



T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**PERİFER ARTER HASTALIĞI OLAN VE OLMAYAN HASTALARDA  
ENDOCAN SEVİYESİ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Canan AYDOĞAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Prof. Dr. Nazif AYGÜL**

**Yardımcı Danışman**

**Dr. Öğretim Üyesi Abdullah TUNÇEZ**

**Konya-2020**

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**PERİFER ARTER HASTALIĞI OLAN VE OLMAYAN HASTALARDA  
ENDOCAN SEVİYESİ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Canan AYDOĞAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Prof. Dr. Nazif AYGÜL**

**Yardımcı Danışman**

**Dr. Öğretim Üyesi Abdullah TUNÇEZ**

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 19102025 proje numarası ile desteklenmiştir.

**Konya-2020**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen ve yetişmemde büyük emeği olan başta Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Bülent Behlül Altunkeser olmak üzere Doç.Kenan Demir`e, Dr.Öğretim Üyesi Abdullah Tunçez`e;

Hem tezin hazırlanmasında hem de eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimlerini paylaşan tez danışmanım Prof. Dr Nazif Aygöl`e;

Beraber çalıştığımız tüm Kardiyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlileri, hemşireleri ve diğer yardımcı sağlık personeline teşekkür ederim.

Yetişmemde ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan, manevi desteğini hep yanımda hissettiğim aileme, desteği ve sabrı için kıymetli eşim Dr. Muhammed Furkan Aydoğan`a sonsuz sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMALAR	VII
TABLO DİZİNİ	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Ateroskleroz ve Aterotromboz	3
2.1.1 Ateroskleroz Epidemiyolojisi	4
2.1.2 Ateroskleroz Risk Faktörleri	5
2.1.3 Ateroskleroz Etyopatogenezi	6
2. 2 Periferik Arter Hastalığı	14
2.2.1 Periferik Arter Anatomisi	14
2.2.2 Periferik Arter Hastalığı (PAH) Tanımı	16
2.2.3 Periferik Arter Hastalığı (PAH) Patogenezi	16
2.2.4 Periferik Arter Hastalığı Risk Faktörleri	17
2.2.5 Periferik Arter Hastalığı Doğal Seyri	19
2.3 Periferik Arter Hastalığı Klinik Sınıflaması	21
2.4 Periferik Arter Hastalığı Yönetimi	24
2.4.1 Periferik Arter Hastalığı Teşhisi ve Periferik Arter Hastalığı Hastasına Yaklaşım	24

2.4.2 Periferik Arter Hastalığı Tedavisi	35
2.5 Perifer Arter Hastalığı ve Biyomarkerlar	49
2.5.1 İdeal PAH Biyomarker Özellikleri	49
2.6 Endocan	50
3. MATERYAL-METOD	55
3.1 Çalışma Popülasyonu	55
3.2 Endocan Seviyesi Ölçümü	55
3.3 Hastaların Medikal Tedavisi ve Kullanılan Cihazlar	55
3.4 Çalışmanın Amacı	56
3.5 İstatistiksel Analiz	56
4. BULGULAR	57
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	69
7. KAYNAKLAR	69
8.ÖZGEÇMİŞ	75
9.SUMMARY	76
10.EKLER	77
10.1 EK-A: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	77

## KISALTMALAR

1. AKS: Akut Koroner Sendrom
2. PAH: Perifer Arter Hastalığı
3. ENDOCAN: Endotelial hücre spesifik molekül-1
4. DKB Diyastolik Kan Basıncı
5. DM: Diyabetes Mellitus
6. EF: Ejeksiyon Fraksiyonu
7. HT: Hipertansiyon
8. BT: Bilgisayarlı Tomografi
9. KAH: Koroner Arter Hastalığı
10. MR: Magnetik rezonans
11. KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği
12. NO: Nitrik Oksit
13. ICAM-1: İnterselüler adhezyon molekülü
14. SKB: Sistolik Kan Basıncı
15. VKI: Vücut Kitle İndeksi
16. DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
17. MI: Miyokard İnfarktüsü
18. LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein
19. PTA: Perkütan trans-lüminal anjiyoplasti
20. PG: Perkütan Girişim
21. ADMA Asimetrik dimetilarjinin
22. CRP: C-reaktif protein

23. PAI: Plazminojen aktivatör inhibitörü
24. TPA: Doku plazminojen aktivatörü
25. VEGF: Vasküler entotelyal büyüme faktörü
26. SFA: Yüzeysel Femoral Arter
27. DFA: Derin Femoral Arter
28. DSA: Dijital Substraksiyon Anjiyografi
29. İİA: İnternal iliyak arter
30. EİA : Eksternal iliyak arter
31. GBCA : Godalinyum bazlı kontrast ajan
32. ePTFE: Politetrafloroetilen
33. BMS: Bare metal stent
34. EPC: Endotelyal progenitör hücre
35. AKI: Ayak bileği-Kol İndeksi

## TABLO DİZİNİ

**Tablo 1:** Ateroskleroz risk faktörleri

**Tablo 2:** LDL' nin ateroskleroz oluşumundaki yeri

**Tablo 3:** Perifer Arter Hastalığı Doğal Seyri

**Tablo 4:** PAH Klinik Evreleri

**Tablo 5:** İntermittan Klodikasyonda Lezyon ve Ağrı Lokalizasyonu

**Tablo 6:** Doppler dalga formlarının stenoz düzeyi ile ilişkisi

**Tablo 7:** Aortailiyak lezyonların TASC sınıflaması

**Tablo 8:** Femoropopliteal lezyonların TASC sınıflaması

**Tablo 9:** Amputasyon riskinin değerlendirilmesi (WIFI skoru)

**Tablo 10:** Perifer Arter Hastalığı ile ilişkili Biyomarkerlar

**Tablo 11:** Çalışmaya katılan tüm hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri.

**Tablo 12:** Çalışmaya katılan PAH hastalarının tedavî yöntemleri

**Tablo 13:** Çalışmaya katılan PAH hastalarının Fontaine ve Rutherford sınıflaması

**Tablo 14:** Çalışmaya katılan tüm hastaların laboratuvar değerleri



## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1:** Normal ve aterosklerozlu damar yapıları

**Şekil 2:** Ateroskleroz aşamaları

**Şekil 3:** Perifer arter anatomisi önden

**Şekil 4:** Perifer arter anatomisi arkadan

**Şekil 5:** Perifer Arter Hastalığı Klinik Prezantasyon

**Şekil 6:** Ayak bileği-brakiyal indeks (AKI) ölçümü ve hesaplanması

**Şekil 7:** Normal ve anormal trifazik Dopler dalga formu örneği.

**Şekil 8:** PAH DSA görüntüsü

**Şekil 9:** PAH BT anjiyografi görüntüsü

**Şekil 10:** PAH MR anjiyografi görüntüsü

**Şekil 11:** PAH MR anjiyografi 2D ve 3D görüntüsü

**Şekil 12:** İliyak arter okluzyonuna stent implantasyonu

**Şekil 13:** Femoral arter okluzyonuna cerrahi müdahale

**Şekil 14:** Vasküler endotel ve Endocan arasındaki ilişki

**Şekil 15:** Endocan seviyesi ile PAH İlişkisi

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periferik arter hastalığı(PAH), abdominal aort ve aortun bifurkasyon seviyesinin distalindeki arterlerde tıkanıklık ile kendini gösteren, ilerleyici aterosklerozisin eşlik ettiği bir hastalıktır. Patogenezinde yatan temel sebep ateroskleroz ve bu zeminde gelişen trombüstür. Görülme sıklığı giderek artan önemli bir sağlık sorunudur(Karabay, 2012). Periferik arter hastalığı yaygınlığı 65 yaş üzerindeki kadınlarda %17, erkeklerde ise %20 olarak bildirilmektedir. Periferik arter hastalığı 50 yaşından önce nadir görülür, yaşla birlikte prevalansı artar, yaşlı nüfusun önemli bir bölümünü etkiler. Dünyada 200 milyondan fazla insanın PAH'tan etkilendiği tahmin edilmektedir. Periferik arter hastalığı asemptomatik olabildiği gibi yürümekle artan istirahatla azalan intermittan kladikasyo olarak bilinen bacak ağrısı şeklinde semptom verir. Önceleri yürümekle ortaya çıkan bu ağrı ilerleyen dönemde istirahatte de görülür hale gelmektedir (Criqui & Aboyans, 2015). Hastaların bazıları ülserasyon veya gangrenle başvururlar.

Perifer arter hastalığı Dünyada aterosklerotik kardiyovasküler morbiditeye neden olan üçüncü nedendir(Klein & Ross, 2016a). Dünyada mortalite verileri sınırlıdır çünkü PAH'lı hastalar koroner kalp hastalığı, felç veya kanserden ölmektedir. Çok az sayıda hasta PAH'dan ölür; bu hastalarda, ölüm çoğunlukla kritik bacak iskemisi veya cerrahi komplikasyonlardan kaynaklanır(Fowkes et al., 2017). Perifer arter hastalığı risk faktörleri; ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara, kardiyovasküler hastalık, DM, HT, hiperkolesterolemi, metabolik ve inflamatuvar nedenlerdir(obezite, hiperhomosisteinemi, inflamasyon, yoksulluk, sanayileşme, enfeksiyon, etnik köken, geneotip) (Fowkes et al., 2017).

Periferik arter hastalığı varlığında etkilenen ekstremitelerde kasında atrofik değişiklikler, kıl kaybı, ayak tırnaklarında hipertrofik değişiklikler olabilir. Perifer arter hastalığı düşünülen her hastada yapılması gereken en önemli fizik muayene periferik nabızların muayenesidir. Palpabl ve dolgun nabız olması, arteriyel yatakta trifazik bir akım olduğunun dolaylı bir göstergesidir. Hastada PAH'dan şüphelenildiğinde veya nabız alınamadığında PAH etkilenme düzeyinin dolaylı olarak saptanması için ayak bileği-kol indeksi (AKİ) ölçümü yapılmalıdır. AKİ  $\leq 0,9$  olması PAH için tanı

koydurucudur(Balkanay, 2017). Perifer arter hastalığı diğer tanı yöntemleri ultrasonografi, BT anjiyografi, MR anjiyografi, invaziv anjiyografidir.

Çalışmalarda perifer arter hastalığı ile bazı biyobelirteçler ilişkilendirilmiştir. Bunlar sitokinler veya kemokinler, endotel disfonksiyonu belirteçleri, anjiyogenez mediatörleri, lipoprotein veya lipitle ilişkili proteinler, oksidatif stres veya iskemi göstergeleri ve pıhtılaşma faktörleridir. Ancak bu biyobelirteçlerin hiçbiri PAH için spesifik değildir, çünkü KAH ve diğer vasküler bozukluklarda da artmaktadır (Cooke & Wilson, 2010a).

Endotelial Hücre Spesifik Molekül-1(Endocan) çözünebilen 50 kDa ağırlığında bir proteoglikandır. Bazı organların endotelial hücreleri tarafından sekrete edilmektedir ve aterosklerozda rol oynadığı düşünülmektedir. Aterosklerozda, plak şeklinde kademeli bir fibröz doku ve kolesterol birikmesi, arteriyel lümenin daralmasına neden olur. Aterosklerozla ilişkili olduğu düşünülen Endocan kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olabilecek immünoinflamatuvar bir markerdir. Hücre adezyonunda önemli bir rol oynayabilir ve artmış plazma seviyeleri endotelial disfonksiyonu gösterebilir. Kronik böbrek hastalıklarında, renal transplant rejeksiyonlarında, hipertansiyonda ve tümör progresyonunda Endocan seviyelerinin artış gösterdiği görülmüştür (Balta, Mikhailidis, Demirkol, Ozturk, et al., 2015).

Perifer arter hastalığı patagonezinde ateroskleroz yatmaktadır. Aterosklerozla ilişkili olduğu düşünülen Endocan, PAH ile ilişkili immünoinflamatuvar bir marker olabilir.

Çalışmamızın amacı; Perifer arter hastalığı olan hastalarda ve sağlıklı kişilerde serum Endocan düzeylerini ölçerek, Endocan'ın periferik arter hastalığının non-invazif, erken bir biyokimyasal öngördürücü olarak değerini araştırmaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 Ateroskleroz ve Aterotromboz

Ateroskleroz; orta ve büyük çaplı arterlerin intima ve medialarını etkileyen endotel disfonksiyonu ile başlayan, daha sonra ateroskler plak gelişimi ile devam eden kronik inflamatuvar bir süreçtir. En sık koroner arterler, aort, iliak, femoral arterler ve karotis tutulurken daha az olarak da intrakraniyal arterler tutulmaktadır. Bu süreç sonucunda intima ve media tabakalarında kalınlaşma, arter lümen çapında daralma ve kan akımında bozulma meydana gelir(A.R.Damasio, 1992).Ateroskleroz, sistemik ve inflamatuvar bir hastalıktır.

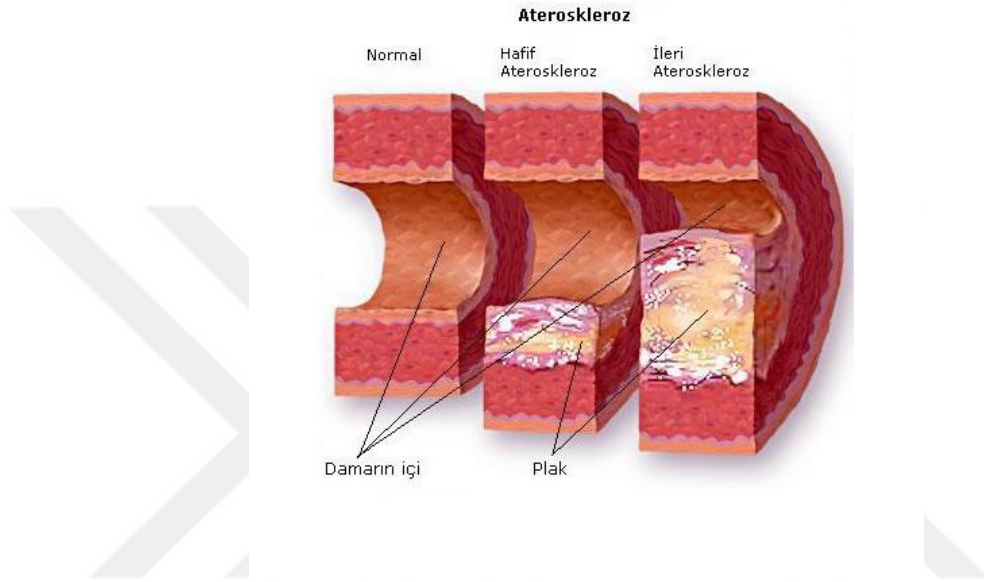
Arter duvarı; tunika intima, media, ve adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşur. Tunika intima; arter duvarı ile kan arasında bariyer tabakasıdır. İntima tabakası, lümeneye bakan yüzde tek sıra dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks ve bazal membran intimasından oluşur. İntima tabakası elastika interna ile medya tabakasından ayrılır.

Tunika media; arter duvarının en geniş tabakası olup vasküler düz kas hücrelerinden oluşur. Vasküler düz kas hücreleri dairesel tabakalar şeklinde organize olup arter lümenini sirküler şekilde sarar. Damar düz kas hücreleri fibroblast benzeri hücrelere dönüşebilme yeteneğine sahiptir.

Tunika adventisya; media tabakasını sarıp çevredeki bağ dokusu stroması içine uzanan, gevşek bağ dokusu yapısındadır. Bu tabaka kollajen ve elastin lifler, adipositler, mast hücreleri, fibroblastlar, vazovazomlar ve sempatik sinir uçlarından oluşur (Tanrıverdi & Savaş Tetik, 2017).

Aterotromboz, aterosklerotik zeminde gelişen akut tromboz olayı olarak tanımlanır(Tez, Dan, & Dem, 2015). Tromboz, trombosit aktivasyonu ve agregasyonu sonucu oluşur ve aterosklerozun en önemli komplikasyonu olarak

bilinir. Plaktaki trombotik olaylar, damarlarda tıkaçıcı lezyonların oluşmasına sebep olarak akut iskemik olayları meydana getirir. Ateroskleroz ve tromboz olarak adlandırılan bu iki ayrı süreç birbiriyle sıkı bir etkileşim içindedir ve aterotromboz olarak tanımlanır (Faxon et al., 2004). Normal ve aterosklerozlu damar yapısı Şekil 1’de gösterilmiştir.



**Şekil 1. Normal ve aterosklerozlu damar yapıları**

### **2.1.1 Ateroskleroz Epidemiyolojisi**

Ateroskleroz irreversibl olarak ilerleyen bir hastalıktan ziyade tıbbi tedaviye yanıt verebilen, dinamik inflamatuvar bir süreçtir. Endotel disfonksiyonu aterosklerozun patogeneğinde ilk temel basamaktır. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) endotel altına geçmesiyle birlikte salınan bir takım sitokinler ve kemotaktanların etkisiyle enflamatuvar hücreler intimada birikmeye başlar. Makrofajların intimada okside-LDL’yi fagosite etmesiyle birlikte köpük hücresi oluşur ve intima altında sarı çizgilenmeler olarak gözlenir. Lümen darlık oluşturmayan bu lezyonlara yağlı çizgilenme denir ve aterosklerozun ilk lezyonudur. Yağlı çizgilenmenin çocukluk döneminde dahi aortada görülebileceği bilinmektedir. Ayrıca bugün aterosklerozun fetal gelişme döneminde, özellikle de

hiperkolesterolemisi olan annelerin fetüslerinde başladığı biliniyor. Bu nedenle, ateroskleroz komplikasyonlarının önüne geçebilmek için intrauterin hayattan başlayarak tüm yaşam boyu sürecek bir çaba sarf edilmelidir. Ateroskleroz endotel disfonksiyonu, dislipidemi ve enflamatuvar hücrelerin merkezi rol oynadığı, birçok risk faktörünün tetiklediği kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Çalışmalar aterosklerotik hastalıkların insidansının sürekli değişim içinde olduğunu göstermektedir. Aterosklerozun risk faktörleri kontrol altına alınarak aterosklerotik sürecin önüne geçilebilir(Zengin, 2013).

