yüzden lipid değerlerinde farklılık saptanmadı.

Bir başka risk faktörü olan kronik böbrek yetersizliği ile periferik arter hastalığı arasında ilişki bulunmuştur. HERS çalışmasında, postmenapozal kadınlarda böbrek yetersizliği, periferik arter hastalığı gelişiminde bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (153). Biz de çalışmamızda, diyabetik bireylerde periferik arter hastalığı gelişiminde kronik böbrek yetersizliğinin bir risk faktörü olduğunu saptadık. Bu bulgumuz HERS çalışması sonuçları ile uyumlu idi.

Bilindiği üzere periferik arter hastalığının en önemli komplikasyonlarından birisi olan amputasyon, artmış kardiyovasküler olay riski ve mortalite ile ilişkilidir. Ayrıca bu durum aterosklerozun ileri evrede olduğunu gösteririr (154). Yapılmış iki geniş ölçekli çalışmada, özellikle olarak seçilmemiş periferik arter hastalarında majör amputasyon oranları % 2'den az tespit edilmiştir (155,156). Ancak bu durum diyabetik hastalarda

farklı olabilmektedir. Jude ve arkadaşları, diyabetik hasta grubunda amputasyon oranını % 41,4, diyabeti olmayan grupta bu oran % 11,5 olarak saptanmış ve bu farklılık anlamlı bulunmuş (157). Bizim çalışmamızda diyabetik periferik arter hastalığı grubunda amputasyon oranı % 30 iken diyabetik olmayan periferik arter hastalığı grubunda % 15 oranında idi. Amputasyon oranları anlamlı derecede diyabetik grupta fazlaydı. Bizim çalışmamızın sonuçları bu konuda yapılmış diğer çalışmalar ile benzer bulundu.

Çalışmamızda baktığımız bir başka değişken olan açlık glukoz değerleri arasında 4 gruba baktığımızda anlamlı bir farklılık vardı. Bu farklılık beklendiği gibi diyabetik gruplardaki açlık glukoz değerlerinin yüksekliğinden kaynaklanmaktaydı. Grup dizaynında hem hasta grubunda hemde kontrol grubunda diyabetik hastaların olmasından dolayı, periferik arter hastalığında açlık glukozunun etkisini anlamak amacıyla sadece diyabetik olmayan gruplar incelendi. Diyabetik olmayan gruplarda periferik arter hastalığı olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Aterosklerozun bir belirteci olan CRP aktif inflamasyonu göstermektedir. Yapılan bir çalışmada aynı yaş grubundaki asemptomatik bireylerde, CRP değeri yüksek olanlarda takip eden 5 yılda periferik arter hastalığı gelişme riski yüksek bulunmuştur. Artmış CRP düzeyleri, periferik arter hastalığı gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Ciddi periferik arter hastalığı ve yüksek CRP düzeyleri olan hastalara verilen statin tedavisinin esas olarak sağkalımı artırdığı birkaç çalışmada gösterilmiştir (50,158). Bizim çalışmamızda da periferik arter hastalığı olan grupta CRP değerlerini anlamlı oranda yüksek bulduk. Özellikle diyabetik periferik arter hastalığı olanlarda bu oran daha da yüksekti. Bu bulgularımız literatür ile uyumlu idi.

Ayak bileği-kol basıncı indeksi ölçümü prognozu iyileştirebilen, ciddi komplikasyonları önleyebilen veya geciktirebilen bir ölçüm yöntemidir. Asemptomatik safhada bile kullanılabilen basit, ucuz ve girişimsel olmayan bir ölçümdür (64,159). Periferik arter hastalığı tanısında ve takibinde rolü büyük olan ayak bileği-kol basıncı indeksinin düşük olması tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler mortalite riski ile bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (160). Bizim çalışmamızda periferik arter hastalığı olan diyabetik bireylerde ayak bileği-kol basınç indeksi ortalaması $0,48 \pm 0,14$

iken diyabetik olmayan bireylerde ise $0,52\pm0,13$ idi. İki grup arasında ise anlamlı bir farklılık yoktu.

Periferik arter hastalığı olanlarda diyabetin varlığı durumunda hastalığın tutulum bölgeleri ve tutulum sıklığı farklı şekilde kendini göstermektedir. Yapılan bir çalışmada diyabetik hastalar ile diyabeti olmayan hastaların lezyon tutulum yerleri araştırıldığında, diyabetik hastalarda popliteatibial arter tutulumun daha sık oluşu belirlenmiştir (157). Bir başka epidemiyolojik çalışmada periferik arter hastalığı olan diyabetik hastalarda, genel nüfusa kıyasla kötü sağkalım gösterilmiştir. Ayrıca diyabetik bireylerde artmış periferik arter hastalığı sıklığı ve azalmış prognoz izlenmektedir (161,162). Biz de çalışmamızda diyabetik hastalarda lezyon tutulumu yönünden popliteatibial arterlerde daha fazla tutulum saptadık. Bununla beraber lezyon yükün belirlemek amacıyla yaptığımız puanlamada, diyabetik hasta grubunda anlamlı derecede daha fazla lezyon tutulumu olduğunu bulduk. Bu sonuçlarımızda literatür ile uyumlu idi.

Çalışmamıza alınan grup sayısının fazla olması nedeniyle gen polimorfizmi yönünden gruplar farklı durumlarda incelendi ve birkaç durumda anlamlı değerler saptandı. Grupların 4'ü birarada incelendiğinde gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılığa yol açan gen polimorfizmi izlenmedi.

PAI-1 trombosit aktivasyonu süresince endotel hücreleri tarafından salınır ve depolanır. Damar hasarı durumunda trombüs stabilizasyonunda ve yara iyileşmesi süreçlerinde rol alır (163). PAI-1 fibrinoliz sürecinde downregülasyonda rol alarak plazminojenin plazmine dönüşümünü inhibe eder (164). PAI-1 vasküler inflamasyon ve ateroskleroz ile ilişkilidir ve metabolik sendrom gibi durumlarda serum seviyesi yükselir. Artmış aktivitesi özellikle obezite ve Tip 2 Diyabetes Mellituslu bireylerde ateroskleroz ile ilişkilidir (165,166).

Yapılan bir çalışmada PAI-1 4G/5G mutasyonu koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (129). Bir başka çalışmada artmış PAI-1 aktivitesi, artmış koroner arter hastalığı ve miyokart enfarktüsü ile ilişkili bulunmuştur (130). Periferik arter hastalığında PAI-1 genindeki mutasyonu araştıran literatür bilgisine ülkemizde rastlanmadı. Makedonyada yapılan bir çalışmada kontrol grubu, derin ven trombozu ve arteriyel oklüziv hastalığı olan gruplarda PAI-1 genindeki allel sıklığı araştırılmış.

Arteriyal okluziv hastalığı olan bireylerin 52'sinin miyokard enfarktüsü, 22'sinin beyin enfarktüsü, 2'sinin ise periferik arter trombozu vardı. Sağlıklı katılımcılarda en sık PAI-1 genotipi (% 62,2) ile 4G/5G bulunmuş, 4G/4G genotipi ise (% 24,4), 5G/5G genotipi ise (% 13,4) en düşük sıklıkta tespit edilmiş. Bu grupların birbiri ile karşılaştırılmasında ise gen polimorfizmi açısından anlamlı bir farklılık saptanmamış (167). Çalışmaya aldığımız tüm bireylerin (n:160) PAI-1 gen polimorfizmine bakıldığında 42 (% 26,2) sinde 4G/4G genotipi görürülürken, 89 (% 55,6)'sında 4G/5G genotipi ve 29 (% 18,1) kişide 5G/5G genotipine rastladık. Bulgularımızdan 4G/5G genotipi en sık rastlanılan polimorfizmdi ve bu oranlar farklı çalışmalar ile benzerdi (168).