### 2.1.2 Ateroskleroz Risk Faktörleri

Aterosklerozla ilgili olarak yapılan büyük çalışmalarda risk faktörleri majör, minör ve yeni risk faktörleri olarak üç grupta ele alınır. Majör risk faktörleri de değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak iki grupta ele alınır. Major risk faktörleri toplumdaki risk artışının %90'ından sorumludur(Tanrıverdi & Savaş Tetik, 2017).Ateroskleroz risk faktörleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

**Tablo 1: Ateroskleroz risk faktörleri**

Major Risk Faktörleri		Minör Risk Faktörleri	Yeni Risk Faktörleri
Değiştirilebilir olanlar	Değiştirilemeyen olanlar		
Hipertansiyon	Yaş	Hipertrigliseridemi	C-reaktif protein
Diabetes Mellitus	Cinsiyet	Sedanter yaşam	Fibrinojen
Sigara	Hereditate	Obezite	PAI-1
Dislipidemi		Mental stress	Hiperhomosisteinemi
			Lipoprotein(a)yüksekliği
			IL-6
			TNF-alfa

PAI-1:Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1, TNF-alfa: Tümör nekroz faktör-alfa, IL-6: İnterlökin-6

## 2.1.3 Ateroskleroz Etyopatogenezi

### 2.1.3.1 Ateroskleroz Hipotezleri

Ateroskleroz kanda dolaşan başta LDL olmak üzere, lipoprotein parçacıklarının sağlam veya işlevi bozulmuş vasküler endoteli geçerek intima tabakasında birikmesi, okside olması ve bunun sonucunda tetiklenen sitokinlerin, büyüme faktörlerinin salgılanmasıyla başlayan monosit, makrofaj, T-lenfosit, düz kas hücresi, fibroblast gibi hücrelerin rol oynadığı kronik immun ve proliferatif bir damar hastalığıdır.

**1. Zedelenmeye yanıt hipotezi:** Bu hipoteze göre, aterosklerotik süreçte ilk basamak endotelial zedelenmedir. Bu zedelenme çok sayıda kompensatuar yanıtın başlamasına neden olur. Zedelenen endotel, trombositler ve lökositler için yapışkanlığını artırır ve antikoagülan ortamı prokoagülan ortama çevirir. Bir araya gelen trombositler ve lökositlerden büyüme faktörleri, vazoaktif ajanlar ve çok sayıda sitokin salınır. Bunlar düz kas hücrelerinin intimaya göçü ve proliferasyonu ile karakterize olan bir inflamatuvar yanıtı başlatırlar. İnflamatuvar yanıtın bir diğer önemli komponenti; makrofajların arter duvarına alınmasıdır. Bu makrofajlar, lipid yüklü köpük hücrelerini oluşturmak üzere LDL kolesterolü alırlar. Lipid birikimi ve köpük hücre oluşumu, makrofaj ve lenfosit toplanmasını devam ettiren bir inflamatuvar yanıtı sürdürür. Sürekli inflamasyon, sitokin salınımı, büyüme faktörleri ve proteolitik enzimlerle birlikte hücrel nekroza neden olur. Lezyon büyüdükçe lümeni daraltır ve kan akımı bozulur (Stocker & Keane, 2004).

Yakın zamanlarda, endotel hasarının belirgin olmadığı ve sağlam bir endotel hücresinin de gelişmekte olan aterosklerotik lezyonları kapsadığı anlaşılmıştır. Bu gerçekler, aterosklerozun başlatılması için alternatif hipotezlerin ortaya çıkmasına yol açmıştır.

**2. Tutulmaya yanıt hipotezi:** Bu hipoteze göre, lipoproteinlerin tutulması aterosklerozu başlatan ilk olaydır. Lipoproteinlerin arter duvarına alınması, ekstraselüler matriksin komponentleri ile ilişkilidir. Aterosklerozun erken evrelerinde, apolipoprotein-B içerikli lipoproteinler arteriyel proteoglikanlar aracılığı

ile arter duvarında tutulmaktadır. Proteoglikanlarla yapılan bağlanmaya ek olarak, ekstraselüler matriksteki lipolitik ve lizozomal enzimler de bağlanmada rol oynarlar. Arter duvarında tutulan LDL, sfingomyelinaz etkisiyle mikroagregatlar oluşturur. Agregat haline gelmiş LDL, makrofajlar ve düz kas hücreleri tarafından alınır ve böylece köpük hücre oluşumuna neden olur Aterosklerozun birçok özelliği arteriyel duvarda LDL'nin tutulması ve proteoglikanlarla ilişkisinin artmasına bağlıdır (Stocker & Keane, 2004).

**3. Oksidatif modifikasyon hipotezi:** Düşük yoğunluklu lipoprotein doğal formunda aterojenik değildir. Ancak; modifiye olmuş LDL, çöpçü reseptör yolu aracılığıyla makrofajlar tarafından kolayca alınır. Oksidatif stres, LDL oksidasyonuna neden olur. Kimyasal olarak modifiye edilmiş LDL, çöpçü reseptör denilen yolla makrofajlar tarafından kontrolsüzce ve daha hızlı alınır. LDL'yi çöpçü reseptör için substrat haline getiren modifikasyonlardan biri, LDL lipidlerinin oksidasyonu ve B-100 apolipoprotein modifikasyonudur. Oksidatif modifikasyon hipotezine göre, LDL lipidleri oksidasyona maruz kalır ve apo B-100'deki lizin kalıntıları modifiye edilir, böylece lipoprotein partikülünün negatif yükü artar. Apo B-100'ün bu modifikasyonu, LDL'nin çöpçü reseptör yolu aracılığıyla makrofajlar tarafından alınmasını artırır ve kolesterol yüklü köpük hücrelerini üretir. Köpük hücrelerinin birikimi, gelişmekte olan aterosklerotik lezyonun temelini oluşturur. LDL oksidasyonu birçok proaterojenik olayla ilişkilidir. Örneğin, in vitro ortamda LDL oksidasyonunun ilk safhalarında, LDL lipidlerinin modifikasyonu apo B-100'de değişiklik olmaksızın gerçekleşebilir. Böyle modifiye edilmiş LDL "minimal modifiye edilmiş LDL" olarak adlandırılır ve bu LDL'nin hem düz kas hücrelerinde hem de endotelial hücrelerde inflamatuvar hücrelerin toplanmasına neden olan monosit kemotaktik protein-1'in sentezini uyardığı gösterilmiştir. İn-vitro ortamda, yoğun olarak okside olmuş LDL, okside LDL olarak adlandırılır ve monositler ve T lenfositler için kemotaktiktir. Okside LDL, düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyarır ve immunojeniktir. İnflamatuvar hücrelerinin toplanması, LDL'nin sürekli oksidasyonuna yol açabilir (Stocker & Keane, 2004).



### 2.1.3.2 Fizyopatoloji

Ateroskleroz KAH, inme ve periferik vasküler hastalıklara neden olur. Ateroskleroz şu aşamalardan oluşur: Lezyon oluşumu, yağlı çizgilenme, fibröz plak oluşumu ve ilerlemiş plak oluşumu. Bu aşamaları inceleyelim;

**Lezyon oluşumu:** Lezyon başlangıcı endotel disfonksiyonunun bir sonucudur ve aterosklerozun erken evrelerinde ortaya çıkar. Endotel, kandaki hücreler ve sıvı maddelerin geçişini sınırlayan geçirimsiz bir tabakadır. Hasarlanması geçirgenliğin artmasına ve sitokin ve adezyon moleküllerinin uyarılmasına neden olur. Bu da monosit ve lenfositlerinin damar duvarında toplanmasına neden olur. Trombositler, kolesterol ve diğer kan bileşenleri damarlara maruz kaldığında, bu bileşenler hücre mitozunu ve hücre transformasyonunu uyarır. Endotel hasarı, trombositlerin, kolesterolün ve diğer kan bileşenlerinin damar duvarına maruz kalmasına izin veren başlangıç faktörüdür. Reaktif oksijen türlerinin veya süperoksit anyon radikallerinin ekstraselüler yoluyla oksidatif stres de, PAH'in gelişimine ve ilerlemesine katkı sağlar. LDL partiküllerinin oksidasyonu hücreler tarafından tanınmasına ve kan plazmasında çözünür kalmasına izin verir. Bunun sonucunda LDL partikülleri endotelyumdan serbestçe geçer ve böylece damardaki plak gelişimine katkıda bulunur. Oksidasyon, aterosklerotik ilerlemeyi başlatır ve artmış inflamasyon, trombosit aktivasyonunun artması ve vazokonstriksiyona yol açar.

### Yağlı Çizgiler

Yağlı çizgi oluşumu düz kas hücreleri, monositler, makrofajlar ve T ve B hücrelerinden oluşur. Aterosklerozun ilk fazında, histolojik olarak intima tabakasındaki fokal kalınlaşma ile birlikte düz kas hücrelerinde ve ekstraselüler matrikste artış mevcuttur. Hematopoetik kök hücrelerinden çoğaldığı düşünülen düz kas hücreleri intima tabakasına göç eder ve orada çoğalırlar. T hücreleri B hücrelerine bağlandığında lenfokinler salgılanır. Lenfokinler bölgeye diğer hücreleri çeker. Hücreler ve moleküller biriktikçe inflamasyon oluşur. Bunu intraselüler ya da ekstraselüler lipid depozitlerinin birikerek yağlı çizgilenmeler oluşturması takip eder. Endotel

hücrelerine bağlanan monositler ve lökositler büyüme faktörleri ve sitokinler üretir. Salınan kemoatraktan kemokinler, makrofajların damarın intimasına geçişini artırır. Bu lezyon genişledikçe daha fazla sayıda daha fazla düz kas hücresi intima tabakasına göç eder Düz kas dokusu, aterom olarak bilinen daha büyük plakların gelişimini oluşturmak için çoğalır. Yağlı çizgilerin derin tabakasında bulunan düz kas hücreleri apoptozise yatkındır.

### **Fibröz plak**

İlk oluşan katman okside-LDL'yi fagosite ederek köpük hücrelerine dönüşen makrofajların birikmesiyle oluşan yağ çizgileridir. Daha sonra bu yapıya düz kas ve fibroblast proliferasyonu ve migrasyonun eklenmesi ile fibröz plak oluşur. Fibröz plak, yağlı çizgilerdeki artan sayıda lipid yüklü düz kas hücrelerinin oluşturduğu konnektif doku birikimi ile oluşmaktadır. Plakın fibröz başlığının hacminin tüm plağa oranı ve kalınlığı klinik durumu belirleyen en önemli etmendir.

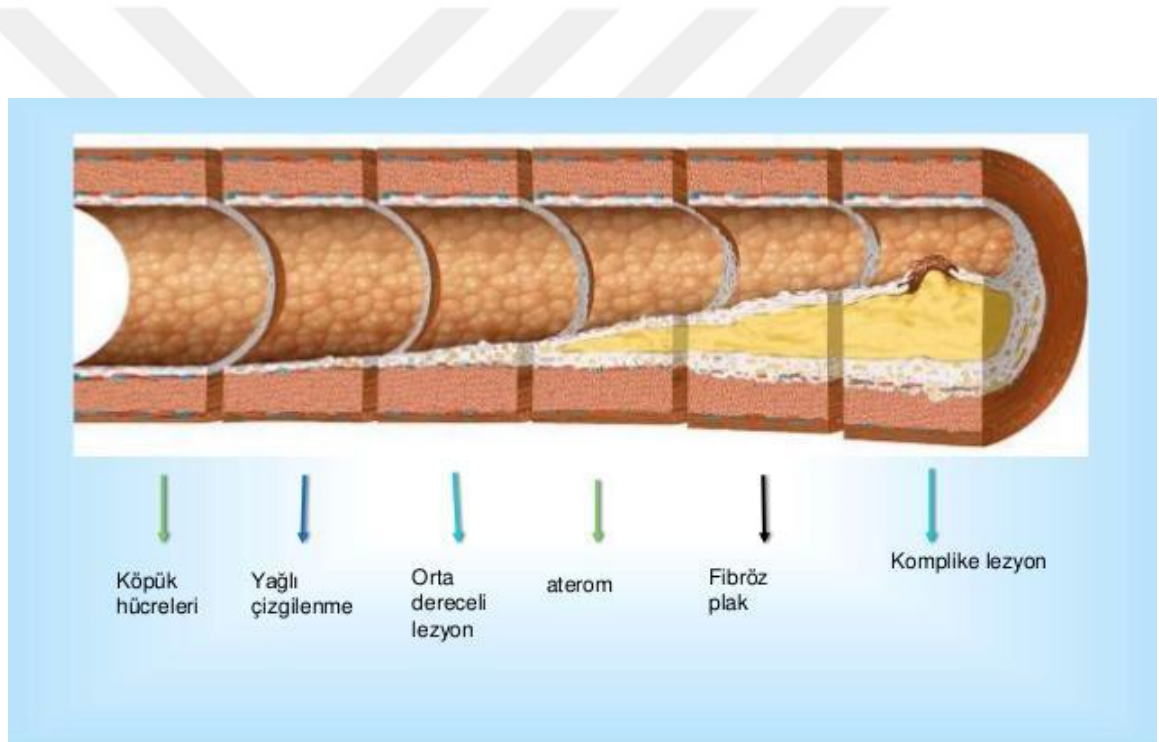
### **İlerlemiş Lezyonlar**

Bu lezyon oldukça hüreseldir; endotel, düz kas hücreleri, enflamatuar hücreler(monositler, makrofajlar ve T-lenfositler) ve bir lipid çekirdek içerir ve fibröz bir kapsülle örtülüdür. Plak duvarının yırtılması, prokoagülanlara, doku faktörlerine ve von Willebrand faktörünün dolaşımdaki kana maruz kalmasına ve trombüs oluşumunu uyarmasına neden olur. Zamanla, plaklar biriktirilir ve büyür, arterin lümenini daraltır ve bir koroner veya serebrovasküler olayı hızlandırır. Nitrik oksit (NO) vazodilatördür ve lökosit adezyonunu azaltır bundan dolayı dolaşım sisteminin savunma mekanizmalarında önemli bir rol oynar. Nitrik oksit VCAM-1 ekspresyonunu, adezyonunu ve agregasyonunu inhibe eder. VCAM-1, NO azaldığında ve anjiotensin II, endotelin gibi güçlü vazokonstriktörler üretildiğinde meydana gelir. Bu vazokonstriktörler NO'nun etkilerinin antogonize eder ve ateroskleroz ve tromboz için elverişli bir ortam yaratır.

Perifer arter hastalığı olan hastalarda kas iskemisi ve reperfüzyon, nötrofil sayısının ve trombosit aktivasyonunun artmasıyla birlikte artan oksidatif stresle ilişkilidir.

Arterin daralması, kan basıncı, direnç ve kan akışı üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir. Dolaşım kısıtlandığında oksijenden yoksun kan veya toksik metabolik atıklar hücrelerde birikmeye başlar. Kan akışında bozulma besinlerin ve oksijenin dağılımının bozulması endotelial hasara ve hücre ölümüne neden olur (Muir, 2009).

Aterosklerozun zaman içindeki oluşumu Şekil 2’de gösterilmiştir.



**Şekil 2: Aterosklerozun zaman içinde ilerlemesi (Stary et al. circulation. 1995)**

### **2.1.3.3 Patogenez**

Ateroskleroz patogenezinde endotel işlev bozukluğu, dislipidemi, inflamatuvar ve immünolojik faktörler, plak rüptürünün bulunduğu birçok faktör rol oynamaktadır.

## Endotel İşlev Bozukluğu

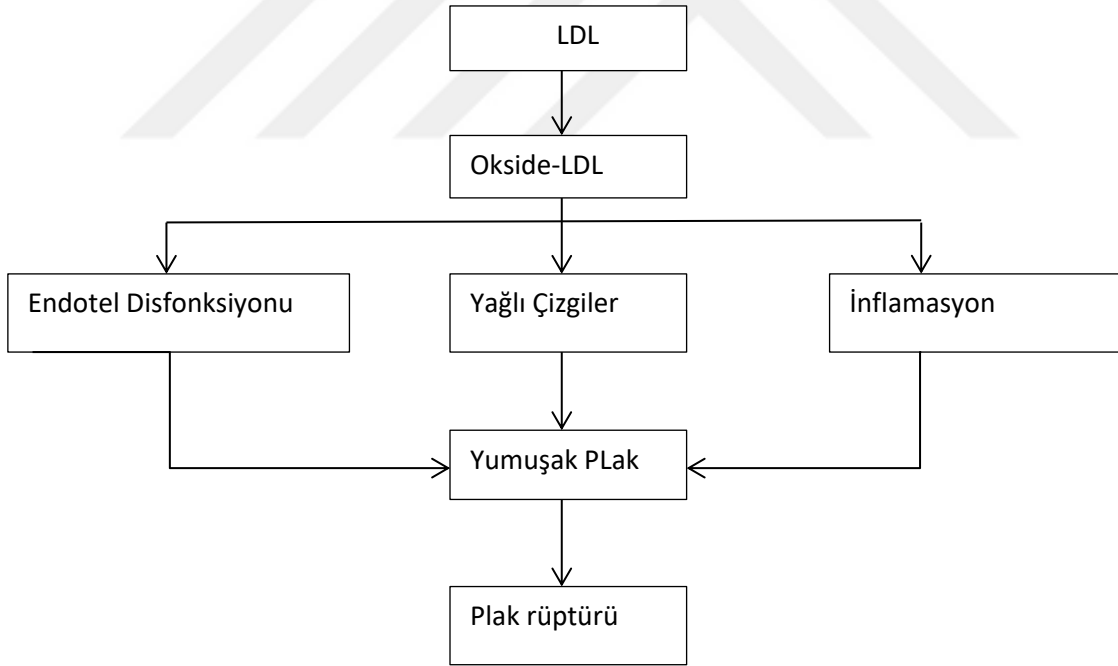
Dislipidemi ve sonrasında gelişen endotel işlev bozukluğu aterosklerozun ilk basamağıdır.