Bizim çalışmamızda tüm grupların karşılaştırılması sonucunda PAI-1 geninde muhtemelen vaka sayısı arttırıldığında anlamlı düzeye ulaşacak bir farklılık vardı ($p=0,073$). Ancak periferik arter hastalığı olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında PAI-1 geninde anlamlı derecede farklılık vardı ($p=0,004$). Bu farklılığa yol açan nedenin periferik arter hastalığı olanlardaki PAI-1 5G/5G homozigot mutasyondan kaynaklandığı görüldü. Bu anlamlılık diyabeti olan grupta bakıldığında da devam etti ($p=0,021$). Ancak diyabetik olmayan grupta farklılık izlenmedi.

Diyabetes Mellitus varlığında PAI-1 5G/5G gen yapısının bulunması periferik arter hastalığı gelişme ihtimalini arttırmaktadır. Bu alanda yapılmış çalışmaların azlığı dikkat çekmektedir. Bulunan bu sonuç diyabetik bireylerde periferik arter hastalığı oluşumunda PAI-1 genindeki homozigot mutasyonun çok önemli olduğunu göstermektedir. Grupların kardiyovasküler risk faktörlerine göre düzeltilmiş regresyon analizleri yapıldığında PAI-1 5G/5G mutasyonu varlığı bireyin periferik arter hastalığı olma olasılığını 17.1 kat arttırmasında bu bulgumuzu desteklemektedir ($p=0,008$).

İnsan MTHFR geni 1p36.3 kromozomunda lokalize olmuştur (169), bu gen 11 eksondan oluşmuştur (170). MTHFR enzim aktivitesini azaltan en yaygın mutasyon C677T şeklinde olurken ikinci en yaygın mutasyon A1298C genotipinde görülmektedir (118). MTHFR enzim aktivitesinin azalması sonucu artan homosistein, vasküler hastalıklar için belirleyici bir faktör olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Bu vasküler hastalıklar koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığı gibi aterosklerotik hastalıklarıda içerir (171). MTHFR gen polimorfizminin araştırıldığı bir çalışmada 3 grup hasta alınmış. Bu gruplar sağlıklı bireyler, arteriyal okluziv hastalığı olan ve derin

ven trombozu olan hasta gruplarını içermekteydi. MTHFR geni C677T ve A1298C polimorfizmleri bakımından gruplar karşılaştırılmış. Sonuçta bu çalışmada gen polimorfizmleri ile hastalıklar arasında ilişki bulunamamıştır. Ancak bunun nedeni arteriyal oklüziv hastalarının dağılımı olabilir. Hastaların 52'sinin miyokard enfarktüsü, 22'sinin beyin enfarktüsü, 2'sinin ise periferik arter trombozu vardı. Burada alınan hastaların çoğunluğunu miyokard enfarktüsü hastaları oluşturmaktaydı (172).

Oysa bizim çalışmamızda periferik arter hastalığı olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında MTHFR A1298C geninde homozigot mutasyonda anlamlı derecede farklılık vardı ($p=0,035$). Diyabeti olmayan gruplar karşılaştırıldığında da farklılık izlendi, fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,090$). Diyabetik grupta anlamlı farklılık saptanmadı. Bunun dışında grupların kardiyovasküler risk faktörlerine göre düzeltilmiş regresyon analizleri yapıldığında MTHFR A1298C homozigot mutasyon varlığında periferik arter hastalığı olma olasılığını 316.6 kat yüksek saptadık ($p=0,001$). Bulduğumuz bu anlamlı sonuçları destekleyecek literatür bilgisine ulaşamadık. Özellikle MTHFR A1298C gen polimorfizminin C677T'ye göre daha az görülmesi ve daha az araştırılması bir neden olabilir.

Faktör V Leiden' in oluşumuna neden olan G1619A mutasyonun bulunduğu bölge, Aktive Protein C (APC)'nin Faktör Va'yı yıktığı üç kesim noktasından birisidir. Mutasyon sonucu APC'ye rezistans gelişir ve Faktör V Leiden, Faktör Va'ya göre 10 kat daha yavaş yıkılır ve dolaşımında daha uzun kalır. Aktive protein C (APC) doğal antikoagülandır Aktive protein C (APC), koagülasyon mekanizmasında faktör Va ve faktör VIIIa'yı inaktive etmektedir. Faktör V mutasyonu varlığında bu inhibisyon gerçekleşmemekte, böylece trombin üretimi ve pıhtı oluşumu artmaktadır. Heterozigot 1691GA mutasyonu venöz tromboz riskini 3-8 kat artırır. Arteriyol trombozdaki rolü ise yapılan çoğu çalışmada negatif çıkmıştır (103,173). Faktör V Leiden görülme sıklığının toplumun genelinde % 5, venöz tromboemboli olgularında ise % 11-21 arasında olduğu tahmin edilmektedir (107,108). Bizde çalışmamızda heterozigot Faktör V Leiden mutasyon oranını % 15 tespit ettik, fakat bu polimorfizm periferik arter hastalığı oluşumunda belirleyici değildi.

Protrombin G20210A Mutasyonu: plazma protrombin düzeyini arttırmakta ve venöz tromboz eğilimine neden olmaktadır (111). Protrombin 20210A mutasyonunun

görülme sıklığı ise toplumun genelinde ve venöz tromboemboli olgularında sırası ile % 2 ve % 9 olarak bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada Protrombin G20210A allel taşıyan bireylerde miyokard enfarktüsü riskinin 4 kat arttığı ve sigara içenlerde ise bu oranın 40 kat arttığı bulunmuştur (112,174).

Özellikle genç hastalarda Faktör V Leiden, Protrombin G20210A mutasyonunun koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü ve iskemik beyin enfarktüsü ile ilişkili olabileceği bulunmuştur (175,176). Yapılan bir çalışmada 433 periferik arter hastalığı olan hasta grubu ile kontrol grubunda Faktör V Leiden, Protrombin G20210A ve MTHFR C677T mutasyonu araştırılmış. Sonuçta kontrol grubu ile hasta grubunda gen polimorfizmi açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır (177). Bizde çalışmamızda Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A heterozigot mutasyonu açısından anlamlılığa ulaşmayan bir farklılık tespit ettik. Vaka sayısının artırılması durumunda bu durumun anlamlılığa ulaşması muhtemel olacaktır. Ancak grupların kardiyavasküler risk faktörlerine göre düzeltilmiş regresyon analizleri yapıldığında Faktör V Leiden heterozigot taşıyıcı bireyin periferik arter hastalığı olma olasılığını 21.5 kat yüksek saptadık ($p=0,005$).

Artmış fibrinojen seviyesi yapılmış çalışmalarda en tutarlı biçimde arteriyel trombotik bozukluklar ile ilişkili bulunmuştur. Hastalığı olmayan sağlıklı bireylerde ve önceden vasküler hastalığı olan hastalarda yapılmış birçok prospektif çalışmada artmış fibrinojen seviyesi miyokard enfarktüsü, iskemik beyin enfarktüsü ve periferik vasküler hastalıklar ile ilişkisi belirlenmiştir (126,178,179). Klinik olarak en yaygın incelenen mutasyon β -fibrinojen 455G / A olmuştur. Bununla birlikte arteriyel trombotik hastalıklarla ilişkisi halen tartışmalıdır (180). Çalışmamıza alınan grupların kardiyavasküler risk faktörlerine göre düzeltilmiş regresyon analizleri yapıldığında bireyin β -fibrinojen 455G>A homozigot taşıyıcı olması durumunda periferik arter hastalığı olma olasılığını 29.6 kat yüksek saptadık ($p=0,020$).

Apolipoprotein E çeşitli lipoproteinlerin bileşeni olarak başta hücreler ve dokular arasındaki kolesterol ve diğer lipidlerin transportu olmak üzere birçok göreve sahiptir. Apo E'deki bozukluk sonucu otozomal resesif lipid bozukluğu olan ailesel disbetalipoproteinemi meydana gelmektedir. Çeşitli hastalıklarda ve durumlarda ilişkili olabilecek birçok farklı alleller ile ilişkili olduğu görülmüştür (137,181). Aterosklerozun

patofizyolojisinde rol oynayan apolipoproteinlerden Apo E genotipinin hem lipid seviyeleri hem de kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (138). Lübnan popülasyonunda yapılmış bir çalışmada en sık E3/3 genotip (%68,75), ikinci sıklıkla ise E3/4 (%16,25) ve üçüncü sıklıklar E2/3 (%13,75) oranda tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda da E3/3 genotip (%64,4) en sık tespit edilen genotip idi. İkinci sıklıkla E2/3 (%21,2) ve üçüncü sıklıkla E3/4 (%9,4) tespit edildi. Hastaların kardiyovasküler risk faktörlerine göre düzeltilmiş regresyon analizleri yapıldığında bireyin apolipoprotein E2/3 genotip olması durumunda periferik arter hastalığı olma olasılığının 7.015 kat yüksek olduğunu saptadık ($p=0,026$).

5.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları:

Bu konuda yapılmış çalışmaların azlığı ve çalışma şartlarının zorluğu nedeniyle halen çoğu gen polimorfizminin etkisi net değildir. Hasta popülasyonun özellikle yaşlı hastaları kapsaması yapılan çalışmada çeşitli zorluklara neden olmuştur. Vaka sayısının azlığı önemli bir sorundu. Bulduğumuz sonuçlar daha geniş vaka sayısına sahip çalışmalarda teyit edilebilir ya da bizim bulgularınıza ek olarak daha farklı sonuç katkısı sağlanabilir.

VI. SONUÇLAR

Çalışmamızda hem diyabetes mellitusun hem de genetik altyapının periferik arter hastalığı oluşumundaki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gruplardaki erkek sayısı 117 (% 73,1), kadın sayısı ise 43 (% 26,9) idi. Cinsiyet açısından periferik arter hastalığı olan gruplardan kaynaklanan erkek bireylerin fazla olması nedeniyle anlamlı farklılık saptandı ($p=0,000$).

Grupları arasında vücut kitle indeksi bakımından anlamlı farklılık vardı ($p=0,040$). Tüm bireylerin ortalamasına bakıldığında VKİ ($29,2\pm3,8$) idi. Bu farklılık periferik arter hastalığı ve diyabeti olmayan gruptan kaynaklanmaktaydı ($27,2\pm3,5$).

Çalışmamıza alınan 4 grup arasında hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği, total kolleestrol, trigliserid, LDL, HDL değerleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. Bunun dışında sigara içenlerin oranında belirgin anlamlı bir fark vardı ($p=0,000$). Gruplar incelendiğinde bu farkın periferik arter hastalığı olan bireylerde sigara içenlerin yüksek olması oluşturmaktaydı.

Başka bir değişken olarak baktığımız hiperlipidemi tanısı olan hastalarda gruplar arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0,042$).

Periferik arter hastalığı ve diyabeti olan grupta kronik böbrek yetersizliği tanısı almış hastalara bakıldığında anlamlı farklılık vardı ($p=0,042$). Yine aynı şekilde gruplardaki amputasyon oranlarına bakıldığında anlamlı farklılık vardı ($p=0,000$). Gruplar incelendiğinde periferik arter hastalığı ve diyabeti olan grupta 15 (%30) amputasyonun olduğu, periferik arter hastalığı olan ve diyabeti olmayan grupta 5 (%15) amputasyonun olduğu görüldü.

Gruplar arasında açlık glukoz değerleri arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0,000$). Bu durum incelendiğinde diyabetik olan ve olmayan gruplar arasında farkın

belirginleştigi görülmekteydi. Biyokimyasal bir başka parametre olan CRP değerleri arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0,000$).

PAI-1 4G-5G polimorfizminde periferik arter hastalığı olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardı ($p=0,004$) Bu farklılık periferik arter hastalığı olan gruptaki homozigot mutasyon oranının yüksekliğinden kaynaklanmaktaydı. Diyabetik gruplar karşılaştırıldığında da PAI-1 4G-5G geninde periferik arter hastalığı olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı bir farklılık vardı ($p=0,021$). PAI-1 5G/5G mutasyonu diyabetik bireylerde daha fazla oranda periferik arter hastalığına yol açıyordu.

MTHFR A1298C geni incelendiğinde de anlamlı farklılık saptandı ($p=0,035$) Gruplar ayrıntılı incelendiğinde bu farklılığın periferik arter hastalığı olan gruptaki homozigot mutasyon oranının yüksekliğinden kaynaklandığı izlendi.

Periferik arter hastalığı olan ancak diyabeti olmayan grupla periferik arter hastalığı ve diyabeti olmayan grup karşılaştırıldığında, MTHFR A1298C gen polimorfizminde istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmayan bir farklılık görüldü ($p=0,090$).

Alınan hasta grupları arasında lezyon tutulum yerleri olarak iliofemoral arter tutulumunda anlamlı farklılık olmazken ($p=0,101$), popliteotibial arter tutulumunda anlamlı farklılık vardı ($p=0,000$). Hastaların hesaplanan toplam skor değerlerinde de anlamlı farklılık vardı ($p=0,000$). Bu farklılık diyabeti ve periferik arter hastalığı olan gruptan kaynaklanmaktaydı.

Sigara içilmesi durumunda normale göre periferik arter hastalığı oluşma olasılığı 31,5 kat riskli olduğu belirlendi ($p=0,000$) 95% CI (6,052-164,217). Bunun dışında aile öyküsü varlığında periferik arter hastalığı olma olasılığı 7,1 kat daha riskli olduğu belirlendi ($P<0,018$) 95% CI (1,395-36,583).

Gen polimorfizmlerine bakıldığında Faktör V G1691A (leiden) heterozigot mutasyon varlığında periferik arter hastalığı olma olasılığı 21,5 kat riskli olduğu belirlendi ($P<0,005$) 95% CI (2,537-182,561). Faktör XIII V34L mutasyon varlığında periferik arter hastalığı oluşma olasılığı 21,2 kat riskli olduğu belirlendi ($P<0,047$) 95% CI (CI 0,061-0,983). β -fibrinojen -455G>A homozigot mutasyon varlığında periferik

arter hastalığı oluşma olasılığı 29,6 kat riskli olduğu belirlendi ($p<0,020$) 95% CI (1,719-509,824).

PAI-1 4G-5G geninde homozigot mutasyon varlığında periferik arter hastalığı olma olasılığı 17,1 kat riskli idi ($p<0,008$) 95% CI (CI 2,113-138,660). MTHFR A1298C homozigot mutasyon varlığında periferik arter hastalığı oluşma olasılığı 316,6 kat riskli olduğu belirlendi ($p<0,001$) 95% CI (10,763-9315,342). Bireylerin APO E 2/3 genotipine sahip olmaları ise periferik arter hastalığı olma olasılığını 7,015 kat arttırdığı belirlendi ($p<0,026$) 95% CI (1,270-38,762).



VII. ÖZET

Periferik arter hastalığı aterosklerozun ekstremitelerde arterlerinde darlığa yol açması sonucunda oluşan bir hastalıktır. Hastalıkta ilk gözlenen semptom klaudikasyon intermittanttır. Hastalığın ilerleyen dönemlerde kritik bacak iskemisi, enfeksiyon, gangren ve ekstremitelerde amputasyonu gelişebilmektedir.

Periferik arter hastalığı gelişimindeki aterosklerotik risk faktörleri ile koroner arter hastalıklarının gelişimindeki risk faktörleri benzer olmasına rağmen sigara kullanımı, genetik etki ve diyabetes mellitus diğer risk faktörlerine göre daha fazla önemi taşımaktadır.