Endotel işlev bozukluğu okside-LDL tarafından tetiklenir, sigara kullanımı ile daha da artabilir, hiperlipideminin modifiye edilmesi ile geri döndürülebilir.

## Dislipidemi

Ateroskleroz gelişiminde lipid bozuklukları kritik bir rol oynamaktadır. Özellikle LDL'nin yüksek olması ve HDL'nin düşük olması ateroskleroz için önemli risk faktörleridir. LDL'nin ateroskleroz oluşumundaki yeri Tablo 2'de gösterilmiştir (Tez et al., 2015).

**Tablo 2: LDL nin ateroskleroz oluşumundaki yeri**



(LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein)

## İnflamasyon

Ateroskleroz gelişiminde inflamasyonun varlığı iyi bilinmektedir. İnflamasyonun hem hücresel hem de hümorale mekanizmaların aterosklerozda rol oynadığı düşünülmektedir (Paoletti, 2004).

Okside-LDL'yi fagosite ederek köpük hücrelerine dönüşen makrofajlardan bir dizi inflamatuvar madde, sitokin ve büyüme faktörleri salınmaktadır. Bunlar arasında en bilinenler: monosit kemotaktik protein , intraselüler adhezyon molekülü (ICAM-1), makrofaj ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktörler, çözünür CD-40 ligand, interlökin (IL)-1, IL-3, IL-8, ve IL-18 ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ )'dır. Damar duvarının subendotelial bölgesinde lipid birikimi ve sonrasında lökositlerin toplanması aterosklerozdaki vasküler inflamasyonun karakteristiğidir. Çeşitli çalışmalar neticesinde; kandaki monosit ve nötrofil sayısı ile beraber lökosit sayılarındaki artışın kardiyovasküler olayların bağımsız öngördürücü olduğu gösterilmiştir. Kemokin-kemokin reseptör etkileşimlerinin bozulması kandaki monosit sayısını etkilemekte ve kandaki nötrofil sayısının değişimi ile aterosklerotik yük değişmektedir. Buna göre, kandaki lökosit sayısı tek başına kandaki ateroskleroz progresyonunu değiştirebilmektedir (Gawaz M, 1998, Takahashi M. 1996 (Szmítko et al., 2003).

Sitokinler ateroskleroz patogeneğinde kilit rol oynamaktadır. Proinflamatuvar sitokinlerin salınımı; LDL modifikasyonu, serbest radikal formasyonu, hemodinamik stres, hipertansiyon ve enfeksiyon tarafından tetiklenmektedir. Sitokinlerden özellikle IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'nın birçok aterojenik etkisi mevcuttur. Bu sitokinler endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlarda bulunan ICAM-1, vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM-1), CD40, CD40L ve selektinler gibi hücre yüzey moleküllerinin ekspresyonunu arttırmaları. Proinflamatuvar sitokinler ayrıca hücre proliferasyonunu indükleyebilir, reaktif oksijen radikali üretimine katkıda bulunabilir, matriks metalloproteinazlarını stimüle edebilir ve doku faktör ekspresyonunu arttırabilirler (Young JL. 2002).

## Plak Kanaması ve Rüptürü

Aterosklerotik plaklar ilerleyip genişledikçe, adventisya tabakasından media ve intima tabakasına doğru ilerleyerek revaskülarize olur. Bu yeni oluşan ince duvarlı damarlar çatlamaya ve plak içerisine kanamaya yatkındır. Plak kanaması ateroskleroz ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Erken ateromatöz lezyonlarda glikoforin A ve demir izleri nadir olarak saptanırken, daha geniş nekrotik çekirdek ve makrofaj infiltrasyonu olan plaklarda ise bu moleküller yüksek miktarda tespit edilmiştir. Bu da plak komplike oldukça içine kanama oranının arttığını gösterir.

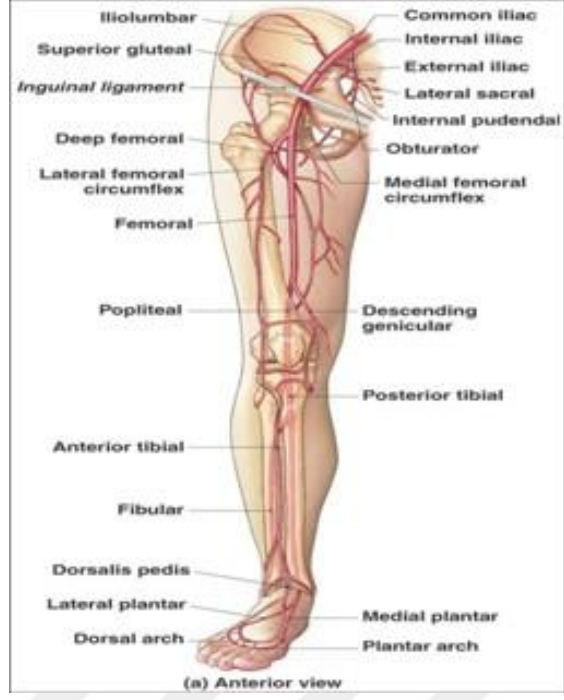
Plak stenozu %70-80'i geçene kadar ateroskleroz genelde asemptomatiktir. Stenoz oranı arttığıa semptomlar ortaya çıkar.



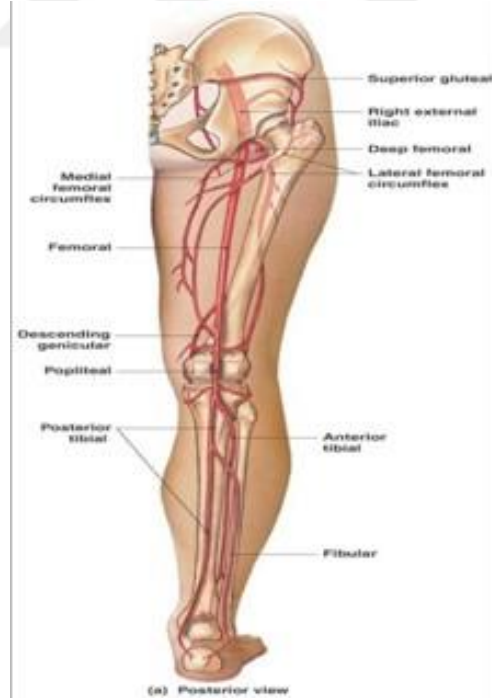
## 2.2 Periferik Arter Hastalığı

### 2.2.1 Perifer Arteryal Sistem Anatomisi

Alt ekstremitte arteryal sistem patolojilerini değerlendirebilmek için normal anatomiye bilmek gerekir. Alt ekstremitte arteriyel sistem aortik bifurkasyondan başlar. Abdominal aorta L4 vertebra seviyesinde ana iliak arter bifurkasyonunu oluşturur. Ana iliak arterler lumbosakral bileşkede internal ve eksternal arterlere ayrılır. İnternal iliak arter (hipogastrik arter de denir) visseral pelvisi ve kasları besler. Eksternal iliak arter inguinal ligamandan sonra ana femoral arter olarak devam eder. Ana femoral arter yaklaşık 3-5 cm'lik bir seyirden sonra yüzeysel femoral arter (SFA) ve derin femoral arter (DFA) olarak 2 dala dala ayrılır. Derin femoral arter SFA'ya göre daha lateralde seyrederek ve kısa bir seyir sonrası femur başı ve derin uyluk kaslarını besleyen dallarını verir. Derin femoral arter' in ön proksimal ve distal dalları hem iliak hem de SFA tıkanıklarında kollateral görevi yaparlar. Yüzeysel femoral arter DFA'n ön anteriorunda ve femurun mediyalinde seyrederek Adduktor kanala girdikten sonra popliteal arter adını alır. Popliteal arter anterior tibial tüberkül seviyesinde anterior tibial arter ve tibioperoneal trunk olarak 2 dala ayrılır. Popliteal arterden ayrılan sural ve genikulat dallar herhangi bir arteriyel obstrüksiyon durumunda önemli kollateral görevi gören dallardır. Anterior tibial arter tibia ve fibula arasında krurisin anterolateralinde uzanır ve ayak sırtından itibaren dorsalis pedis arteri adını alır. Tibioperoneal trunkus ise posterior tibial arter ve peroneal arter dallarına ayrılır. Bunlar baldırın posterior kompartmanında yer alırlar. Posterior tibial arter krurisin posteromediyalinde uzanır, mediyal malleolun arkasından geçer ve bilek seviyesinde plantar arterlere ayrılırlar (YEKELER & Ayhan KOÇAK, 2009).



Şekil 3: Periferel arteryal sistem önden görünüşü



Şekil 4: Periferel arteryal sistem arkadan görünüşü



### **2.2.2 Periferik Arter Hastalığı Tanımı**

Periferik arter hastalığı, klinik olarak alt ekstremitte arteriyel sisteminin tıkaçıcı patolojileri için kullanılır. Ayrıca, serebrovasküler sistem ve koroner arter sistemi harici periferik arteriyel yataklardaki tıkaçıcı patolojiler için de kullanılabilir. Sıklıkla ateroskleroz zemininde gelişir ve prevalansı yaşla artar. Görülme sıklığı 65–70 yaş arası popülasyonda %6, 70–75 yaş arası %7 iken 70 yaş üstü bireylerde %29' a kadar yükselmektedir (Fowkes et al., 2017). Gelişmiş ülkelerde PAH sıklığı kadın ve erkekler arasında anlamlı fark göstermezken, gelişmekte olan ülkelerde erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir.

### **2.2.3 Periferik Arter Hastalığı Patogenez**

Periferik arter hastalığı arteriyel sistemde plak birikmesiyle oluşan yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Arteriyel sistemde biriken plak kan akışında ve besin ve oksijen taşınmasında azalmaya neden olur. Dokularda artık ürünlerinin birikmesine neden olur. Bunlar kompensatuar olarak damarda vazodilatasyon, kollateral damarların gelişimi ve anaerobik metabolizmayı aktive eder. Bu kompensatuar mekanizmalar dokuların oksijen talebini karşılayamadığında iskemi gelişir ve sonuçta doku ölümü meydana gelir.

Periferik arter hastalığının patogenezinde ateroskleroz yatar. Ateroskleroz; koroner, serebrovasküler, üst ve alt ekstremitelerdeki arteriyel yatakları ve viseral dolaşımını etkiler. Ateroskleroz, endotel disfonksiyonu içerir. Lipit bozukluğu, trombosit aktivasyonu, tromboz ve oksidatif stres, inflamasyon aterosklerozun tüm evrelerinde etkilidir.

Ateroskleroz bölümünde anlatıldığı gibi ateroskleroz 4 aşamada ele alınır. Bunlar; lezyon oluşumu, yağlı çizgi oluşumu, fibroproliferatif ateroskleroz yükü plak ve ilerlemiş lezyonlardır.

## 2.2.4.Periferik Arter Hastalığı Risk Faktörleri

**2.2.4.1 Erkek cinsiyet:** Semptomatik PAH prevalansı erkeklerde karşılaştırıldığında kadınlar arasında daha düşüktür. Ancak 70 yaşından sonra, kadınlarla erkekler arasındaki prevalans farkı azalmıştır(Muir, 2009).

**2.2.4.2 İleri yaş:** Periferik Arter Hastalığı prevalansı yaşla birlikte artar. Framingham Kalp Çalışması' nda, ilerleyen yaş ile PAH arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. 65 yaşından büyük hastalar PAH gelişimi için risk altındadır. NHANES raporunda PAH prevalansı 70 yaşındaki hastalar arasında %14,5 iken 40 yaşından küçük hastalarda %4,3' tür(Muir, 2009).

**2.2.4.3 Sigara:** Sigara içmek PAH gelişimi için en önemli düzeltilbilir risk faktörüdür. Sigara içmeyenlere göre riski iki kat artırmaktadır (Fowkes et al., 2017). Sigara içen PAH hastalarında sigara içmeyenlere göre intermittan kladikasyon semptomları gelişme oranı 3 kat daha fazladır. Ayrıca PAH'lı sigara içen hastalarda, koşu bandı testi sırasında klodikasyon daha kısa sürede başlar, baldır kası hemoglobin oksijen saturasyonu daha düşüktür ve daha düşük fiziksel aktivite görülür(Quintella Farah et al., 2019). Sigara plazma fibrinojen düzeyini, trombosit aktivasyonunu ve kan vizkositesini artırır spontan trombosit agregasyonuna, endotelial hücrelere artmış monosit adezyonuna, endotel aracılı fibrinolitik ve antitrombotik faktörlerde olumsuz değişikliklere neden olur (Seltzer, 1991). Sigarayı bırakmak azalmış perifer arter hastalığı riski ile ilişkilidir. Bu riskin hiç sigara içmemiş birindeki riskle aynı olması için 20 yıldan fazla süre geçmesi gerekmektedir.

**2.2.4.4 Diyabetis Mellitus:** Diyabetik olmayanlar ile karşılaştırıldığında diyabetik hastaların arteriyel sisteminde aterosklerotik yük daha fazladır. Birçok epidemiyolojik çalışmada DM'nin asemptomatik ve semptomatik PAH riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İntermittan klodikasyon diyabetli hastalarda diyabet olmayanlara göre iki kat daha yüksektir. PAH riski diyabetin süresi, insülin kullanımı, diyabetin ciddiyeti ile orantılıdır. HbA1c'deki %1'lik artış PAH riskini %26 artırır. Ayrıca yapılan çalışmalarda distal tutulumlu periferik arter hastalığı DM varlığıyla ilişkili saptanmıştır(Şatiroğlu, Bostan, Çiçek, Çetin, & Bozkurt, 2011).

Tip2 DM hastalarda D vitamini eksikliği yaygındır. Jing Yuan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Tip 2 DM hastalarında azalmış serum D vitamini düzeylerinin artmış PAH riski ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ancak D vitamini ile PAH arasındaki ilişki kesin olarak açıklığa kavuşturulmamıştır(Yuan, Jia, Hua, Xin, & Yang, 2019).

**2.2.4.5 Hipertansiyon:** Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda Hipertansiyonun sigara ve DM kadar güçlü olmasa da PAH riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur. Kan basıncına bakıldığında sistolik kan basıncının PAH ile ilişkili olduğu görülmüştür. Diyastolik kan basıncının ilişkisi görülmemiştir. Hipertansiyonun kontrol altına alınması PAH'ın yanı sıra KAH ve inme riskini de azaltmaktadır (Fowkes et al., 2017).

**2.2.4.6 Hiperlipidemi:** Kandaki kolesterol ve trigliseritler gibi lipitler çeşitli proteinlere(apoproteinler) bağlanarak lipoproteinleri oluştururlar. HDL kolesterol antiaterojeniktir ateroskleroza neden olmaz. Aksine LDL kolesterol, özellikle de küçük, yoğun LDL'ler, aterojeniktir(Baigent et al., 2010). Dislipidemi PAH etiolojisinde araştırılmıştır ve artmış LDL kolesterolün azalmış HDL kolesterolün PAH ile ilişkili olduğu görülmüştür.

San Diego Nüfus Çalışması'nda toplam HDL kolesterol değerinin PAH'ın bağımsız bir belirleyicisi olduğunu görülmüştür. Araştırmalar ayrıca plazma lipoprotein(a) ve apolipoprotein-B seviyelerinin PAH gelişme riski ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir (Fowkes et al., 2017).

**2.2.4.7 İnflamasyon:** Çalışmalarda Plazma fibrinojen ve C-reaktif proteinin semptomatik ve asemptomatik PAH ile ilişkili olduğu görülmüştür. Fibrinojen trombotik bir faktördür ve kan viskozitesinin belirleyicisidir. Diğer inflamasyon belirteçleri de, interlökin- 6 gibi, PAH ile ilişkilendirilmiştir, ancak inflamasyonun hastalığın bir nedeni mi sonucu mu olduğu tespit edilememiştir.