Periferik arter hastalığı tutulumu risk faktörlerine göre farklılık göstermektedir. Sigara içen hastalarda ilio-femoral arterlerde tutulum daha sık görülürken, diyabetes mellitus olan hastalarda daha çok femoral, popliteal ve tibiyal arterlerde tutulum görülmektedir. Diyabetes mellitus olan hastalarda periferik arter hastalığı, diyabetik olmayanlara göre daha erken yaşlarda ortaya çıkmakta ve daha hızlı ilerlemektedir.

Periferik arter hastalığının oluşumunda, genetik etki çok değişkendir, ikizlerde yapılan çalışmalarda genetik etkinin % 50'lere ulaştığı gösterilmiştir. Çevresel risk faktörleri aynı olan, fakat farklı genetik özelliklere sahip toplumlarda hastalığın görülme sıklığının farklı olması, hastalığın oluşumundaki genetik etkinin bir göstergesidir.

Ülkemiz de periferik arter hastalıklarının oluşumunda genetik etkinin araştırıldığı çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır. Çalışmamızda hem diyabetes mellitusun hem de genetik altyapının periferik arter hastalığı oluşumundaki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Biz de çalışmamızda periferik arter hastalığı olan hastalarda Faktör V LEIDEN, Faktör V H1299R, Protrombin G20210A, Faktör XIII V34L, B-Fibrinojen -455 G>A, PAI-1 4G/5G, HPA1 1, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, ACE 1, APO B R3500Q ve

APO E gen polimorfizmlerinin etkisini diyabetes mellitusu olan ve olmayan gruplarda belirlemeyi planladık.

Çalışmamızda, hastalığın oluşumunda, hem diyabetes mellitusun, hem de 12 adet genin etkilerini tam olarak değerlendirebilmek amacıyla 4 grup hasta alındı. Bu grupları; 50 diyabetes mellitusu ve periferik arter hastalığı olan birey, 50 diyabetes mellitusu olmayan fakat periferik arter hastalığı olan birey, 30 diyabetes mellitusu olan fakat periferik arter hastalığı olmayan birey ve 30 sağlıklı birey şeklinde belirledik. Periferik arter hastalığının olmadığı kontrol grubunun belirlenmesinde ayak bileği-kol basınç indeksi (AKBİ) kullanıldı.

Tüm hastaların ve sağlıklı kontrol bireylerinin kanları alınarak genetik analizleri yapıldı. Elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri yapıldı. Yapılan analizlerde cinsiyet, sigara, hiperlipidemi, kronik böbrek yetersizliği, amputasyon, açlık glukoz ve CRP değerleri bakımından periferik arter hastalığı oluşumunda etkili olabilecek anlamlı farklılıklar saptandı.

Periferik arter hastalığı olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında PAI-1 4G/5G geninde anlamlı derecede farklılık vardı. Bu farklılığa yol açan nedenin periferik arter hastalığı olanlardaki 5G/5G homozigot mutasyondan kaynaklandığı görüldü. Bu anlamlılık diyabeti olan grupta bakıldığında da devam etti. Ancak diyabetik olmayan grupta farklılık izlenmedi. Buradan da anlaşılabileceği gibi periferik arter hastalığı oluşumunda diyabetin varlığı PAI-1 genindeki 5G/5G homozigot mutasyon ile ilişkilidir.

Periferik arter hastalığı olan ve olmayan grup arasında MTHFR A1298C geninde oluşan homozigot mutasyon varlığı anlamlı derece yüksekti. Bu durum diyabet varlığında anlamlı izlenmedi. Diyabet yokluğunda ise istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmayan bir yükseklik saptandı.

Bu genler dışında Faktör V G1691A (leiden) ve Protrombin G20210A genlerindeki heterozigot mutasyon büyük ihtimalle periferik arter hastalığı oluşumunda etkisi olabileceğini saptadık. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmasada vaka sayısının arttırılması durumunda anlamlılığa ulaşabilecektir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Periferik arter hastalığı, diyabetes mellitus, PAI-1 5G/5G polimorfizm, MTHFR A1298C polimorfizm, Faktör V G1691A (leiden) polimorfizm, Protrombin G20210A polimorfizm



VIII. SUMMARY

Peripheral arterial disease is a condition that is caused by narrowing of the arteries of the limbs due to atherosclerosis. Claudicatio intermittens is generally the first symptom. In advanced cases, critical limb ischemia, infections, gangrene and amputation may develop.

Atherosclerotic risk factors in peripheral arterial disease and coronary artery disease are similar. However; smoking, genetic predisposition and diabetes mellitus are more prominent risk factors of the former.

The localization of the disease may vary depending on the risk factors that are present. Ilio-femoral arteries are more commonly affected in smokers, while in diabetic patients, involvement of femoral, popliteal and tibial arteries is more frequent. Disease onset is earlier and progression is more rapid in diabetic patients.

Genetic effects in peripheral arterial disease are variable. Twin studies indicate that genetic effects may be as high as %50. The variations in disease prevalence among the populations with different genetic background, but sharing similar environmental factors reveal that the contribution of genetic factors in disease pathogenesis is significant.

There are a limited number of studies focusing on the genetic etiology in peripheral arterial disease in Turkey. Our study aimed to investigate the roles of both diabetes mellitus, and genetic background in the pathogenesis of peripheral arterial disease.

In our study we planned to evaluate the effects of Factor V LEIDEN, Factor V H1299R, Prothrombin G20210A, Factor XIII V34L, B-Fibrinogen -455 G>A, PAI-1 4G/5G, HPA1 1, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, ACE 1, APO B R3500Q, and APO E polymorphisms in diabetic and non-diabetic patient groups.

Four different study groups were established in order to fully determine the roles of diabetes mellitus and 12 genes. Groups were formed as follows: 50 patients with

diabetes mellitus and peripheral arterial disease; 50 non-diabetic patients with peripheral arterial disease; 30 diabetic patients who do not have peripheral arterial disease; 30 healthy controls with neither diabetes mellitus, nor peripheral arterial disease. Ankle – brachial blood pressure index was recruited to determine the healthy individuals free from peripheral arterial disease.

Blood samples were obtained from all participants and genetic studies were performed. The results were statistically analyzed. Several potential parameters, such as gender, smoking history, hyperlipidemia, chronic renal failure, history of amputation, fasting blood glucose levels and CRP levels were established and evaluated for their significance in pathogenesis.

When patient groups with and without peripheral arterial disease are compared, we found a significant difference in PAI-1 4G/5G polymorphism frequencies. This difference was found to derive from a relative accumulation of 5G/5G homozygote individuals in peripheral arterial disease positive groups. This significance was present in diabetic group, in contrast to non-diabetic group. Therefore we concluded that homozygote 5G/5G mutation of PAI-1 gene is associated with peripheral arterial disease in diabetic patients. The case was also the same for MTHFR A1298C homozygote mutant individuals.

Our results also suggested that Factor V G1691A (Leiden) and Prothrombin G20210A heterozygote mutations also play a role in peripheral arterial disease. Although the differences between groups regarding these mutations were not statistically significant in our study, a larger cohort may reveal so.

KEYWORDS: Peripheral arterial disease, Diabetes mellitus, PAI-1 5G/5G polymorphism, MTHFR A1298C polymorphism, Factor V G1691A (Leiden) polymorphism, Prothrombin G20210A polymorphism

IX. KAYNAKLAR

1. Beks PJ, Mackaay AJC, De Neeling JND, De Vries H, Bouter LM, Heine RJ. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: The Hoorn Study. *Diabetologia*. 1995;38:86–96.
2. Nicolaides A N, Allegra C, Bergan J, Bradbury A, Cairols M, Carpentier P, Comerota A, Delis C, Eklof B FN. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol a J Int Union Angiol*. 2008;27(1):1.
3. Aronow WS. Peripheral arterial disease in the elderly. *Clin Interv Aging*. 2007;2(4):645–54.
4. Fowkes F, Price JF, Stewart MCW, Butcher I, Pell ACH, Sandercock PAG, et al. Aspirin for Prevention of Cardiovascular Events in a General Population Screened for a Low Ankle Brachial Index. *JAMA*. 2010;303:841–8.
5. 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;56:1506–12.
6. Erbenli T CM. Histoloji Atlası. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1979: 107-9. İstanbul; 1979. 107-9 p.
7. Hansson GK NJ. Hansson GK, Nilsson J. Pathogenesis of Atherosclerosis. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, eds. *Cardiology*. 3rd Ed. Philadelphia: Mosby Elsevier;2010. p.3-15. 3rd ed. Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ E, editor. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010. 3-15 p.
8. Avşar A, Akci Ö, Beyter ME. Aterosklerozun Patogenezi (Aterogenez). In: *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2011;4(2):1-15. *Türkiye Klin J Cardiol-Special Top*. 2011;4(2):1–15.
9. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W, Richardson M, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1992 Jan 1;85(1):391–405.
10. Reidy MA, Fingerle J, Lindner V. Factors controlling the development of arterial lesions after injury. *Circulation*. 1992;86:III43–I46.

11. Schwartz SM, Heimark RL, Majesky MW. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiol Rev.* 1990;70(4):1177–209.
12. Crawford MH DJ. Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji 1. baskı. İstanbul, And Yayıncılık, 2003;1:1-4. 1st ed. İstanbul: And Yayıncılık; 2003. 1-4 p.
13. Robert O. Bonow MD MS, Douglas L. Mann MD, Douglas P. Zipes MD PLMP. Braunwald's Heart disease international 9.th edition 2012; 43:897-913. Elsevier. Leonard S. Lilly M, editor. 2012. 897-913 p.
14. Kruth HS. Sequestration of aggregated low-density lipoproteins by macrophages. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13(5).
15. Heinecke JW. Oxidative stress: new approaches to diagnosis and prognosis in atherosclerosis. *Am J Cardiol.* Elsevier; 2003 Jul 28;91(3):12–6.
16. Lyle AN, Griendling KK. Modulation of vascular smooth muscle signaling by reactive oxygen species. *Physiology (Bethesda).* 2006;21:269–80.
17. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Finn A V, Gold HK, Tulenko TN, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005 Oct 1;25(10):2054–61.
18. Moreno PR, Purushothaman KR, Zias E, Sanz J, Fuster V. Neovascularization in human atherosclerosis. *Curr Mol Med. Netherlands;* 2006 Aug;6(5):457–77.
19. Herrmann J, Lerman LO, Mukhopadhyay D, Napoli C, Lerman A. Angiogenesis in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* United States; 2006 Sep;26(9):1948–57.
20. Spronk HM, van der Voort D, Ten Cate H. Blood coagulation and the risk of atherothrombosis: a complex relationship. *Thromb J.* 2004 Dec 1;2(1):12.
21. Zengin H. Ateroskleroz patogenezi. *J Exp Clin Med.* 2012;29(3s).
22. Andrews RT. Diagnostic angiography of the pelvis and lower extremities. *Semin Intervent Radiol.* Thieme; 17(1):71–111.
23. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Sur. *Circulation.* 2006 Mar 21;113(11):e463–654.

24. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA al, 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*. WB Saunders; 2007;33(1):S1–75.
25. Valji K. Pelvic and lower extremity arteries. In: Valji K (ed), *Vascular and interventional radiology* (1st ed). California: W.B. Saunders Company, 1999, pp. 96- 135.
26. Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global burden of disease study. *Lancet*. 1997;349(9063):1436–42.
27. Hertzner NR. Basic data concerning associated coronary disease in peripheral vascular patients. *Ann Vasc Surg*. 1987 Dec;1(5):616–20.
28. Gersh BJ, Rihal CS, Rooke TW, Ballard DJ. Evaluation and management of patients with both peripheral vascular and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(1):203–14.
29. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA. Secondary Prevention and Mortality in Peripheral Artery Disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation*. 2011 Jul 5;124(1):17–23.
30. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, et al. Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *International Angiology*. 2007;26(2):82–157.
31. Hirsch AT, Allison MA, Gomes AS, Corriere MA, Duval S, Ershow AG, et al. A Call to Action: Women and Peripheral Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2012 Mar 20;125(11):1449–72.
32. Stoffers HEJH, Rinkens PELM, Kester ADM, Kaiser V, André Knottnerus J. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol*. 1996;25(2):282–90.
33. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10. ed. Elsevier Health Sciences; 2014. 1313-1315 p.
34. Lee W-J, Cheng Y-Z, Lin H-J. Leriche syndrome. *Int J Emerg Med*. England; 2008 Sep;1(3):223.
35. Brevetti G, Giugliano G, Brevetti L, Hiatt WR. Inflammation in peripheral artery disease. *Circulation*. 2010 Nov 2;122(18):1862–75.
36. Mendall MA, Patel P, Asante M, Ballam L, Morris J, Strachan DP, et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *HEART*. 1997;78(3):273–7.

37. Warlow CP, Dennis MS, Van Gijn J, Hankey GJ, Sandercock PAG, Bamford JM, et al. A practical approach to the management of stroke patients. *Stroke A Pract Guid to Manag* Oxford, UK Blackwell Sci. 1996;186–92.
38. Valji K. Pathogenesis of vascular disease. In: Valji K (ed), *Vascular and interventional radiology* (1st ed). California: W.B. Saunders Company, 1999, pp. 38-58.
39. Chi YW, Jaff MR. Optimal risk factor modification and medical management of the patient with peripheral arterial disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71:475–89 ST – Optimal risk factor modification and.
40. Ingolfsson IO, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Thorgeirsson G, Sigfusson N. A marked decline in the prevalence and incidence of intermittent claudication in Icelandic men 1968-1986: a strong relationship to smoking and serum cholesterol--the Reykjavik Study. *J Clin Epidemiol*. ENGLAND; 1994 Nov;47(11):1237–43.
41. Selvin E, Wattanakit K, Steffes MW, Coresh J, Sharrett AR. HbA1c and peripheral arterial disease in diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care*. United States; 2006 Apr;29(4):877–82.
42. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Mar 7 [cited 2015 Aug 2];47(5):921–9.
43. Aboyans V, Criqui MH, Denenberg JO, Knoke JD, Ridker PM, Fronck A. Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels. *Circulation*. 2006 Jun 6 [cited 2015 Sep 6];113(22):2623–9.
44. Criqui MH. *Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Elsevier; 2013. 211-222 p.
45. Hughson WG, Mann JI, Garrod A. Intermittent claudication: prevalence and risk factors. *BMJ*. 1978;1(6124):1379–81.
46. Turner R, et al. Group UP. Effects of Intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352(Ukpds 34):854–65.
47. Dinh T, Scovell S, Veves A. Peripheral arterial disease and diabetes: a clinical update. *Int J Low Extrem Wounds*. 2009;8(2):75–81.
48. Meijer WT, Hoes a. W, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arter Thromb Vasc Biol*. 1998;18(2):185–92.

49. Chobanian A V, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003 Dec 1;42(6):1206–52.
50. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2001;285(19):2481–5.
51. Brognaux C, Sprynger M, Magnee M, Lancellotti P. [2011 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases]. *Rev Med Liege*. Belgium; 2012 Nov;67(11):560–5.
52. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation*. 2004;110(6):738–43.
53. Welten GMJM, Schouten O, Chonchol M, Hoeks SE, Bax JJ, Van Domburg RT, et al. Prognosis of patients with peripheral arterial disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2009;50(1):109–21.
54. 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.
55. 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 Sep 7;153(5):325–34.
56. Met R, Bipat S, Legemate D a, Reekers J a, Koelemay MJW. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;301(4):415–24.
57. Collins R, Cranny G, Burch J, Aguiar-Ibáñez R, Craig D, Wright K, et al. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess*. 2007;11(20):iii – iv, xi – xiii, 1–184.
58. Moneta GL, Yeager RA, Antonovic R, Hall LD, Caster JD, Cummings CA, et al. Accuracy of lower extremity arterial duplex mapping. *J Vasc Surg Off Publ Soc Vasc Surg [and] Int Soc Cardiovasc Surgery, North Am Chapter*. 1992;15(2):275–83; discussion 283–4.
59. Xu Y, Li J, Luo Y, Wu Y, Zheng L, Yu J, et al. The association between ankle-brachial index and cardiovascular or all-cause mortality in metabolic syndrome of elderly Chinese. *Hypertens Res*. 2007;30(7):613–9.