**2.2.4.8 Etnik ve Genotip:** Perifer arter hastalığı epidemiyoloji çalışmaları ağırlıklı olarak beyaz popülasyonlar üzerinde gerçekleştirilmiştir, ancak daha sonraki çalışmalar, farklı etnik gruplarda PAH sıklığını karşılaştırmıştır. Bu çalışmalar çoğunlukla ABD'de yapılmıştır. ABD'de yapılan araştırmada, 40 yaşın altındaki yetişkinlerde PAH prevalansı Afrika kökenli Amerikalılarda % 8,8, daha sonra yerli

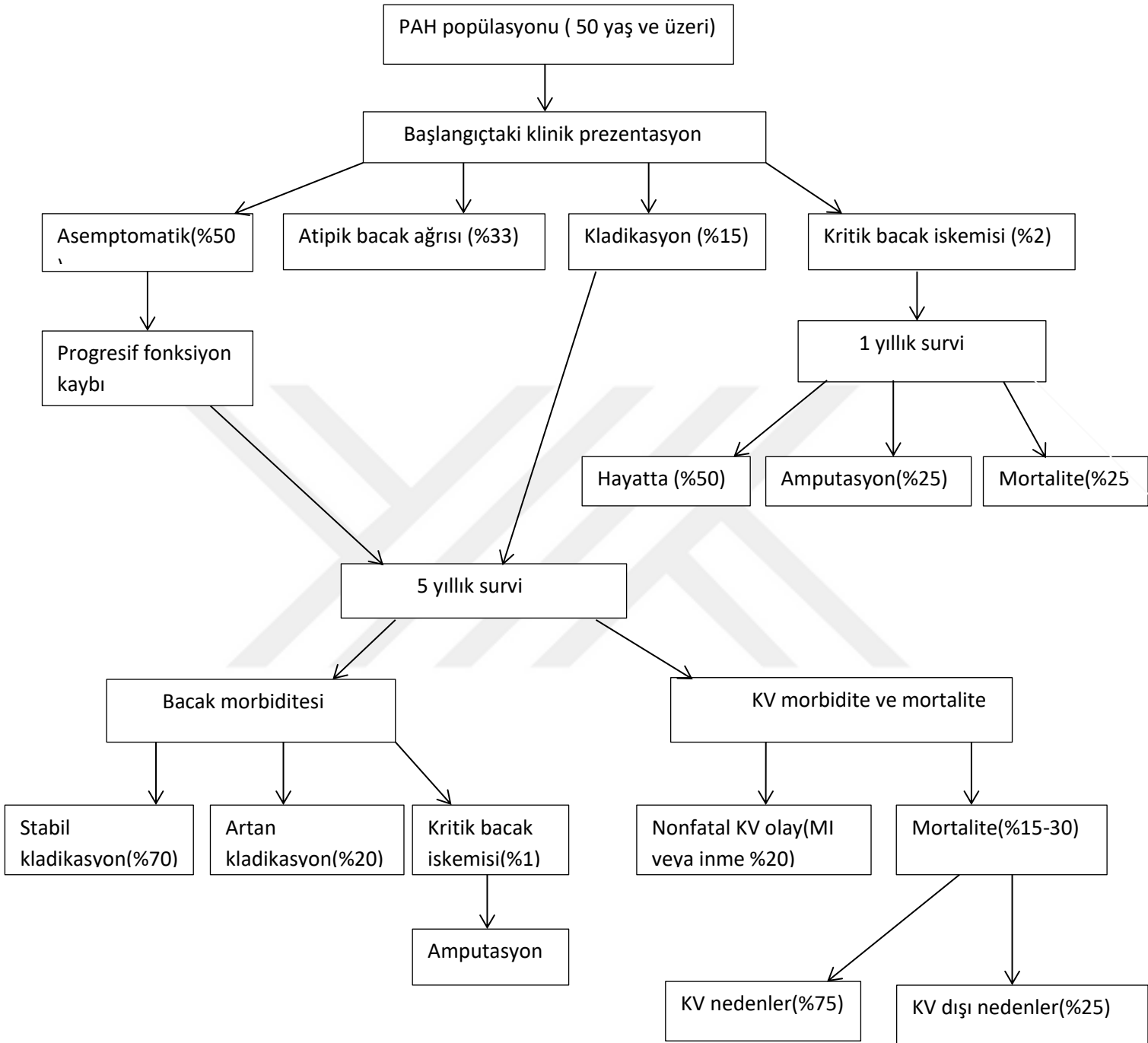
Amerikalılarda % 6,1 ve Hispanik olmayan beyaz bireylerde % 5,5'tir. En düşük İspanyol (% 2,8) ve Asyalı bireylerde (% 2,6) görülmüştür. Güney Asya ve Beyaz Avrupa kökenlilerin ele alındığı başka çalışmada PAH sıklığının Güney Asya'da daha az görüldüğü görülmüştür. Aterosklerozun multietnik çalışması ve GENOA Çalışması'nda; Afrika-Amerika'lılarda sık Asya-İspanya' da daha az görüldüğü görülmüştür. Bazı çalışmalarda gen polimorfizmi ve PAH arasındaki ilişki araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda 9p21 kromozomundaki sadece üç gen PAH ile ilişkilendirilmiştir. Daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

**2.2.4.9 Yoksulluk ve Sanayileşme:** Perifer arter hastalığı sosyoekonomik durumu düşük bireylerde daha sık görülür. Sanayileşme de PAH riskini artırır. Uzun süreli hava kirliliğine maruz kalma aterosklerotik hastalıkların artmasına neden olur. Çin'de yapılan bir çalışmada, kentsel yaşam, geleneksel kardiyovasküler riskten bağımsız olarak, kırsal alanlarda yaşayanlara kıyasla, iki -üç kat artmış PAH riski ile ilişkilendirilmiştir. Kurşun ve kadmiyum gibi toksik metaller dahil sanayi ürünleri de artan risklerle ilişkilendirilmiştir(Fowkes et al., 2017).

### **2.2.5. Periferik Arter Hastalığı Doğal Seyri**

Perifer arter hastalarının çoğu eş zamanlı serebral ve koroner arter hastalığına sahiptir. REACH Çalışması'nda PAH'lı hastaların %39' unda KAH, %10' unda da serebral arter hastalığı ve % 13' ünde de her iki hastalığın periferik arter hastalığına ek olarak görüldüğü saptanmıştır. Hastaların çoğu koroner kalp hastalığı, felç veya kanserden ölmektedir. Çok az sayıda hasta PAH'dan ölür. Bu hastalarda, ölüm çoğunlukla kritik bacak iskemisi veya cerrahi komplikasyonlardan kaynaklanır(Fowkes et al., 2017). Periferik arter hastalığı doğal seyri Tablo 3'te gösterilmiştir(*Periferik Arter*, n.d.).

**Tablo 3 : Perifer Arter Hastalığı Doğal Seyri**



KV: Kardiyovasküler, MI: Miyokard enfarktüsü

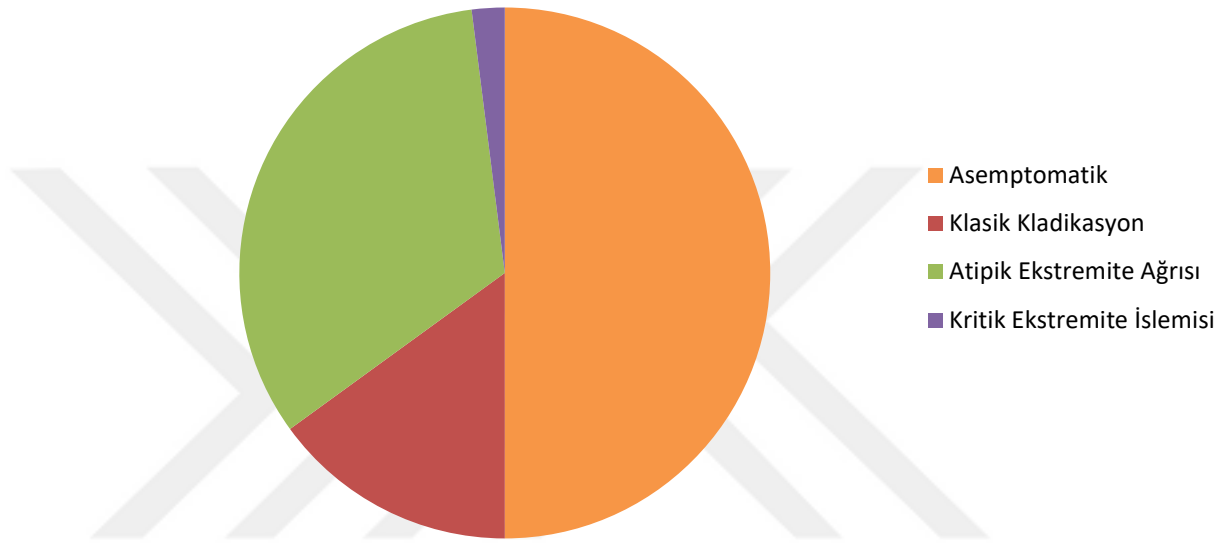
### 2.3 Perifer Arter Hastalığı Klinik Sınıflaması

ESC Perifer Atardamar Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda belirtildiği gibi PAH klinik sınıflaması Fontaine ve Rutherford sınıflamasına göre yapılmaktadır. Bu sınıflandırma Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4: PAH Klinik Evreleri (Journal of Vascular Surgery 2000 ve American Journal of Cardiology 2001'den alınmıştır)**

FONTAİNE		RUTHERFORD		
EVRE	SEMPTOM	EVRE	KATEGORİ	KLİNİK TANIM
I	Aseptomatik	0	0	Aseptomatik
IIa	Hafif Klodikasyon	I	1	Hafif Klodikasyon
IIb	Orta Derecede Klodikasyon	I	2	Orta Derecede Klodikasyon
		I	3	Ciddi Klodikasyon
III	İskemik Dinlenme Ağrısı	II	4	İskemik Dinlenme Ağrısı
IV	Ülserasyon ve Gangren	III	5	Minör Doku Kaybı
		III	6	Majör Doku Kaybı

ACC/AHA kılavuzları PAH'ı semptomlarına göre klinik olarak dört gruba ayırmıştır. Bunlar asemptomatik(%50), klasik kladikasyon(%15), kritik ekstremite iskemisi(%1-2), atipik ekstremite ağrısıdır(%33). Hastalar en sık asemptomatik olarak görülür. Klinik durumların görülme sıklığı Şekil 5'te gösterilmiştir(*Perl Ferl K Arter*, n.d.).



**Şekil 5 Perifer Arter Hastalığı Klinik Prezantasyon**

**2.3.1 Asemptomatik PAH:** Hastaların %50'sinden fazlası bu gruptadır. Risk faktörlerinin kontrol altına alınmasından en çok bu grup fayda görür. Fonksiyon ve yaşam tarzı açısından etkilenmemesine rağmen, bu hastalar inme için % 40, MI için % 20–60 artmış riske sahiptir.

**2.3.2 İntermittan Kladikasyon:** Klasik PAH hastası intermittan kaldikasyon yaşayan hastadır. Bu ağrı tipik olarak aktivite ile artar dinlenmekle rahatlar. Yaşam kalitesini önemli ölçüde kısıtlamasına rağmen intermittan kaldikasyon genellikle karardır. ACC / AHA 2005 PAH'lı İntermittan Kladikasyonlu Hastaların Tedavisine İlişkin Uygulama Kılavuzundan elde edilen beş yıllık doğal geçmiş sonuçlarında bu gruptaki hastaların kaldikasyonlarının % 70–80 stabil olduğu, % 10–20 kötüleştiği ve % 1–2 kritik bacak iskemisine ilerlediği gösterilmiştir. İntermittan kladikasyonlu hastalarının sadece %1-3'ünde amputasyon gerektiği görülmüştür. Risk faktörleri,

ilerleme hızını arttırır. En kötü risk faktörü olan sigara içmek, 11 kat risk artışı sağlar (Marrocco & Bush, 2010). İntermittan kladikasyon tedavisinde ölçüt hastanın yürüyebileceği ilave mesafedir. Yürüme mesafesinin artırılması için silastozol, naftidrofuril ve pentoksifilin kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda plaseboya kıyasla silostazolün yürüme mesafesini ortalama 31 metre arttırdığı (Robless et al., 2014a) ve naftidrofurilin 48 metre artırdığı görüldü (T.L.M., R., P., & L, 2008). Pentoksifilin ise, maksimum 59 metre yürüme mesafesinde (Momsen ve diğerleri 2009) artış sağladığı görüldü. Denetimli bir eğitim programı tarafından yapılan düzenli egzersizler yürüme mesafesini artırmanın başka bir yöntemi olarak değerlendirilmiştir(Fakhry et al., 2012). Çalışmalarda egzersizin 109 metrelik ortalama bir iyileşme sağladığını gösterilip (Watson, Ellis, & Leng, 2008) egzersiz terapisinin farmakoterapiden daha etkili olduğunu ortaya konulmuştur. Daha ciddi intermitten kladikasyon vakalarında endovasküler tedavi kullanılabilir.

İntermittan kladikasyonlu hastada lezyon yeri ve ağrı lokalizasyonu Tablo 5'te gösterilmiştir(YEKELER & Ayhan KOÇAK, 2009).

**Tablo 5: İntermittan Kladikasyonda Lezyon ve Ağrı Lokalizasyonu**

Tıkayıcı lezyon	%	Semptom
Aorto-iliyak	30	Kalça, uyluk
Femoropopliteal	80-90	Uyluk, baldır
Tibio-peroneal	40-50	Baldır, ayak tabanı

**2.3.3 Kritik Bacak İskemisi:** Kritik bacak iskemisi istirahatte ağrı veya doku nekrozu olan veya olmayan ülserasyon olarak tanımlanır (Marrocco & Bush, 2010). Kritik bacak iskemisi, tedavi edilmezse ciddi sakatlıklara hatta ölüme yol açabileceğinden çok ciddi bir durumdur. Tedavide endovasküler veya cerrahi tedavi



uygulanabilir. Bu iki tedavi de mümkün değilse amputasyon uygulanabilir (Disorders, 2017).

**2.3.4 Akut Bacak İskemisi:** Akut ekstremite iskemisi genellikle plak rüptürü ve tıkaçıcı trombus oluşumundan kaynaklanır. İstirahat halinde ağrı ve artan kladikasyon olarak kendini gösterir. Akut bacak iskemisinin semptomları 6P olarak bilinir. Bunlar; ağrı, nabızsızlık, solukluk, soğukluk, hissizlik, hareketsizliktir( pain, pulselessness, pallor, poikilothermic, paresthesia, paralysis). Kronik bacak iskemisini aksine çok hızlı geliştiği için kollateral damar gelişimi gerçekleşmemiş olur bu da ekstremite canlılığını tehdit eder. Tıbbi acil durum olan akut bacak iskemisi, ürokinaz gibi ilaçlarla mekanik trombektomi veya kateter yönelimli tromboliz yoluyla hızlı revaskülarizasyon gerektirir. Vakaların yaklaşık % 10- 15' i amputasyona neden olur ve bu hastalar için 1 yıllık ölüm oranı % 20' ye yaklaşır.

## **2.4 Periferik Arter Hastalığı Yönetimi**

PAH'lı hastaları tedavi etmekteki amaç; olumsuz kardiyovasküler sonuçların risklerini azaltmak, fonksiyonel kapasiteyi arttırmak ve uzuv canlılığını korumaktır.

Alt ekstremitelerde aterosklerotik PAH olan hastalar genellikle aralıklı klodikasyon şikayetiyle klinisyenlere başvururlar. Daha az yaygın olarak, daha şiddetli olan ve istirahat ağrısı, ülserasyon veya kangrende içeren kritik uzuv iskemisi ile nedeniyle başvuruda bulunurlar.

İntermittan kladikasyon ve kritik bacak iskemisinin yönetimi oldukça farklıdır. İntermittan kladikasyoda amaç yaşam kalitesini artırmakken kritik bacak iskemisinde amaç uzuvu kurtarmaktır (Disorders, 2017).

### **2.4.1 Periferik Arter Hastalığı Teşhisi ve Periferik Arter Hastalığı Hastasına Yaklaşım**

#### **2.4.1.1 Fizik Muayene ve Anamnez**

Periferik arter hastalığı asemptomatik olabildiği gibi özellikle yüzeysel femoral arter ve popliteal arterin etkilenmesine bağlı olarak yürümekle artan

istirahatla azalan intermittan kladikasyo olarak bilinen bacak ağrısı şeklinde semptom verir. Önceleri yürümekle ortaya çıkan bu ağrı (intermittan kladikasyo) ilerleyen dönemde istirahatte de görülür hale gelmektedir (Criqui & Aboyans, 2015). Bazı hastalarda ülserasyon ve kangren de içeren kritik bacak iskemisi veya akut bacak iskemisi şeklinde de ortaya çıkabilir (Disorders, 2017). Yaşlı hastaların kas hastalıkları, artirit, kondüsyon eksikliği gibi nedenlerden dolayı mobilizasyonları kısıtlı olduğundan semptom tariflemeyebilirler. Ayrıca kronik perifer arter hastalığı olan iyi kollateral dolaşıma sahip hastalarda asemptomatik olabilir.

Fizik muayenede etkilenen ekstremitelerde kasında atrofi, kıl kaybı, etkilenen bölge ayak tırnağında hipertrofik değişiklikler olabilir. PAH düşünülen her hastada mutlaka periferik nabız muayenesi yapılmalıdır. Femoral arter, popliteal arter, dorsalis pedis, tibialis posterior, tibialis anterior palpe edilmez. Nabzın dolgun ve palpabl olması o arterde trifazik akım olduğunu göstermektedir.

Fizik muayenede arteriyel yatakların oskültasyonu ile darlık olan bölgede üfürüm duyulabilir (Balkanay, 2017).

#### **2.4.1.2 Ayak Bileği-Kol İndeksi**

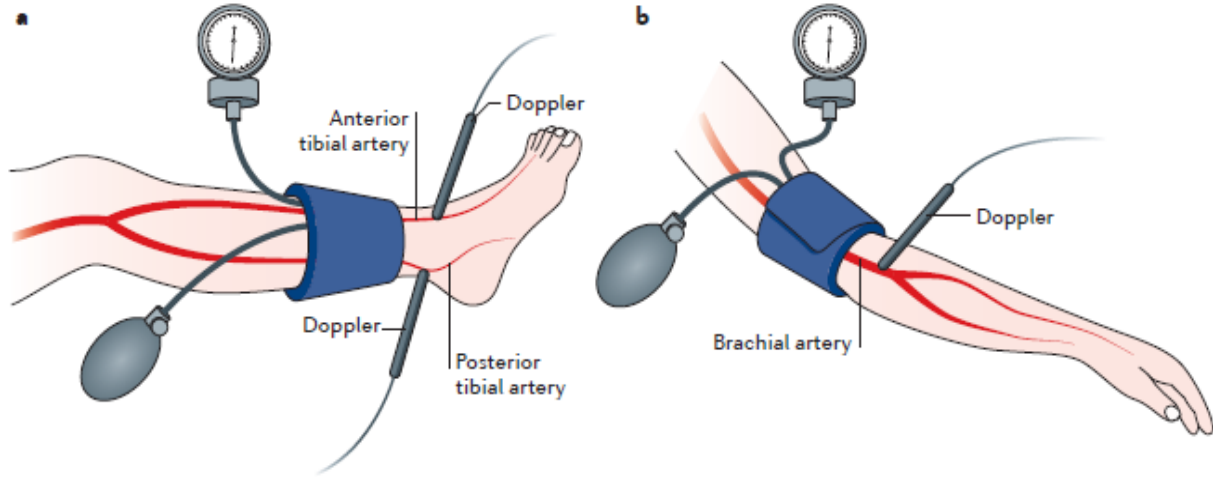
Perifer arter hastalığından şüphelenildiğinde veya o bölgede nabız palpe edilemediğinde ayak bileği-kol indeksi (AKİ) ölçümü yapılmalıdır. AKİ her iki brakial arterden sistolik kan basıncı ölçümü yapıldıktan sonra alt ekstremitelerden de baldır bölgesine sarılan manşon ile hem tibialis posterior hem de dorsalis pedis bölgelerinden el Doppler ultrasonografisi ile sistolik basınç ölçümleri yapılır. Alt ekstremiteler ve üst ekstremiteler için ölçümlerden yüksek olanı alınır ve alt ekstremiteler sistolik basınç değeri brakial arter sistolik basınç değerine bölünerek AKİ değerleri hesaplanır. AKİ 0,9'un altında ise %95 duyarlılık ve %99 özgüllük ile PAH olarak tanımlanmaktadır. Bu ölçüm için hasta yatar pozisyonda olmalı ve 5-10 dakikalık istirahat sonrasında ölçüm yapılmalıdır.

AKİ değeri düştükçe PAH etkilenmesinin şiddeti de artmaktadır.

Tansiyon aleti manşonu ile komprese edilemeyen ileri derecede kalsifik arteriyel sistemin bulunduğu DM, kronik böbrek yetmezliği bulunan ve diyaliz uygulanan hastalarda AKİ yanıltıcı olabilir(Balkanay, 2017).

Normal AKİ 1,00 ile 1,40 arasındadır. AKİ' nın 0,90' dan küçük olması periferik arter hastalığını düşündürür. 0.91-0.99 arasındaki AKİ değerleri sınırda sayılır; 1,40' tan büyük değerler ciddi kalsifik veya sıkıştırılmaz atardamarları gösterir(Disorders, 2017).

ESC Perifer Arter Hastalığı teşhis ve tedavi kılavuzundan alınmıştır



**Şekil 6: Periferik arter hastalığının teşhisinde AKİ ölçümü ve hesaplanması**

### 2.4.1.3 Treadmill Testi

Hasta 2 mil/saat hızla yürütülür ve %12' lik artışlar yapılır. Özellikle atipik klodikasyonyakınmaları olan hastalarda semptomların vasküler nedenli olduğunun gösterilmesi amacıyla tercih edilir. Bu test ile klasik semptomları olan ancak relatif olarak normal AKİ'ya sahip hastaları da ortaya çıkarır. Hastalar 5 dakika boyunca veya semptomları ortaya çıkana kadar yürütülür. Semptomların lokalizasyon ve karakteri, egzersiz sonrası ayak basıncına düşüş ve normal bazal değerlere dönüş zamanı

önemli tanısal parametrelerdir. Ayak basıncının egzersiz sonrası 50 mmHg'nn altına düşmesi vasküler klodikasyon olarak tanımlanır. Bazal değerlere dönüşün 5 dakikadan uzun sürmesi çoklu seviyede hastalık olduğunu ve kollaterallerin zayıf olduğunu gösterir(YEKELER & Ayhan KOÇAK, 2009).

#### 2.4.1.4 ULTRASONOGRAFİ

Doppler ultrasonografi, tıkalı damarları değerlendirmek ve hastalığın şiddetini belirlemek için ses dalgaları kullanır(Muir, 2009). Yapılan çalışmalarda, femoropopliteal bölgenin arteriyel lezyonlarında, Doppler sonografinin tanısal sensitivitesi %82 ve spesifisitesi %92 olduğu görülmüştür. Arteriyel lümenin doğrulukla izlenebilmesi için yüksek rezolüsyonlu ve 5-10 MHz frekansa sahip transduserler tercih edilmelidir. Derin yerleşimli vasküler yapıları incelemek için 7 MHz transduserler tercih edilir. 10 MHz transduserlerin penetrasyonu sınırlıdır ancak bypass greftleri ve küçük arterler gibi yüzeye yakın yapıların değerlendirilmesinde oldukça kullanışlıdır.

BT anjiyografi ile karşılaştırıldığında, Doppler ultrasonografi daha ucuzdur. Radyasyon ve intravenöz kontrast madde gerektirmemesi diğer avantajlarıdır. Ekstremitelerdeki arteriyel yapıların normal Doppler dalga formları trifazik patern gösterir. Sistol esnasında güçlü bir ileri akım, takip eden erken diyastolde kısa geri akım (dikrotik çentik) ve geç diyastol döneminde düşük amplitüdü ileri akım izlenir. Geç diyastoldeki akım patemi değişkendir. Soğuğa bağlı vazokonstriksiyonda izlenmeyebilir. Egzersiz sonrası ve sıcakta artabilir. Ortak femoral arterde pik sistolik hız yaklaşık 100 cm/sn, popliteyal arterde yaklaşık 70 cm/sn ve tibiyoperoneal bölgede yaklaşık 40-50 cm/sn civarındadır. Ekstremit arterlerindeki yüksek rezistanslı normal paternin, düşük rezistanslı forma dönüşmesi proksimalde arteriyel lezyon varlığını düşündürür. Proksimaldeki lezyon hafif düzeyli ise, erken diyastolik akım azalır ve bazen izlenemez. Proksimaldeki daha ciddi lezyonlar varsa distalde trifazik akım paterninin bifazik forma dönüştüğü izlenir. Stenoz

lokalisasyonunda ise hız artar. Doppler dalga formlarının stenoz düzeyi ile ilişkisi Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6:Doppler dalga formlarının stenoz düzeyi ile ilişkisi**

BULGULAR	SONUÇLAR
Pik sistolik hız yaklaşık 200 cm/sn	Stenoz en fazla %50
Stenoz bölgesinde pik sistolik hız / komşu normal arterin pik sistolik hızı >2	Stenoz %50'nin üzerinde
Yüksek rezistanslı dalga formu ile birlikte azalmış pik sistolik hız	Hemen proksimalde yüksek gradeli stenoz veya okluzyon

Dopler değerlendirilmesinde darlığın şiddetini belirlemek için farklı kriterler geliştirilmiştir.

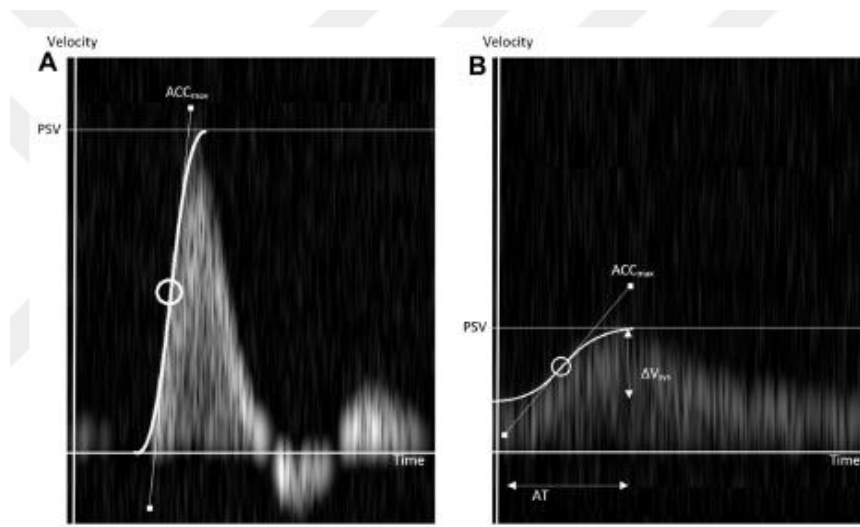
**%1-19 çap darlığı:** Hafif spektral genişleme gösteren normal spektrum ve pik sistolik hızın proksimal segmentin pik sistolik hızından %30dan fazla artış göstermemesi.

**%20-49 çap darlığı:** Sistolik pikin altındaki açık pencereyi tamamen dolduran spektral genişleme, pik sistolik hızın en yakın proksimal segmentteki pik sistolik hızın %100' ünden fazla artış göstermemesi.

**%50-99 çap darlığı:** Pik sistolik hızın proksimal komşu segmentteki pik sistolik hızın % 100' ünden fazla olması ve genellikle ters akımın kaybolması, darlık distalinde azalmış sistolik akım ve monofazik akım paterni.

**%100 Tıkanıklık:** Görüntülenen arterde akım olmaması, tıkanıklık proksimalinde monofazik, tıkanıklık öncesinde “tek vuruş” akım paterni, darlık distalinde belirgin düşük hızlı, monofazik akım paterni (Fak, 2014)

Yeni bir Ultrason parametresi olan maksimum sistolik ivmelenmenin diyabetik hastaları da içeren PAH'ı teşhis etmek için doğru bir araç olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda darlık şiddeti arttıkça, maksimum sistolik ivmelenmenin güçlü korelasyon ile birlikte azaldığını ve intralüminal basınç ile maksimum sistolik ivmelenme arasında güçlü bir korelasyon olduğu görülmüştür (Brouwers, van Doorn, van Wissen, Putter, & Hamming, 2019).

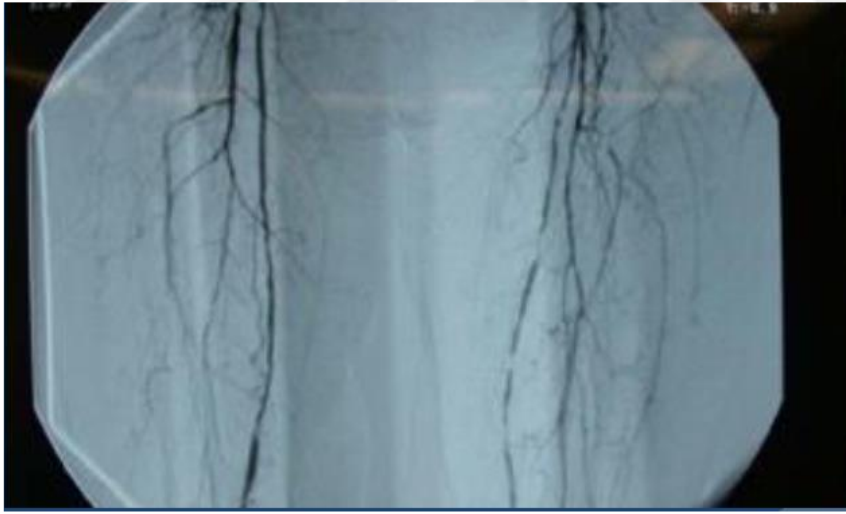


**Şekil 7: A: Normal trifazik dopler dalga formu B: Anormal monofazik Doppler dalga formu örneği (Brouwers et al., 2019)**

$$\text{Maksimum sistolik ivmelenme} = \frac{\text{Sistolik hız gradienti}(\Delta V_{sys})}{\text{Hızlanma zamanı (AT)}}$$

**2.4.1.5.DİJİTAL SUBSTRAKSİYON ANJİYOGRAFİ (DSA):** Ciddi periferik vasküler hastalığı olanlarda, konvansiyonel arteriyografi hala en sık kullanılan standart metoddur. Preoperatif dönemde, arteriyel anatomiye ortaya koyan en iyi metod olup, istirahat ağrısı ve doku kaybı olan periferik arter hastalarında referans standart olarak kabul edilmektedir. Periferik arteriyel hastalıklarda, aortadan ayağa kadar olan tüm arteriyel segmentleri doğrulukla gösterebilir. Dijital

Substraksiyon Anjiyografi endikasyonları; tanı, preoperatif değerlendirme ve tedavidir. Girişim için en sık tercih edilen yol sağ femoral arterdir. Femoral nabızların alınamadığı durumlarda aksiller arterden girişim yapılabilir. Periferik nabızların hiç biri alınamıyorsa translomber yol kullanılabilir. Standart femoral yaklaşım Seldinger tekniğidir. Dijital Konvansiyonel Anjiyografi standart referans teknik olmakla birlikte, bu yöntem pahalı, invaziv, hasta için rahatsızlık verici ve komplikasyon riski yüksek bir yöntemdir. Konvansiyonel anjiyografi komplikasyonları; kateterizasyon yerinde kanama, psödoanevrizma, diseksiyon, enfeksiyon, trombozis ve arteriyovenöz fistüldür. Bu komplikasyonlar cerrahi işlem gerektirebilir. Yapılan işlem sonrası hasta monitörizasyonu gerekir bu diğer dezavantajdır. Ayrıca kullanılan kontrast maddeye bağlı böbrek ve kalp yetmezliği ve anaflaktoid reaksiyonlar gelişebilir(Fak, 2014). Perifer arter hastalığı olan bir hastanın DSA görüntüsü Şekil 8’de gösterilmiştir(*Periferik Vasküler Durum Nasıl Değerlendirilmeli ve Endovasküler Tedavi*, 2016)



**Şekil 8: PAH DSA görüntüsü**

#### 2.4.1.6 BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİK ANJİYOĞRAFI

BT anjiyografinin noninvaziv olması, sadece intravenöz kontrast madde gerektirmesi, konvansiyonel dijital anjiyografiye kıyasla daha ucuz, hasta açısından daha konforlu ve verilen radyasyon ve kontrast madde dozunun dijital konvansiyonel anjiyografiye kıyasla daha az olması yöntemin avantajlarıdır. Ayrıca multidedektör BT anjiyografi, birçok yönden konvansiyonel anjiyografi ile elde edilemeyecek görüntü oluşumunu sağlayarak konvansiyonel anjiyografiye bir alternatif oluşturmaktadır. BT anjiyografi oldukça etkili bir yöntemdir. Çünkü, tarama süresi hızlı ve yüksek spasyal rezolüsyonu diğer yöntemlere üstünlüğünü sağlar. Tek dedektörlü BT anjiyografi ile kıyaslandığında; efektif kesit kalınlığı daha incedir, daha geniş anatomik alan taranır, eşit miktarda kontrast madde gerektirir, rekonstrüksiyon artefaktları daha azdır ve daha yüksek bilgi kazancı sağlamaktadır.

Yapılan çalışmalara göre; 4 dedektörlü BT anjiyografinin periferik arteriyel oklüzyonda sensitivitesi %96,4 spesifitesi %98,4; doğruluk oranı ise %98,1'dir. %50 ve üzerindeki arteriyel stenozlarda ise sensitivite %99,2 spesifite %99,1 ve doğruluk oranı %99,1 'dir. Arteriyel stent bulunan segmentlerin stenozlarında ise %100 oranda konvansiyonel anjiyografi ile uygunluk göstermiştir. 16 dedektörlü BT anjiyografide ise, arteriyel stenoz tanısında sensitivitenin %95'in üzerinde olduğu, spesifitenin ise kesit kalınlığı azaldıkça arttığı belirtilmiştir.

Bir çalışmaya göre; multidedektör BT anjiyografi infrarenal aorta ve/veya her iki iliak arter oklüzyonu olan hastalarda, oluşan tüm kollateralleri göstermede daha başarılıdır. Ayrıca 34 konvansiyonel anjiyografi damar duvar kalınlığı ve plak natürü hakkında bilgi sağlayamazken, multidedektör BT anjiyografi ile damar duvar kalınlığı ve plak yapısı hakkında bilgi sahibi olunabilir. Bunun dışında, ekzantrik stenoz crosssectional anjiogramlar ile multidedektör BT ile doğrulukla değerlendirilebilirken, konvansiyonel anjiyografide oblik ve lateral planları içeren ek görüntülere ihtiyaç vardır (Fak, 2014). Periferik arter hastalığı olan bir hastanın BT Anjiyografi görüntüsü Şekil 9'da gösterilmiştir(*Periferik Vasküler Durum Nasıl Değerlendirilmeli ve Endovasküler Tedavi*, 2016).





**Şekil 9: PAH BT ANJİYOĞRAFI görüntüsü**

#### **2.4.1.7 MANYETİK REZONANS ANJİYOĞRAFI**

Manyetik Rezonans Anjiyografi, periferik arter hastalığının değerlendirilmesinde önemli bir tanı yöntemidir. Vücuttaki kan damarlarının görüntülerini kaydetmek için manyetik ve radyo dalgalarını kullanır. Daralmış arteriyel lümeni ve aterosklerotik plakların ciddiyetini gösterir(Muir, 2009).

Amerikan Kalp Derneği / Amerikan Kardiyoloji Koleji tarafından yayınlanan kılavuzda, revaskülarizasyon planlanan semptomatik PAH'lı hastalarda Class I olarak Dopler Ultrasonografi, BTA veya MRA kullanılmasını önermektedir. Meta-analizlerde, MRA'nın dubleks ultrasonografi ve BTA ile karşılaştırıldığında üstün tanısal doğruluğa sahip olduğu gösterilmiştir(duyarlılık % 95, özgüllük % 97). Manyetik Rezonans Anjiyografi, BTA için ihtiyaç duyulan iyonlaştırıcı radyasyon ve potansiyel nefrotoksik iyotlu kontrast kullanımından da kaçınır. Kalp pili ve defibrilatör gibi implante edilmiş cihazları olan hastalar MRA ile değerlendirilemez. Aynı sebepten dolayı, MRA ferromanyetik tıbbi implantları veya yabancı cisimleri

olan hastalarda güvenli değildir. Perifer arter hastalığı olan bir hastanın MRA görüntüsü Şekil 10’da gösterilmiştir.