60. Schröder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, et al. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2006;44(3):531–6.
61. McDermott MM, Liu K, Criqui MH, Ruth K, Goff D, Saad MF, et al. Ankle-Brachial Index and Subclinical Cardiac and Carotid Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol.* 2005;162(1):33–41.
62. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of High and Low Ankle Brachial Index to All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality: The Strong Heart Study. *Circulation.* 2004;109(6):733–9.
63. Lijmer JG, Hunink MGM, van den Dungen JJAM, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol.* 1996;22(4):391–8.
64. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med.* United States; 2001 May;344(21):1608–21.
65. O'Hare AM, Rodriguez RA BP. Low ankle-brachial index associated with rise in creatinine level over time: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Archives of Internal Medicine.* 2005. p. 1481–5.
66. Kuller LH, Shemanski L, Psaty BM, Borhani NO, Gardin J, Haan MN, et al. Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation.* 1995;92(4):720–6.
67. Koelemay MJW, Den Hartog D, Prins MH, Kromhout JG, Legemate DA, Jacobs MJHM. Diagnosis of arterial disease of the lower extremities with duplex ultrasonography. *Br J Surg.* John Wiley & Sons, Ltd.; 1996 Mar 1;83(3):404–9.
68. Visser K, Hunink MG. Peripheral arterial disease: gadolinium-enhanced MR angiography versus color-guided duplex US--a meta-analysis. *Radiology.* 2000;216:67–77.
69. Olin JW, Kaufman JA, Bluemke DA, Bonow RO, Gerhard MD, Jaff MR, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group IV: imaging. *Circulation.* 2004 Jun 1;109(21):2626–33.
70. Tins B, Oxtoby J, Patel S. Comparison of CT angiography with conventional arterial angiography in aortoiliac occlusive disease. *Br J Radiol.* 2001;74(879):219–25.
71. Rieker O, Duber C, Neufang A, Pitton M, Schweden F, Thelen M. CT angiography versus intraarterial digital subtraction angiography for assessment of aortoiliac occlusive disease. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169(4):1133–8.

72. Trusen A, Beissert M, Hahn D. Color Doppler US findings in the diagnosis of arterial occlusive disease of the lower limb. *Acta Radiol.* 2003;44(4):411–8.
73. Polak JF. Arterial sonography: efficacy for the diagnosis of arterial disease of the lower extremity. *AJR American J Roentgenol.* 1993;161(2):235–43.
74. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MW. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009;301(4):415–24.
75. Hessel SJ, Adams DF, Abrams HL. Complications of angiography. *Radiology.* 1981;138(2):273–81.
76. Hiatt WR, Cox L, Greenwalt M, Griffin A, Schechter C. Quality of the assessment of primary and secondary endpoints in claudication and critical leg ischemia trials. *Vasc Med.* 2005;10:207–13.
77. Regensteiner JG, Hiatt WR. Current medical therapies for patients with peripheral arterial disease: a critical review. *Am J Med.* 2002;112(1):49–57.
78. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(2):S1–113.
79. Fowler B, Jamrozik K, Norman P, Allen Y. Prevalence of peripheral arterial disease: persistence of excess risk in former smokers. *Aust N Z J Public Health.* 2002 Jun;26(3):219–24.
80. Fowkes FGR, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CCA, Cawood EHH, Prescott RJ, Et Al. Smoking, lipids, glucose-intolerance, and blood-pressure as risk-factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic-heart-disease in the edinburgh artery study. *Am j epidemiol.* 1992;135(4):331–40.
81. Smith FB, Lowe GD, Lee a J, Rumley a, Leng GC, Fowkes FG. Smoking, hemorheologic factors, and progression of peripheral arterial disease in patients with claudication. *J Vasc Surg.* 1998;28(1):129–35.
82. Steinberg MB, Greenhaus S, Schmelzer AC, Bover MT, Foulds J, Hoover DR, et al. Triple-combination pharmacotherapy for medically ill smokers: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150(7):447–54.
83. Aboyans V, Thomas D LP. The cardiologist and smoking cessation. *Curr Opin Cardiol.* 2010;25(5):469–77.
84. Bendermacher BLW, Willigendael EM, Teijink J a W, Prins MH. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane database of systematic reviews.* 2006. p. CD005263.

85. Güzeldağ F. Alt ekstremitte distal tip periferik arteriyel tıkanıklığı olan hastalarda kısa süreli trimetazidin dihidroklorid tedavisinin klinik iyileşme üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri; 2013.
86. Cosmi B, Conti E, Coccheri S. Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication. Cochrane database Syst Rev. 2001;(3):CD001999–CD001999.
87. Pande RL, Hiatt WR, Zhang P, Hittel N, Creager MA, McDermott M. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. Vasc Med. 2010;15(3):181–8.
88. Momsen a. H, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug Therapy for Improving Walking Distance in Intermittent Claudication: A Systematic Review and Meta-analysis of Robust Randomised Controlled Studies. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;38(4):463–74.
89. O'Donnell ME, Badger S a, Sharif M a, Young IS, Lee B, Soong C V. The vascular and biochemical effects of cilostazol in patients with peripheral arterial disease. J Vasc Surg Off Publ Soc Vasc Surg [and] Int Soc Cardiovasc Surgery, North Am Chapter. 2009;49(5):1226–34.
90. Catalano M, Born G, Peto R. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. J Intern Med. 2007;261(3):276–84.
91. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. J Vasc Surg. 2007;45(4):645–54; discussion 653–4.
92. McDermott MM, Lloyd-Jones DM. The Role of Biomarkers and Genetics in Peripheral Arterial Disease. J Am Coll Cardiol. 2009;54(14):1228–37.
93. Carmelli D, Fabsitz RR, Swan GE, Reed T, Miller B, Wolf PA. Contribution of genetic and environmental influences to ankle-brachial blood pressure index in the NHLBI Twin Study. Am J Epidemiol. Oxford Univ Press; 2000;151(5):452–8.
94. Kullo IJ, Bailey KR, Kardia SLR, Mosley TH, Boerwinkle JE, Turner ST. Ethnic differences in peripheral arterial disease in the NHLBI Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. Vasc Med. 2003 Nov 1;8(4):237–42.
95. Carmelli D, Fabsitz RR, Swan GE, Reed T, Miller B, Wolf PA. Contribution of genetic and environmental influences to ankle-brachial blood pressure index in