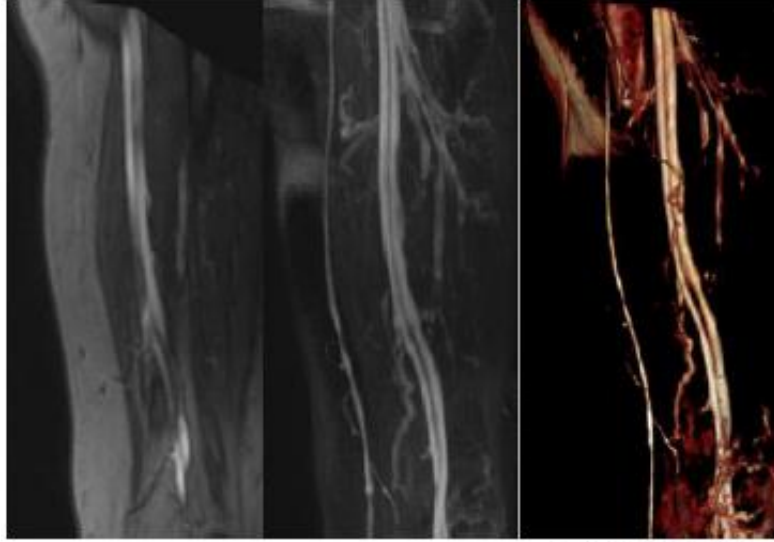


Current Opinion in Pharmacology

### Şekil 10: MR anjiyografi görüntüsü

Görüntüde sağ yüzeyel femoral arterin proksimalden total tıkanması ve Sol yüzeyel femoral arter orta kısmında hafif darlık olduğu görülmektedir. Görüntüleme godalinyum bazlı kontrast ajan kullanılmaktadır.

Godalinyum bazlı kontrast ajanların (GBCA) güvenliğine ilişkin endişeler, kontrastsız yeni MRA tekniklerinin geliştirilmesine olan ilginin artmasına neden oldu. Bu teknikleri, kanı çevreleyen statik dokulardan ayırmak için kanın ve kan hareketinin manyetik özelliklerini kullanır. Gelecekteki araştırmalar kuşkusuz PAH’ın değerlendirilmesinde kontrastsız MRA’nın daha güvenli ve daha verimli kullanılmasına olanak sağlayacaktır.



Current Opinion in Pharmacology

Şekil 11 Sol alt ekstremitenin normal MRA'sı .Soldan sağa 2D görüntü, vaskülatürü ve arka plan dokusunu gösterir. Sağda sol alt ekstremitte arterlerinin 3D rekonstrüksiyonu

## 2.4.2 Periferik Arter Hastalığı Tedavisi

PAH'lı hastaların tedavisi için önerilere bakıldığında, kardiyovasküler risk azaltımı ve klodikasyon ve kritik uzuv iskemisinin tedavisi yer almaktadır.

Kardiyovasküler risk azaltmada hiperlipidemi kontrol altına almak için statinler başlanmalıdır. ACC / AHA PAH'lı kişilerin LDL seviyelerini <100 mg/dL ulaşmak için statin tedavisi ile tedavi edilmesini Sınıf I öneri ile önerir ve yüksek iskemik olaylar riski olan PAH'lı hastalara LDL <70 mg/dL olması için statin tedavisini bir Sınıf IIb öneri ile önerir.

Hipertansiyonu kontrol altına almak için anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri kullanılmaktadır. Hipertansiyonda amaç kan basncını 130/80 mmHg altına indirmektir. ACC / AHA, semptomatik PAH'lı hastalarda ACE inhibitörlerini Sınıf IIa ve asemptomatik PAH'lı hastalarda Sınıf IIb önermektedir. Diyabet tedavisinde amaç HbA1c'yi 7' nin altına düşürmektir. Sigara bırakmak için nikotin bantları ve sakızları, bupropiyon, vareniklin tedavisi önerilir.

Antiplatelet ve antitrombotik ajan olarak asetilsalisilik asit, klopidogrel kullanılır(Novakovic, Jug, & Lenasi, 2017). Devam eden VOYAGER Çalışması'nda Rivaroksaban'ın, alt ekstremitte periferik revaskülarizasyon yapılan hastalarda major trombotik vasküler olaylar riskini azaltmadaki etkinliği ve güvenliği araştırılmaktadır. Çalışma halen sürmektedir. COMPASS Çalışması'nda kronik PAH'ı olan 7470 hasta ele alınmıştır. Bu hastalarda Asetilsalisilik Asit tedavisine eklenen çok düşük dozlu Rivaroksaban' ın, herhangi bir nedene bağlı ölüm, MI, inme oranını sadece Asteilsalisilik grubuna göre azalttığı ancak advers ekstremitte olaylarını ve majör kanamaları artırdığı görülmüştür(Gurbel, Fox, Tantry, Ten Cate, & Weitz, 2019).

PAH'a eşlik eden atriyal fibrilasyon varsa CHA2DS2-VASc  $\geq 2$  ise oral antikoagülasyon Class I olarak önerilir (Aboyans et al., 2018). Klodikasyon için egzersiz rehabilitasyonu, medikal ve farmakolojik ajanlar kullanılır. Egzersiz programında haftada 3-5 gün koşu bandında eğitim olmadan 45 dakikalık egzersiz olmalıdır. Egzersiz eğitimi periferik arter hastalığı olan hastalarda sadece yürüme mesafesini ve fizyolojik parametreleri arttırmakla kalmaz, aynı zamanda HT, hiperglisemi, obezite ve dislipideminin daha iyi kontrolünü sağlayarak

kardiyovasküler risk profilini iyileştirir, böylece kardiyovasküler riski ve eşlik eden aterosklerotik hastalıkların prevalansını daha da azaltır (Novakovic et al., 2017).

Yürüme mesafesinin artırılması için silastazol(kalp yetmezliği gibi bir kontraendikasyon yoksa), naftidrofuril ve pentoksifilin kullanılabilir (Disorders, 2017). Silastazol trombosit agregasyonu ve aktivasyonunu azaltır. Vasküler düz kas hücrelerinde vazodilatasyon yapar, periferik kan akımını artırır(Robless et al., 2014b). Ayrıca ARTERIOFIL Çalışması'nda, 100mg'lik tek bir oral sildenafil dozunun maksimum yürüme süresinin artışı üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olduğunu ancak klodikasyonu olan hastalarda ağrısız yürüme süresi ve oksijenasyon parametreleri üzerinde önemli bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Klodikasyonlu PAH hastalarında altı ay süren sildenafil tedavisinin yürüme mesafesi üzerindeki kronik etkisini değerlendirmek için VIRTUOSE Çalışması devam etmektedir (Omarjee et al., 2019).

Tüm hastalarda iyi bir ayak ve tırnak bakımı önerilir. Ortopedik ayakkabı kullanımı çok önemlidir.

Ekstremité iskemide tedavisinde ana yaklaşımlar akut olgularda tromboliz ve endovasküler ve cerrahi girişimlerdir(Disorders, 2017).

Cerrahi tedavi ve girişimsel işlemler için 2012 PAH kılavuzunda lezyonların TASC'a (Atlantik Aşırı Dernekler Arası Uzlaşma Ölçütleri) göre sınıflandırılması yapılmıştı. TASC sınıflandırılması Tablo 7 ve Tablo 8'de gösterilmiştir.

Aortoiilyak lezyonlar	
	Tanımlama
Tip A	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tek veya çift taraflı AIA darlığı</li> <li>- Tek veya çift taraflı tek bir kısa DIA segmenti (<math>\leq 3</math> cm) darlığı</li> </ul>
Tip B	<ul style="list-style-type: none"> <li>- İnfrarenal kısa aort segmenti (<math>\leq 3</math> cm) darlığı</li> <li>- Tek taraflı AIA tıkanıklığı</li> <li>- AFA içine uzanmamış DIA'yı ilgilendiren toplam 3-10 cm uzunluğunda bir veya birden fazla sayıda darlık</li> <li>- İç iliak atardamar veya AFA'nin orijinlerini tutmamış tek taraflı DIA tıkanıklığı</li> </ul>
Tip C	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Çift taraflı DIA tıkanıklığı</li> <li>- AFA içine uzanmamış 3-10 cm'lik çift taraflı DIA darlıkları</li> <li>- AFA içine uzanmış tek taraflı DIA darlığı</li> <li>- İç iliak atardamar ve/veya AFA'nin orijinlerini tutan tek taraflı DIA darlığı</li> <li>- İç iliak atardamar ve/veya AFA orijinlerini tutmuş veya tutmamış ileri derecede kalsifiye tek taraflı DIA tıkanıklığı,</li> </ul>
Tip D	<ul style="list-style-type: none"> <li>- İnfrarenal aortoiilyak tıkanıklık</li> <li>- Aort ve her iki iliak atardamarı tutan ve tedavi gerektiren yaygın hastalık</li> <li>- Tek taraflı AIA, DIA ve AFA'yı tutan yaygın birden fazla sayıda darlık</li> <li>- Hem AIA hem de DIA'nın tek taraflı tıkanıklıkları</li> <li>- Çift taraflı DIA tıkanıklıkları</li> <li>- AAA hastalarında tedavi gerektiren, endogreft yerleştirilmesine yanıt vermeyen iliak atardamar darlığı veya açık aort veya iliak cerrahi gerektiren başka lezyonlar</li> </ul>

**Tablo 7: Aortailiyak lezyonların TASC sınıflaması (Görev et al., 2012)**

**A tipi lezyonlar:** Endovasküler tekniklerle çok iyi sonuçlar alınabilen ve dolayısıyla endovasküler teknikle tedavi edilmesi gereken lezyonlardır.

**B tipi lezyonlar:** Endovasküler yöntemlerle oldukça iyi sonuç alınabilen ve öncelikle endovasküler yöntemlerin tercih edilmesi gereken, ancak aynı anatomik bölgede açık tamir gerektiren başka herhangi bir lezyon varsa açık tamirin tercih edileceği lezyonlardır.

**C tipi lezyonlar:** Açık revaskülarizasyon yöntemleri ile daha iyi uzun takip sonuçlarına sahip olan ve endovasküler yöntemlerin yalnızca açık tamirin çok riskli olduğu hastalarda tercih edilmesi gereken lezyonlardır.

**D tipi lezyonlar:** Endovasküler yöntemlerle yeterli düzeyde sonuç alınamayan ve bu nedenle primer tedavi olarak endovasküler yöntemlerin kullanılamayacağı lezyonlardır(Kürşat, 2016).

<b>Femoral-popliteal lezyonlar</b>	
	<b>Tanımlama</b>
Tip A	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ≤10 cm uzunluğunda tek bir darlık</li> <li>- ≤5 cm uzunluğunda tek bir tıkanıklık</li> </ul>
Tip B	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Her biri ≤ 5 cm uzunluğunda birden fazla lezyon (darlık veya tıkanıklık)</li> <li>- Diz altı popliteal atardamanı tutan ≤ 15 cm uzunluğunda tek bir darlık veya tıkanıklık</li> <li>- Distal segmentteki baypas için içe akışı iyileştirme amacıyla kullanılacak tibiyal atardamarlarda bütünlüğün olmadığı olgularda tek veya birden fazla lezyon</li> <li>- İleri derecede kalsifiye olmuş ≤ 5 cm uzunluğunda tıkanıklık</li> <li>- Tek bir popliteal atardamar darlığı</li> </ul>
Tip C	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Çok kalsifiye olmuş veya olmamış toplam 15 cm 'den daha uzun birden fazla sayıda darlık veya tıkanıklık</li> <li>- İki serebrovasküler girişimden sonra tedavi edilmesi gerekli yinelenen darlıklar veya tıkanıklıklar</li> </ul>
Tip D	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AFA veya YFA'nın tam ve uzun süreli 20 cm'den uzun ve popliteal atardamanı tutan tıkanıklığı</li> <li>- Popliteal atardamar ve proksimal trifürkasyon damarlarının tam ve uzun süreli tıkanıklığı</li> </ul>

**Tablo 8: Femoropopliteal lezyonların TASC Sınıflaması**

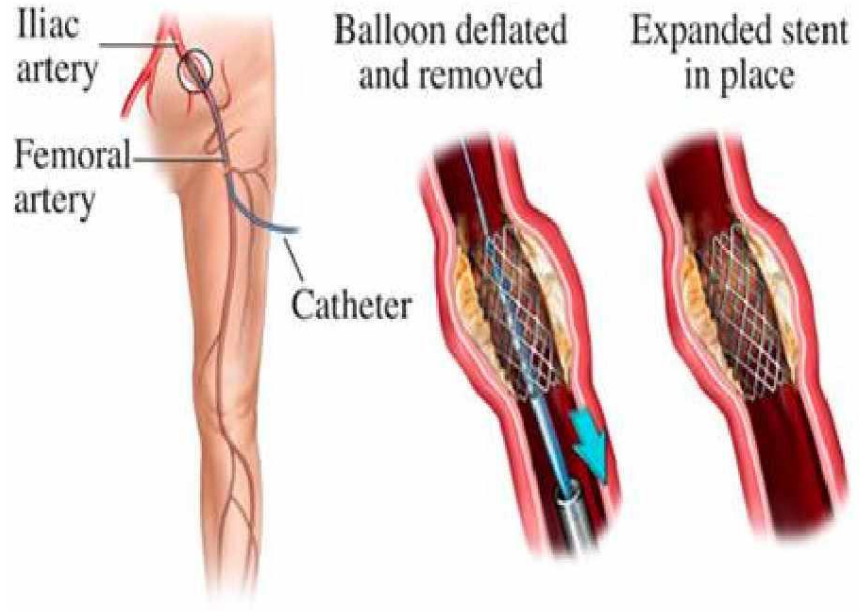
### 2.4.2.1 Endovasküler Tedavisi

Konservatif tedavide başarısız olan optimal medikal tedavi alan semptomatik hastalarda endovasküler girişim düşünülebilir. Endovasküler tedavi, klodikasyon, kritik bacak iskemisi ve akut uzuv iskemisinde uygulanabilir.

**2.4.2.1.1 Aorta-iliyak müdahale:** Aorto iliak sistemde endovasküler girişim düşük morbidite ve mortalite ile ilişkili olması nedeniyle, ACC VE AHA kılavuzları tarafından da revaskülarizasyon için ilk seçenek olarak önerilmektedir. Uzun süreli açıklığa sahiptir. İliyak arter okluzyonlarında balon ve self expandable stentlerle stentleme çok yaygındır(Klein & Ross, 2016b). COBEST Çalışması' nda politetrafloroetilen (ePTFE) kaplı stentler ile çıplak metal stentler karşılaştırılmış ve ilaç kaplı stent ile tedavi edilen aorto-iliak lezyonlarının, önemli ölçüde daha düşük restenoz oranlarına sahip olduğunu görülmüştür. Politetrafloroetilen kaplı stentlerin dezavantajı, daha büyük kılıflara ihtiyaç duymaları ve yan dalların kapsanmasıdır. Self-expandable stentler esnektir ve izole iliak anevrizma hastalığını tedavi etmek için kullanılır(Klein & Ross, 2016b).

2017 ESC PAH Kılavuzu'nda; kısa lezyonlar için (<5cm) endovasküler strateji Klass IC endikasyonla önerilir. Ameliyat için uygun olan hastalarda aorto-iliak tıkanıklıklarda aorto-(bi)femoral bypass Klass IIa olarak önerilir. Şiddetli komorbiditeleri olan, uzun ve / veya bilateral lezyonlarda endovasküler strateji, göz önünde bulundurulmalıdır(Klass IIa). Geçici stentleme yerine primer stent implantasyonu düşünülmelidir. Renal arterlere kadar uzanan aort tıkanıklığı bulunan hastalarda açık cerrahi düşünülmelidir(Klass IIa). İlio-femoral tıkaçıcı lezyonlar durumunda, iliak stentlemeyi ve femoral endarterektomi veya bypass'ı birleştiren bir hibrit prosedür düşünülmelidir (Aboyans et al., 2018). İliyak arter oklüzyonuna stent uygulaması Şekil 12' de gösterilmiştir(YEKELER & Ayhan KOÇAK, 2009).





**Şekil 12: İliyak arter oklüzyonuna stent implantasyonu**

**2.4.2.1.2 Common femoral arter müdahale:** Common femoral arter (CFA) oklüzyonlarında düşük cerrahi risk ve uzun süreli açıklık göz önüne alındığında, endarterektomi ile açık cerrahi yaklaşım kullanılır.

**2.4.2.1.3 Femoropopliteal artere müdahale:** Aortailiyak sistemin aksine femoropopliteal sistem endovasküler tedavi için çeşitli zorluklar içerir. Bu vasküler yatağın uzunluğu ve yeriyle ilişkili olarak yaygın, kalsifik, tıkaçıcı ateroskleroz olmasıyla ilişkilidir. Femoropopliteal segment, günlük bacak hareketi ile uzama, kısalma ve büküm dahil olmak üzere çok sayıda karmaşık biyofiziksel kuvvetlere maruz kalır. Bu kuvvetler, restenoz oranlarının artmasına katkıda bulunan stent kırıkları ile ilişkilendirilmiştir. Bunlardan dolayı femoropopliteal segmentin endovasküler revaskülarizasyon açıklık oranları sıklıkla uzun dönemde suboptimaldir. Bununla birlikte, yeni stent teknolojileri ve cihazları hasta, hastalık ve operatör deneyimi dahil olmak üzere birçok faktöre bağlı olarak, bu segmentte revaskülarizasyon için endovasküler stratejiyi tartışan veriler üretmektedir.