- the NHLBI Twin Study. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Epidemiol.* 2000;151(5):452.
96. Murabito JM, Guo CY, Fox CS, D'Agostino RB. Heritability of the ankle-brachial index: the Framingham Offspring study. *Am J Epidemiol.* 2006;164(10):963–8.
 97. Knowles JW, Assimes TL, Li J, Quertermous T, Cooke JP. Genetic susceptibility to peripheral arterial disease: a dark corner in vascular biology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(10):2068–78.
 98. Onrat S, Akci Ö, Söylemez Z, Onrat E, Avşar A. Prevalence of myocardial infarction polymorphisms in Afyonkarahisar, Western Turkey. *Mol Biol Rep.* Springer Netherlands; 2012;39(9):9257–64.
 99. Papaoikonomou S, Tousoulis D, Tentolouris N, Papadogiannis D, Miliou A, et al. The association of the A3872G polymorphism with hs-c-reactive protein levels and peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur Heart J.* 2012;33:893.
 100. Zintzaras E, Zdoukopoulos N. A field synopsis and meta-analysis of genetic association studies in peripheral arterial disease: The CUMAGAS-PAD database. *Am J Epidemiol.* 2009 Jul 1;170(1):1–11.
 101. Risch NJ. Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature.* 2000 Jun 15;405(6788):847–56.
 102. Tokgozoglu L, Atherosclerosis and the role of inflammation, *Türk Kardiyol Dern Ars.* Turkey; 2009 Apr;37 Suppl 4:1–6.
 103. Rosendaal FR, Reitsma PH. Genetics of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* Blackwell Publishing Ltd; 2009 Jul 1;7:301–4.
 104. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GDO, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* Blackwell Science Ltd; 2006 Jan;132(2):171–96.
 105. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: routine testing for Factor V Leiden (R506Q) and prothrombin (20210G>A) mutations in adults with a history of idiopathic venous thromboembolism and their adult family members. *Genet Med.* United States; 2011 Jan;13(1):67–76.
 106. Martinelli I, Legnani C, Bucciarelli P, Grandone E, Stefano VD, Mannucci PM. Risk of Pregnancy-related Venous Thrombosis in Carriers of Severe Inherited Thrombophilia*. *Thromb Haemost.* Schattauer Publishers; 2001;86(9):800–3.

107. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Leone G. Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications. *Semin Thromb Hemost*. 1998;24(4):367–79.
108. Lee DH, Henderson P a., Blajchman M a. Prevalence of factor V Leiden in a Canadian blood donor population. *Cmaj*. 1996;155(3):285–9.
109. Faioni EM, Franchi F, Bucciarelli P, Margaglione M, De Stefano V, Castaman G, et al. Coinheritance of the HR2 haplotype in the factor V gene confers an increased risk of venous thromboembolism to carriers of factor V R506Q (factor V Leiden). *Blood*. United States; 1999 Nov;94(9):3062–6.
110. Ozdemir O, Yenicesu GI, Silan F, Köksal B, Atik S, Ozen F, et al. Recurrent pregnancy loss and its relation to combined parental thrombophilic gene mutations. *Genet Test Mol Biomarkers*. Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA; 2012;16(4):279–86.
111. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;88(10):3698–703.
112. Gurgey A, Hicsonmez G, Parlak H, Balta G, Celiker A. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in Turkish patients with thrombosis. *American journal of hematology*. United States; 1998. p. 179–80.
113. Akar N, Misirlioglu M, Akar E, Avcu F, Yalcin A, Sozuoz A. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in the Turkish population. *American journal of hematology*. United States; 1998. p. 249.
114. Lijfering WM, Brouwer J-LP, Veeger NJGM, Bank I, Coppens M, Middeldorp S, et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood*. United States, United States; 2009 May;113(21):5314–22.
115. Andreassi MS, Botto N MS. Factor V Leiden, prothrombin G20210A substitution and hormone therapy: indications for molecular screening. *Clin Chem Lab Med*. Germany, Germany; 2006;44(5):514–21.
116. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR. Homocystine-induced arteriosclerosis. The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest*. United States; 1976 Sep;58(3):731–41.
117. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature genetics*. United States; 1995. p. 111–3.

118. Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab.* 1998;64(3):169–72.
119. Webb GC, Coggan M, Ichinose A, Board PG. Localization of the coagulation factor XIII B subunit gene (F13B) to chromosome bands 1q31-32.1 and restriction fragment length polymorphism at the locus. *Hum Genet. Germany, West;* 1989 Jan;81(2):157–60.
120. Mikkola H, Syrjälä M, Rasi V, Vahtera E, Hämäläinen E, Peltonen L, et al. Deficiency in the A-subunit of coagulation factor XIII: two novel point mutations demonstrate different effects on transcript levels. *Blood.* 1994;84(2):517–25.
121. Catto AJ, Kohler HP, Coore J, Mansfield MW, Stickland MH, Grant PJ. Association of a common polymorphism in the factor XIII gene with venous thrombosis. *Blood.* 1999;93(3):906–8.
122. Balogh I, Szôke G, Kárpáti L, Wartiovaara U, Katona E, Komáromi I, et al. Val34Leu polymorphism of plasma factor XIII: biochemistry and epidemiology in familial thrombophilia. *Blood.* 2000;96(7):2479–86.
123. Kohler HP, Stickland MH, Ossei-Gerning N, Carter A, Mikkola H, Grant PJ. Association of a common polymorphism in the factor XIII gene with myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 1998;79(1):8–13.
124. Corral J, Gonzalez-Conejero R, Iniesta JA, Rivera J, Martinez C, Vicente V. The FXIII Val34Leu polymorphism in venous and arterial thromboembolism. *Haematologica. Italy;* 2000 Mar;85(3):293–7.
125. Endler G, Funk M, Haering D, Lalouschek W, Lang W, Mirafzal M, et al. Is the factor XIII 34Val/Leu polymorphism a protective factor for cerebrovascular disease? *Br J Haematol. England;* 2003 Jan;120(2):310–4.
126. Scarabin P-Y, Arveiler D, Amouyel P, Dos Santos C, Evans A, Luc G, et al. Plasma fibrinogen explains much of the difference in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland. The PRIME study. *Atherosclerosis. Ireland, Ireland;* 2003 Jan;166(1):103–9.
127. Bara L, Nicaud V, Tiret L, Cambien F, Samama MM. Expression of a paternal history of premature myocardial-infarction on fibrinogen, Factor-VIII And PAI-1 In European Offspring - The Ears Study. *Thromb Haemost.* 1994;71(4):434–40.
128. Al-Astal MG, Sharif FA. Beta-fibrinogen (-455 G/A) and Integrin beta-3 (PLA1/A2) polymorphisms and recurrent pregnancy loss in Gaza strip-Palestine. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol.* 2014;3(1):134–8.

129. Parpugga TK, Tatarunas V, Skipskis V, Kupstyte N, Zaliaduonyte-Peksiene D, Lesauskaite V. The Effect of PAI-1 4G/5G Polymorphism and Clinical Factors on Coronary Artery Occlusion in Myocardial Infarction. *Dis Markers*. United States; 2015;2015:260101.
130. Li Y. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G gene polymorphism and coronary artery disease in the Chinese Han population: a meta-analysis. *PLoS One*. United States; 2012;7(4):e33511.
131. Floyd CN, Mustafa A, Ferro A. The PLA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa as a risk factor for myocardial infarction: a meta-analysis. *PLoS One*. United States; 2014;9(7):e101518.
132. Ye Z, Liu EHC, Higgins JPT, Keavney BD, Lowe GDO, Collins R, et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66 155 cases and 91 307 controls. *Lancet*. Elsevier; 2006;367(9511):651–8.
133. Yenicesu GI, Cetin M, Ozdemir O, Cetin A, Ozen F, Yenicesu C, et al. Original Article: A Prospective Case–Control Study Analyzes 12 Thrombophilic Gene Mutations in Turkish Couples with Recurrent Pregnancy Loss. *Am J Reprod Immunol*. Blackwell Publishing Ltd; 2010 Feb 1;63(2):126–36.
134. Cicoira M, Zanolla L, Rossi A, Golia G, Franceschini L, Cabrini G, et al. Failure of aldosterone suppression despite angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor administration in chronic heart failure is associated with ACE DD genotype. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(7):1808–12.
135. Philipp CS, Dilley A, Saidi P, Evatt B, Austin H, Zawadsky J, et al. Deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene as a thrombophilic risk factor after hip arthroplasty. *Thromb Haemost*. Germany; 1998 Dec;80(6):869–73.
136. Leatham E, Barley J, Redwood S, Hussein W, Carter N, Jeffery S, et al. Angiotensin-1 converting enzyme (ACE) polymorphism in patients presenting with myocardial infarction or unstable angina. *J Hum Hypertens*. England; 1994 Aug;8(8):635–8.
137. Utermann G, Hees M, Steinmetz A. Polymorphism of apolipoprotein E and occurrence of dysbetalipoproteinaemia in man. *Nature*. England; 1977 Oct;269(5629):604–7.
138. Bennet AM, Di Angelantonio E, Ye Z, Wensley F, Dahlin A, Ahlbom A, et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *JAMA*. United States; 2007 Sep;298(11):1300–11.
139. Zhang J-Z, Zheng Y-Y, Yang Y-N, Li X-M, Fu Z-Y, Dai C-F, et al. Association between apolipoprotein B gene polymorphisms and the risk of coronary heart

disease (CHD): an update meta-analysis. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2015 Nov;