Femoropopliteal hastalık için çeşitli tedavi yöntemleri mevcuttur. Perkütan trans-lüminal anjiyoplasti (PTA) kısa (<5 cm) kalsifiye olmayan lezyonlar için etkili olmasına rağmen lezyonlar daha uzun, kalsifiye ve daha karmaşık olduğunda başarısız olmaktadır. Restenoz oranları değişkendir, ancak >100 cm lezyonlar için 6-12 ayda %35-%65 arasındadır. Yalnızca PTA üzerinden primer stentlemeyi destekleyen randomize kontrollü çalışma verisi göz önüne alındığında çoğu operatör SFA'yı stentlemeyi seçmiştir(Klein & Ross, 2016b).

Yüzeysel femoral arterin tedavisi için primer stent, kısa ve orta dönemde iyi klinik ve radyolojik sonuçları olan bir tedavi seçeneğidir(Article, 2019).

Yapılan çalışmalarda ilaç salınımlı balon anjiyoplastinin eski yöntem balon anjiyoplasti ile karşılaştırıldığında, femoropopliteal lezyonlarda yüksek işlem başarısı ile ilişkili etkili bir tedavi yöntemi olduğu görülmüştür. Femoropopliteal stenozun tedavisinde eski yöntem balon anjiyoplasti ile karşılaştırıldığında; geç lümen kaybını, restenozu ve hedef lezyon revaskülarizasyonunu tutarlı bir şekilde azalttığı görülmüştür(Caradu et al., 2019).

2017 ESC Perifer Arter Hastalıkları Kılavuzu' nda 25 cm'den küçük lezyonlar için Klass IC endikasyonla endovasküler tedavi ilk tercih olarak, primer stent implantasyonu Klass IIa ile önerilir. İlaç salınımlı balonlar ve stentler Klass IIb endikasyonla önerilir, stent restenozunda ilaç salınımlı balonlar Klass IIb, ameliyat riski yüksek olmayan hastalarda ve yaşam beklentisi > 2 yıl olduğunda otolog bir ven mevcut ise bypass cerrahisi uzun lezyonlar için (yani> 25 cm) Klass Ib endikasyonla önerilir. Otolog safen ven bunun için kullanılır. Cerrahiye uygun olmayan hastalarda endovasküler tedavi uzun (yani> 25 cm) femoro-popliteal lezyonlarda Klass IIb endikasyonla düşünülebilir(Aboyans et al., 2018).

## **STENT GREFTLERİ**

Stent implantasyonunda karşılaşılabilecek bir sorun stent restenozudur. Medial hiperplaziden nedeni stent restenozu tedaviye oldukça dirençlidir. Bu nedenle self expandable stent greftlerin femoropopliteal darlıklarda kullanılmasına yol açmıştır.

Viabahn Stent Greftleri'nin ilk versiyonlarında kenar restenoz ve stent tromboz sorunları olduğu için yeni versiyonlarda kenarlarına yerleştirilmiş heparin bağları vardır. Bu stent greftinin SFA lezyonlarında FDA onayı vardır. VIASTAR Çalışması' nda lezyonları 420 cm olan 114 hasta Viabahn Stent ve BMS' ye randomize edilmiştir. Viabahn Stent ve BMS arasında 1 yıllık hedef lezyon revaskülarizasyon oranları arasında fark saptanmamıştır. Self-expandable polytetrafluoroethylene stent greftlerinin proksimal ve distal kısımlarında restenoz oluşabilir bu da akut bacak iskemisine neden olan tromboza neden olabilir. Akut tromboz iskemisini daha da artırarak amputasyona neden olabilir. Viabahn Stent Greft trombozunun küçük bir kısmında amputasyon( diz eklemi geçen stent greftlerin % 34'ünde, diz üstüne yerleştirilen stent greftlerin % 10'unda) olduğu görülmüştür. Viabahn Greft trombozunun tedavisi trombektomi veya hızlıca cerrahidir. Stent greft implantasyonundan sonra ikili antiplatelet tedavisi süresi konusunda fikir birliği yoktur. Bazıları coumadin ile üçlü tedaviyi desteklediğini, ancak bu yaklaşımın sadece ikili antiplatelet tedavisine kıyasla kanama risklerini arttırdığı gösterilmiştir (Klein & Ross, 2016b).

## İLAÇ SALINIMLI STENTLER

Halen femoropopliteal arter darlık tedavisi için mevcut tek bir ana ilaç salınımlı stent vardır; o da Zilver Stent'tir. Zilver PTX Çalışması'nda 236 hasta ele alınmış. Hastalar PTA veya Zilver ilaç salgılayan stent grubuna randomize edilmiştir. Sadece PTA'da başarısız olan hastalarda bir Zilver çıplak metal ve bir Zilver ilaç salgılayan stent arasında ikinci bir randomizasyon yapılmıştır. Özellikle, PTA grubundan stentlemeye yüksek oranda (% 50) çaprazlama vardır.

Yalnızca PTA ile karşılaştırıldığında, DES grubu 24 ayda % 26,5'e kıyasla % 74,8'lik primer açıklık oranına sahip olduğu görülmüştür. Stent kırığı vakalarının %2'sinde görülmüştür. DES'in toplam tıkanıklıklarda, daha uzun lezyonlarda (47 cm) ve daha yüksek riskli hastalarda (diyabetik ve kritik bacak iskemili hastalarda) daha iyi sonuç verdiği görülmüştür. ZEPHYR Çalışması'na yüksek oranda diyabetik ve böbrek yetmezliği hastaları ele alınmıştır Zilver DES'in 1 yıllık açıklık oranı % 68 saptanmıştır. Dezavantajı yüksek maliyetidir (Klein & Ross, 2016b).

## İLAÇ SALINIMLI BALONLAR

Anti-proliferatif teknolojiler sayesinde, ilaç kaplı balonlar damar bütünlüğünü daha düşük bir restenoz oranı ile koruma yeteneğine sahiptir. Preklinik çalışmalar bir ilacı bir balon yoluyla homojen olarak dağıtmanın mümkün olduğunu göstermiş olmasına rağmen; bunun, tortuoze ve kalsifik damarlarda meydana gelip gelmediği bilinmemektedir. İlaç salınımlı balonların yararlarını gösteren birçok çalışma vardır. Tüm ilaç kaplı balonlar ilaç, doz ve ekspansiyon bakımından eşit değildir. THUNDER Çalışması'nda 154 hasta ilaç salınımlı balon, çözülmüş paklitkassel ile kaplanmış balon ve kaplanmamış balona randomize edilmiştir. 6 aylık açıklık oranlarına bakıldığında Paklitaksel ile kaplı balonlarda 6. Ayda daha az lümen kaybı olduğu görülmüştür. PACIFIER Çalışması'nda da benzer sonuçların ortaya çıktığı görüldü. DEBELLUM Çalışması'nda femoropopliteal, infrapopliteal, kritik bacak iskemisinde ilaç salınımlı balonların PTA'ya göre hedef lezyon revaskülarizasyonu azalttığı görüldü. LEVANT Çalışması'nda da SFA okluzyonlarında ilaç salınımlı

balonların PTA'ya göre daha az geç lümen kaybı olduğu görülmüştür (Klein & Ross, 2016a).

**2.4.2.1.4 İnfrapopliteal artere müdahale:** Yüksek restenoz oranlarına yatkın olan infrapopliteal arterlere müdahale genellikle kritik bacak iskemisi nedeniyle olur. Çeşitli balonların ortaya çıkışı ile bu damarlara başarılı endovasküler müdahale artık mümkündür. Birkaç kohort çalışması ve bir meta-analiz, yalnızca anjiyoplasti kullanılarak % 75 oranında 12 aylık ekstremitte kurtarma oranları olduğunu göstermiştir. Bu yüksek ekstremitte kurtarma oranları yarayı iyileştirmek için yeterlidir. Metaanalizde 12 aylık birincil açıklık oranları % 22- % 92 arasında değişkenlik göstermiş, ancak % 80-90 oranında ekstremitte kurtarma oranları mevcuttu. İnfrapopliteal hastalığın tedavisi için ilaç salınlı koroner stentlerin kullanımına büyük ilgi gösterilmiştir ve PARADİSE Çalışması bu yaklaşım için bir fayda göstermiştir. İnfrapopliteal hastalığın tedavisi için ilaç salınlı stentlerin kullanımını araştıran birçok randomize klinik çalışma yapılmıştır. Bunlar arasında YUKON-BTK(Çıplak Metal Stentlere Karşı Sirolimus-Elute Stentler) , DESTINY (Everolimus-Elute Stentlere Karşı Metal Stentler) ve ACHILLES (Sirolimus-Elüsyona Karşı Perkütan Translüminal Anjiyoplasti) Çalışmaları'dır. Karşılaştırmalı gruplar farklılık gösterse de, bu çalışmaların tümü nispeten kısa infrapopliteal lezyonları olan (<40 mm) Rutherford sınıf 3-5 hastaları dahil etmiştir. Hedef lezyon revaskülarizasyon oranları 1 yıllık takipte % 10, ekstremitte kurtarma oranları % 86-98 arasındadır (Klein & Ross, 2016b).

2017 ESC PAH kılavuzunda Infra popliteal arterlerin revaskülarizasyonu için:Büyük safen veni kullanılarak bypassı Klass I, endovasküler tedaviyi Klass IIa olarak önerir (Aboyans et al., 2018).

#### **2.4.2.2 Aterektomi**

Aterektomi, genellikle damar içindeki yağ plaklarının damar içine yerleştirilen bir kateter üzerindeki cihazlardan çıkarıldığı anjiyoplasti öncesi bir prosedürdür. Bu prosedür ağır kireçlenmiş plak bulunan kişiler için kullanılır(Muir, 2009).

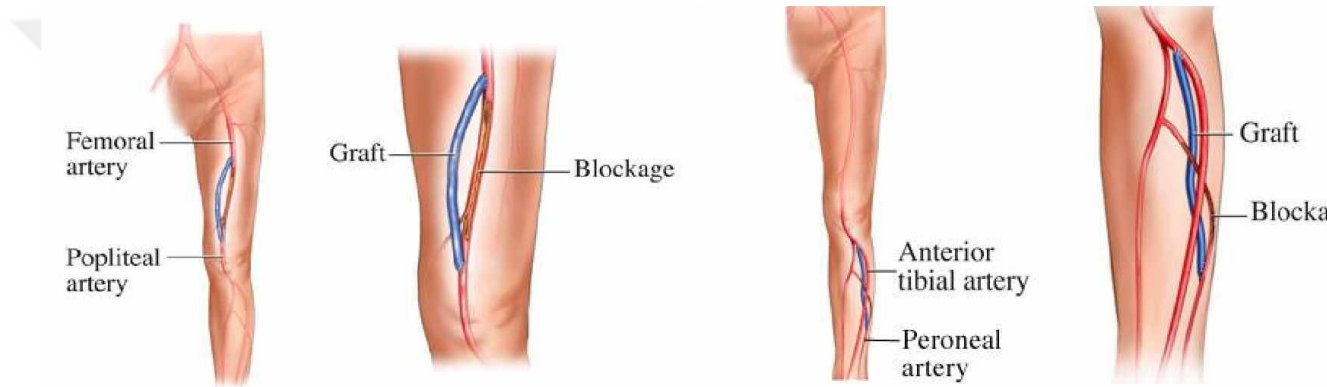
Aterektomi cihazları eksizyonel(plakanın çıkarılması) veya ablatif (plakanın parçalanması) olarak ikiye ayrılır. Bu cihazlar, damarların birleşme bölgeleri gibi stent yerleştirmenin istenmediği bölgelerde plakların kesilmesi için faydalı olabilir.

Birkaç rotasyonel aterektomi cihazı vardır. Jetstream Cihazı (Yol) daha sonra bir emme portu vasıtasıyla çıkartılan plakayı kesen döner yivlerden oluşur. Bu kateter, biri büyük damarlar (femoropopliteal için 3,4 mm flüt) ve infrapopliteal tedavi için küçük bir cihaz içeren iki boyutta gelir. Diamondback 3601 Orbital Aterektomi Sistemi taç dönüş hızıyla modüle edilen eksantrik, elmas kaplı ve aşındırıcı bir tepeden oluşur. Dönmenin eliptik yolu, tepenin artan dönme hızıyla daha geniş bir parçayı kesmesine izin verir, böylece bir boyutlu tepenin bir dizi damar çapını kaplamasını sağlar. Orbital aterektominin, periferik vasküler stenoz (OASIS) Çalışması' nda infrapopliteal stenozlar için etkili olduğu gösterilmiştir. Tamamen aerobik olan Rotablade (Boston Scientific, Malborough, MA), kalsifiye infrapopliteal lezyonlarda kullanılmıştır. Son zamanlarda, Phoenix kateter (Volcano Corporation, San Diego, CA) ortaya çıkmıştır. 0.014 guide üzerine yerleştirilen kateter sistemi, plak kesen bir döner bıçağa (10–12 krpm) sahiptir ve malzemeyi doğrudan bulunduğu kateterin içine doğru hareket ettirir ve yakalanan içerik dışarı çıkarılır. İnfrapopliteal hastalık için birkaç boyutta kateter (1,8 ve 2,2 mm) ve SFA-popliteal hastalıkta kullanılacak bir bükülebilir 2.4 mm kateter vardır. Cihazın sabit “kes-yakala-temizle” mekanizması göz önüne alındığında, çoğu cihazda görülen bir komplikasyon olan distal embolizasyon hızının düşük olacağı düşünülmektedir. Lazer aterektomi, periferik arteryal sistemde on yıldan beri kullanılıyor. Doğada tamamen aerobik hale gelen lazer, yumuşak plak ve trombüs için etkilidir. Stent restenoz tedavisi için onaylanan tek cihazdır ve trombüste etkilidir. Kalsifiye lezyonlarda etkinliği sınırlıdır. Daha düşük atarektominin infrapopliteal damarlarda ve ekstremitelerde kurtarmasında yararlı olduğu gösterilmiştir

### **2.4.2.3 Cerrahi Tedavi**

Ekstremiteleri tehdit eden bir durumun başarısız revaskülarizasyonu önlemek için hafif ile orta dereceli klodikasyonu olan bireyler için revaskülarizasyon önerilmemektedir. Bununla birlikte, klodikasyonun engellenmesi cerrahi olarak revaskülarize edilmektedir. Anjiyogramı inceledikten sonra klinisyen, hastalıklı arter segmentinin yanı sıra giriş ve çıkışları da değerlendirir. En sık hastalıklı segment

yüzeysel femoral arterdir. Bir sonraki en yaygın bölge tibial damarları veya iliak arteri içerir. Akış bölgesi, ayaklara engellenmemiş kan temini sağlayan arteriyel ağacın en distalidir. Çıkış yeri, baypasın sonlanacağı ve kanı bypasstan ayağa taşıyacak proksimal kısım olan arteriyel bölgedir. Seçilen kanal genellikle diz üstü bölgeler için bir damar veya protezdir. Dizin altındaki bölgeler için, damarlar daha iyi açıklık göstermiştir. Tibial arterde sonlanan baypaslar için baypas genellikle bir ven ile yapılır. Bir kol veni, safen veni veya prostetik greft materyaline bir alternatiftir (Muir, 2009). Femoral arter okluzyonuna cerrahi müdahale Şekil 13'te gösterilmiştir (YEKELER & Ayhan KOÇAK, 2009).



**Şekil 13: Femoral arter okluzyonuna cerrahi müdahale** (YEKELER & Ayhan KOÇAK, 2009)

**2.4.2.4 Tromboliz:** Perkütan tedavi yöntemleri içerisinde mekanik trombektomi ve trombolitik ajan verilmesi sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Kombine olarak da uygulanabilmektedirler. Her iki tedavi yönteminde başarı oranları benzerdir. Ancak mekanik trombektomide işlem süresi belirgin kısadır bu da avantaj sağlamaktadır. Perkütan mekanik trombektomide amaç mekanik enerji kullanarak dissolüsyon, fragmantasyon ve aspirasyonla trombusun temizlenmesidir. Akut oklüzyonlarda tromboliz oldukça kullanılan bir tedavidir. Anjiyografik işlemler sonrası gelişen embolilerde Fogarty balon trombektomisi altın standarttır. Cerrahi çıkarım bazen gerekebilir. Akut trombozlarda fibrin eritici, tromboz çözücü tedaviler gerek çeşitli nedenlerle, gerek cerrahi ya da perkütan işlem sonrası oluşan trombozlarda yapılır Özellikle distalde ve ulaşılması güç olanlar perkütan olarak özel kateterlerle yoluyla ürokinaz veya doku plasminojen aktivatörleri (tPA) infüze edilerek tedavi edilir (farmakolojik tromboliz). Trombolizin genel riski anjiyografik

işlemin komplikasyonlarına ek olarak kanamadır(YEKELER & Ayhan KOÇAK, 2009), (Ebben, Jongkind, Wisselink, Hoksbergen, & Yeung, 2019).

**2.4.2.5 Amputasyon:** Ekstremitayı tehdit eden kronik iskemi varlığında; amputasyon riskini belirlemede iskeminin şiddetinin yanında yaranın durumu ve enfeksiyon varlığı da önemlidir. Bundan yola çıkılarak amputasyon riskini göstermek için WIFI sınıflamasını kullanılmaktadır. WIFI sınıflaması Tablo 9’da gösterilmiştir. Amputasyon riskinin değerlendirilmesi 2017 ESC PAH kılavuzunda Klass I olarak önerilir. Ekstremitayı kurtarmak için için uygulanabilir her durumda revaskülarizasyon Klass I endikedir.