140. Satman İ, İmamoğlu Ş, Akalın S, Salman S, et al. TEMD Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu-2015. 2015;15–9.
141. Bayram F, Sabuncu T, Özkan Y, Cumali G, Cesur M, Sönmez A, Ertek S, Özoğuz U, Torun A, İzel ÜR. Lipid Metabolizması Bozuklukları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu-2015. 2015;13–5.
142. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. England; 2013 Jul;31(7):1281–357.
143. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. J Am Geriatr Soc. 1985;33(1):13–8.
144. Shamma NW. Epidemiology, classification, and modifiable risk factors of peripheral arterial disease. Vasc Health Risk Manag. New Zealand, New Zealand; 2007;3(2):229–34.
145. Aronow WS. Management of peripheral arterial disease of the lower extremities in elderly patients. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004;59(2):172–7.
146. Cengel A, Tanindi A. Myocardial infarction in the young. J Postgr Med. 2009;55(4):305–13.
147. Gorter PM, Olijhoek JK, van der Graaf Y, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FLJ. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. Atherosclerosis. 2004;173(2):363–9.
148. Planas a, Clará A, Pou JM, Vidal-Barraquer F, Gasol A, de Moner A, et al. Relationship of obesity distribution and peripheral arterial occlusive disease in elderly men. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001;25(7):1068–70.
149. Şatiroğlu Ö, Bostan M, Çiçek Y, Çetin M, Bozkurt E. Periferik arter hastalığı yaygınlığıyla aterosklerotik risk faktörleri arasında ilişki. Selçuk Üniv Tıp Derg. 2011;27(4):213–8.
150. Fowkes FGR, Housley E, Cawood EHH, Macintyre CCA, Ruckley C V, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. Int J Epidemiol. IEA; 1991;20(2):384–92.

151. Criqui MH. Peripheral arterial disease - epidemiological aspects. *Vasc Med.* 2001;6:3–7.
152. Sentí M, Nogues X, Pedro-Botet J, Rubies-Prat J, Vidal-Barraquer F. Lipoprotein profile in men with peripheral vascular disease. Role of intermediate density lipoproteins and apoprotein E phenotypes. *Circulation. Am Heart Assoc*; 1992;85(1):30–6.
153. O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J, Shlipak MG. Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *J Am Soc Nephrol. Am Soc Nephrol*; 2004;15(4):1046–51.
154. Criqui MH, Ninomiya JK, Wingard DL, Ji M, Fronek A. Progression of Peripheral Arterial Disease Predicts Cardiovascular Disease Morbidity and Mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(21):1736–42.
155. Widmer LK, Biland L, Da Silva A. Risk profile and occlusive peripheral artery disease (OPAD). *Proceedings of the 13th International Congress of Angiology Athens, Greece.* 1985. p. 28.
156. Kannel WB, SKINNER JJ, SCHWARTZ MJ, SHURTLEFF D. Intermittent claudication incidence in the Framingham study. *Circulation. Am Heart Assoc*; 1970;41(5):875–83.
157. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care.* 2001;24(8):1433–7.
158. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Amighi J, Sabeti S, Muellner M, et al. Statin therapy improves cardiovascular outcome of patients with peripheral artery disease. *Eur Heart J.* 2004;25(9):742–8.
159. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention Conference V Beyond Secondary Prevention: Identifying the High-Risk Patient for Primary Prevention: Noninvasive Tests of Atherosclerotic Burden: Writing Group III. *Circulation. Am Heart Assoc*; 2000;101(1):e16–22.
160. 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.
161. Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev.* 1987;3(2):463–524.
162. Cheng SWK, Ting ACW, Lau H, Wong J. Survival in patients with chronic lower extremity ischemia: a risk factor analysis. *Ann Vasc Surg.* 2000;

163. Michelson AD. A. D. Michelson, Platelets, Academic Press, San Diego, Calif, USA, 3rd edition, 2013. Platelets, Acad Press. 2013;
164. Mehta R, Shapiro a D. Plasminogen activator inhibitor type 1 deficiency. Haemophilia. 2008;14(6):1255–60.
165. Aso Y. Plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 in vascular inflammation and thrombosis. Front Biosci a J virtual Libr. 2006;12:2957–66.
166. Hazra S, Stepps V, Bhatwadekar AD, Caballero S, Boulton ME, Higgins PJ, et al. Enhancing the Function of CD34+ Cells by Targeting Plasminogen Activator Inhibitor-1. 2013;
167. Spiroski I, Kedev S, Antov S, Trajkov D, Petlichkovski A, Dzhekova-Stojkova S, et al. Investigation of SERPINE1 genetic polymorphism in Macedonian patients with occlusive artery disease and deep vein thrombosis. Kardiol Pol. Poland, Poland; 2009 Oct;67(10):1088–94.
168. Dawson SJ, Wiman B, Hamsten A, Green F, Humphries S, Henney AM. The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells. J Biol Chem. 1993;268(15):10739–45.
169. Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan AM, Rosenblatt DS, Matthews RG, et al. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. Nat Genet. UNITED STATES, UNITED STATES; 1994 Jun;7(2):195–200.
170. Goyette P, Pai A, Milos R, Frosst P, Tran P, Chen Z, et al. Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). Mamm Genome. Springer-Verlag; 1998;9(8):652–6.
171. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. JAMA. United States; 1995 Oct;274(13):1049–57.
172. Spiroski I, Kedev S, Antov S, Arsov T, Krstevska M, Dzhekova-Stojkova S, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR-677 and MTHFR-1298) genetic polymorphisms with occlusive artery disease and deep venous thrombosis in Macedonians. Croat Med J. Croatia, Croatia; 2008 Feb;49(1):39–49.
173. Reiner AP, Siscovick DS, Rosendaal FR. Hemostatic risk factors and arterial thrombotic disease. Thromb Haemost. Germany; 2001 Apr;85(4):584–95.
174. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, Psaty BM, Raghunathan TE, Vos HL. A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of

myocardial infarction in young women. *Blood. Am Soc Hematology*; 1997;90(5):1747–50.

175. Margaglione M, D'Andrea G, Giuliani N, Brancaccio V, De Lucia D, Grandone E, et al. Inherited prothrombotic conditions and premature ischemic stroke: sex difference in the association with factor V Leiden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(7):1751–6.
176. Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke a, Junker R, Koch HG, Schuierer G, et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood.* 1999;94(11):3678–82.
177. Mueller T, Marschon R, Dieplinger B, Haidinger D, Gegenhuber A, Poelz W, et al. Factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations are not associated with chronic limb ischemia: the Linz Peripheral Arterial Disease (LIPAD) study. *J Vasc Surg. United States, United States*; 2005 May;41(5):808–15.
178. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb.* 1994;14(1):54–9.
179. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: Principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet.* 1986;2(8506):533–7.
180. Voetsch B, Loscalzo J. Genetic Determinants of Arterial Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(2):216–29.
181. Mahfouz RR, Sabbagh A, Zahed L, Mahfoud Z, Kalmoni R, Otrrock Z, et al. Apolipoprotein E Gene Polymorphism and Allele Frequencies in the Lebanese Population. *Mol Biol Rep. Kluwer Academic Publishers*; 2006;33(2):145–9.