**Tablo 9 Amputasyon riskinin değerlendirilmesi (WIFI skoru)(Pérez de Isla et al., 2018)**

Bileşen	Skor	Tanımlama		
<b>W</b> (wound)	0	Ülser yok (iskemik istirahat ağrısı)		
	1	Gangrenin olmadığı ayakta ya da distal bacakta küçük yüzeysel ülser		
	2	Kemik, eklem ya da tendonu içerek derin ülser± başparmakla sınırlı gangren		
	3	Topuğun tüm katmalarını içerek çok derin ülser±kalkaneus tutulumu±yaygın gangren		
		ABİ	Ayak bileği basıncı (mmHg)	Başparmak basıncı ya da TcPO <sub>2</sub>
<b>I</b> (ischaemia)	0	≥0.80	>100	≥60
	1	0.60–0.79	70–100	40–59
	2	0.40–0.59	50-70	30–39
	3	<0.40	<50	<30
<b>fi</b> (foot infection)	0	Enfeksiyon bulgusu yok		
	1	Cilt ve ciltaltı dokuyu sadece içeren lokal enfeksiyon		
	2	Cilt/ciltaltı dokudan daha derine ilerleyen lokal enfeksiyon		
	3	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu		

TcPO<sub>2</sub>:Transkütanöz oksimetri transkütanöz oksijen, ABİ: Ayak bileği brakial indeksi



**2.4.2.6 Kök Hücre Nakli:** PAH hastalarının % 40'ı cerrahi veya girişimsel tedavi şansını kaçırdığı için için amputasyon uygulanır. Amputasyon ve mortalite oranını azaltmak için yeni tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Otolog kök hücre tedavisi yavaş yavaş yeni bir tedavi olarak bilinir. Asahara 1997'de endotelial progenitör hücrelerini (EPC) kandan izole etmiştir. EPC'ler yetişkin kemik iliğinden elde edilen bir tür kök hücredir ve embriyoda, yetişkin periferik kanında, göbek kordon kanında ve kemik iliğinde bulunur. EPC'ler endotel hücrelerinin içinde gelişir ve sonra revaskülarizasyonu teşvik ederler. EPC'lerin izolasyonu için arasında manyetik boncuk seçimi, yoğunluk gradyanlı santrifüjleme ve diferansiyel yapışma yöntemi kullanılır. Birçok hayvan deneyi, kök hücre implantasyonundan sonra iskemik uzuvlarda kan akışında iyileşme olduğunu saptamıştır. Daha sonra, bu tedavi PAH hastalarında uygulanmıştır. İnsanda ilk defa hücre transplantasyonu kullanılarak terapötik anjiyogenez Japonya'da yapılmıştır. O zamandan beri, artan kanıtlar otolog kök hücre tedavisinin PAH için standart bakım / geleneksel tedaviden daha etkili olduğunu öne sürmüştür. 1186 hastanın dahil edildiği 27 randomize kontrollü çalışmaya göre PAH hastalarında otolog kök hücre tedavisinin, ülserlerin iyileşme oranında konvansiyonel tedaviden daha etkili olduğunu gösterilmiştir ağrısız yürüme mesafesinde AKİ'da önemli bir iyileşme, amputasyon oranında azalma sağladığı görülmüştür. Fakat majör ekstremitte kurtarmasında anlamlı bir iyileşme göstermemiştir (Gao, Chen, Liu, & Ran, 2019).

## 2.5 Perifer Arter Hastalığı ve Biyomarkerlar

İnflamatuvar sitokinler veya kemokinler, endotel fonksiyon bozukluğu belirteçleri, anjiyogenez veya vasküler rejenerasyon mediatörleri, lipoproteinler, oksidatif stres veya iskemi, reperfüzyon göstergeleri, metabolik modülatörler ve pıhtılaşma faktörleri PAH ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bu biyobelirteçlerin hiçbiri PAH'a özgü değildir çünkü onlar KAH ve diğer vaskülerler hastalıklarda da yükselebilir(Cooke & Wilson, 2010a). PAH ile ilişkili biyomarkerlar Tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo:10 Perifer Arter Hastalığı ile ilişkili Biyomarkerlar**

İnflamatuvar sitokinler	CRP, İL-6
Endotel disfonksiyon göstergeleri	ADMA,Çözünebilir adezyon molekülleri, Von Willebrand faktör
Anjiogenez modülatörleri	VEGF, hepatosit growth faktör
Lipoproteinler	Okside LDL, Lipoprotein a
Oksidatif stres göstergeleri	Homosistein,8-hidroksi-2-deoksi-2-deoksiguanozin izoprostanlar
Koagülasyon faktörleri	D-dimer, TPA, fibrinojen, PAI-1

ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, CRP: C-reaktif protein, PAI: Plazminojen aktivatör inhibitörü, TPA: Doku plazminojen aktivatörü, VEGF: Vasküler entotelyal büyüme faktörü

Renal podocalyxin böbrek hastalıkları için bir belirteçtir. Çalışmalar kan damarlarının endotel hücrelerinde serum podokaliksin ekspresyonunu göstermiştir. Tip 2 diyabetli hastalarda serum podokaliksin düzeyleri ile PAH arasındaki ilişki araştırılmış. Tip 2 DM' li PAH hastalarında serum podokaliksin düzeyinin PAH hastalığı olmayan Tip 2 DM hastalarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Normal glukoz toleransı olan PAH hastalarında serum podokaliksin düzeyini PAH hastalığı olmayan DM hastalarından daha yüksek olduğu görülmüştür. Tip 2 DM'li PAH hastalarında serum podokaliksin medial kalsifik sklerozun ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür(EL-Ashmawy, Selim, Hosny, & Almassry, 2019).

GlycA sistemik inflamasyonun biyobelirteçlerinden biridir. Kardiyovasküler hastalık ve mortalite ile ilişkilidir, fakat periferik arter hastalığı ile ilişkisi bilinmemektedir. Plazma GlycA ile AKİ ile ilişkisi araştırılmıştır ve GlycA'nın düşük ABI, yaygın karotis plak ve PAH 'ı ile ilişkili olduğu görülmüştür (Fashanu et al., 2019).

### **2.5.1 İdeal PAH Biyomarker Özellikleri**

- 1.Hastalığın varlığına duyarlı olmalı
- 2.Negatif prediktif değeri iyi olmalı, spesifik olmalı
- 3.Prognoz ile korelasyon göstermeli
- 4.Uygun maliyetli olmalı
- 5.Tekrar üretilebilir olmalı
- 6.Hastalar ve klinisyenler için kabul edilebilir olmalı
7. Hastalığa özgü özelliklerle korelasyon göstermeli: AKI, yürüme süresi

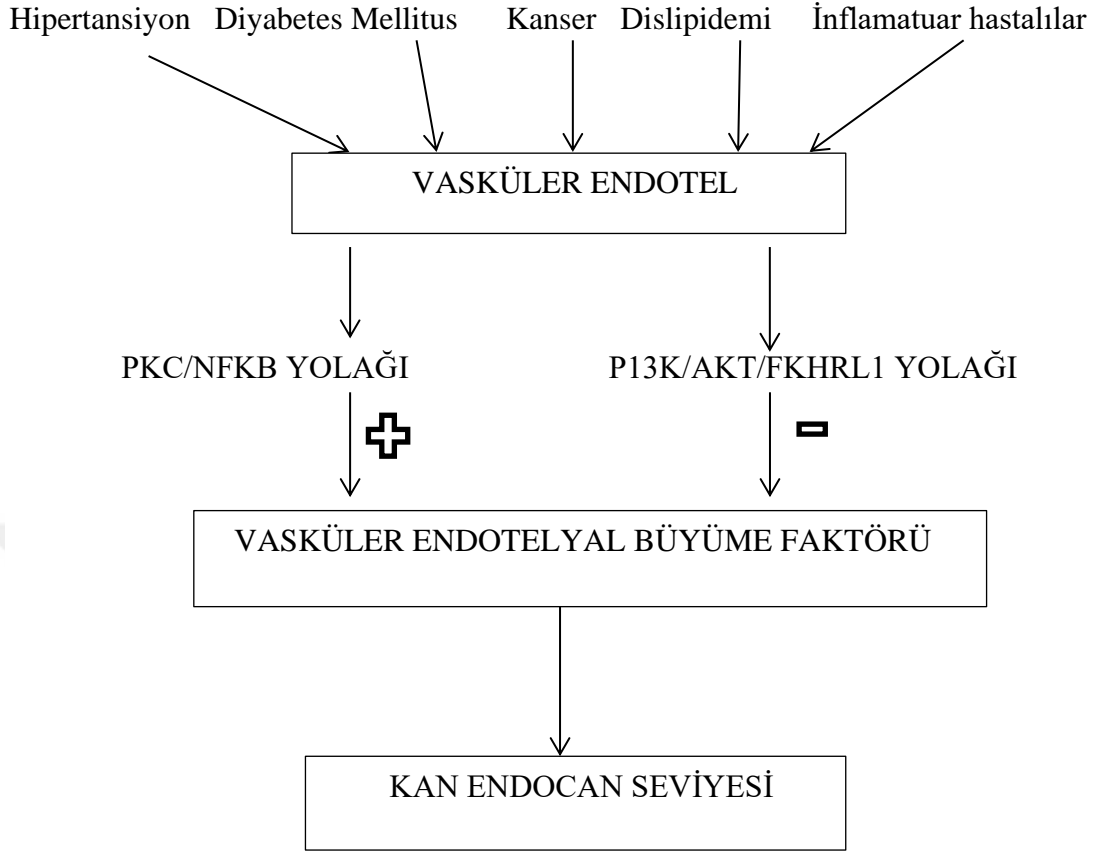
### **2.6 ENDOCAN**

Endotel hücrelerine özgü molekül 1 (ENDOCAN), vasküler endotel hücreleri tarafından salgılanan, 165 aminoasitten oluşan, çözünebilen 50 kda ağırlığında bir dermatan sülfat proteoglikandır. Endocan, endotel disfonksiyonunun yeni bir biyolojik belirteçidir(Efe et al., 2018).

Yapılan ilk çalışmalarda, Endocan'ın özellikle akciğer vasküler boşluklarında, endotel hücreleri tarafından sentezlendiğini ve dağıtıldığını gösterilmiştir. Daha sonra Endocan mRNA'sı böbreklerde de tespit edilmiştir(Qiu et al., 2017).

Endocan hücre adezyonu, tümör progresyonu, enflamatuvar bozukluklar, vasküler bozukluklar ve endotelyal-mezenkimal geçiş süreci ve endotel disfonksiyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. Endocan ekspresyonu birçok sitokin ve büyüme faktörü tarafından düzenlenmektedir. TNF-alfa ve interlökin 1b'nin Endocan gen ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. İnterferon g (IFN-g), Endocan gen ekspresyonu üzerinde inhibe edici etkilere sahiptir(Kundi et al., 2017)

Endocan'ın dokulara göçü, aktive endotelden eksprese edilen adhezyon molekülleri tarafından yönlendirilir. Bunlar; vasküler endotelyal büyüme faktörü( VEGF), hücreler arası adezyon molekülü( ICAM-1), lökosit fonksiyonuyla ilişkili antijen(LFA-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve E-selektin'dir. Vasküler endotelyal büyüme faktörü vasküler geçirgenliği artırması ve endotel hücre bölünmesinde rol oynaması nedeniyle anjiyogenezde önemli role sahiptir. Endocan, VEGF'nın reseptörü üzerindeki etkilerini kolaylaştırarak endotel geçirgenliğini tetikler ve endotel hücrelerini etkiler. Vasküler endotel büyüme faktörü PKC / NFKB (pozitif) ve PI3K/AKT/ FKHRL1 (negatif) sinyal yolları ile Endocan ekspresyonunu indükler. Vasküler endotel ve Endocan arasındaki ilişki ŞEKİL 14'te gösterilmiştir.



**Şekil 14 :** Vasküler endotel ve Endocan arasındaki ilişki

Adezyon moleküllerinin düzenlenmesi, interlökin-8 (IL-8) ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1)'nin salınması ile düzenlenir. Bundan dolayı Endocan aktif damar endotelinde lökositlerin alımı, yapışması ve göçü için gerekli substratı sağlayan bileşenler üzerinde etki eder. Ayrıca Endocan lökosit İntegrin LFA-1'e bağlanır ve ICAM-1'in LFA-1'e bağlanmasını önler. ICAM-1, LFA-1 için endotelial bağlanma ortağıdır ve bu hücreden hücreye temasın engellenmesi, dolaşımdaki mononükleer hücrelerin enflamatuvar bölgelere ve LFA-1'e bağlı hücre yapışması ve göçüne yeniden alımını etkileyebilir. Bu moleküller lökositlerin endotele yapışmasını ve ardından iltihaplı bölgelere geçişini düzenler. ICAM-1 ve LFA-1 arasındaki ilişki, sitotoksik lenfositlerin ve doğal öldürücü hücrelerin iltihaplı bölgelere bağlanmasını da etkilemiştir. Son zamanlarda, Endocan' ın, vasküler yapı

içinde doğal olarak bulunan doğal öldürücü hücrelerin endotelial göçünü inhibe ettiği rapor edildi(Balta, Mikhailidis, Demirkol, Ozturk, et al., 2015).

Endotel disfonksiyonu ve inflamasyon aterosklerotik plak oluşumunun başlamasında önemli bir rol oynar tüm süreç boyunca devam eder. Endotel disfonksiyonu; lipid infiltrasyonu, lipoprotein oksidasyonu, inflamasyon, düz kas hücre proliferasyonu, göçü ve ekstraselüler matriks birikimi, trombosit aktivasyonu ve trombosit aktivitesi ile ilişkilidir, ateroskleroz oluşumuna neden olur. Bu nedenden dolayı endotel disfonksiyonun yeni göstergelerinden Endocan, ateroskleroz sürecinde önemli role sahiptir.

Kronik böbrek hastalıklarında, renal transplant rejeksiyonlarında, hipertansiyonda, kanser, sepsis ve tümör progresyonunda Endocan seviyelerinin artış gösterdiği ve prognostik değeri olduğu görülmüştür.

Çalışmalarda Endocan'ın kanser ve sepsiste potansiyel bir biyobelirteç olduğu tespit edilmiş. Bu hastalıkların erken teşhisi ve prognozu için potansiyel bir serum biyolojik belirleyicisi olarak kullanılabilir. Ayrıca takipte klinik öneme sahip olabilir.

CHONG-Rong Qiu ve Arkadaşlarının yaptığı; 216 AKS'li hasta ve kontrol grubu olarak AKS tanısı olmayan 60 kişinin dahil edildiği çalışmada Serum Endocan seviyeleri AKS grubunda yüksek bulunmuştur (Qiu et al., 2017). Endocan'ın AKS'li hastalarda endotel disfonksiyonunun yeni bir biyolojik belirleyicisi olabileceği düşünülmüştür.

Yapılan başka bir çalışmalarda Diyabetik AKS hastaları ile diyabetik olmayan AKS hastaları karşılaştırıldığında diyabetik AKS'li hastalarda serum Endocan düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. Endocan ile Koroner arter hastalığının şiddetini belirleyen GENSİNİ VE SYNTAX skorları ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır(Ozalper et al., 2017).

Harun Kundi ve Arkadaşlarının yaptığı çalışmada Koroner akım hızı TİMİ FRAME COUNT yöntemi ile belirlenen koroner yavaş akımı olan 53 hasta ve normal koroner akımı olan 35 hasta çalışmaya dahil edilmiş. İki grup arasında serum Endocan düzeyine bakılmış. Koroner yavaş akımı olan hastalarda Endocan

düzeylerini anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüş. Endocan düzeylerinin, koroner yavaş akımın varlığı ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuş(Kundi et al., 2017).

Serum Endocan seviyesi sistemik tutulumu olan Behçet hastalarında yüksek olduğu görülmüştür. Behçet hastalarında Serum Endocan seviyeleri, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı ve hastalığın aktivitesi ile pozitif korelasyon gösterildiği görülmüştür.

Sedef hastalığı ve psoriasis vulgaris hastalarında serum Endocan seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir(Balta, Mikhailidis, Demirkol, Celik, et al., 2015).

Tok ve Arkadaşları karaciğer hastalığı olan hastalarda serum Endocan düzeyinin azaldığını bildirmiştir.

Musialowska ve Arkadaşlarının yaptığı çalışmada 104 hipertansiyon hastası 21 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırılmış. Hipertansiyon hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum Endocan düzeyinin anlamlı yüksek olduğu görülmüş. Ayrıca bu çalışmada Endocan düzeyinin serum renalaz ve nöradrenalin düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği, vücut kitle indeksi ve lökosit sayısı ile negatif korelasyon gösterdiği görülmüş(Ozalper et al., 2017). Antihipertansif tedavinin (valsartan ve amlodipin) yeni tanı almış hipertansiyon hastalarında serum Endocan düzeyini düşürdüğü görülmüştür (He et al., 2017).

FMF hastalığının erken dönemlerinde endotel disfonksiyonu geliştiği düşünülmektedir. FMF hastalarının ataksız dönemlerinde de sağlıklı hastalara karşılaştırıldığında Endocan seviyesinin anlamlı yüksek olduğu görülmüştür (Ozalper et al., 2017).

### **3. MATERYAL –METOD**

#### **3.1 Çalışma Popülasyonu**

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde MART 2019–KASIM 2019 tarihleri arasında PAH teşhisi olan ve PAH' ı olmayan 18 yaşından büyük 110 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalar, perifer arter hastalığı olan ve olmayan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Perifer arter hastalığı olan gruba 56, perifer arter hastalığı olmayan gruba 54 hasta dahil edildi. Perifer arter hastalığı invaziv periferik anjiyografi, BT/MR anjiyografi, USG ile dokümanete edildi. Kontrol grubunda PAH fizik muayene ve el dopleri ile ekarte edildi. Her iki grup birbirleriyle karşılaştırıldı. Çalışmaya katılacak hastalar önceden bilgilendirildi. Kabul eden hastalar yazılı onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Karaciğer hastalığı olan, kronik böbrek yetersizliği olanlar, aktif sistemik enfeksiyonu olanlar, dekompanse kalp yetersizliği olanlar, kanser hastaları, inflamatuvar ve romatizmal hastalıkları olan hastalar ve son 3 ay içinde AKS geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Anamnez ve fizik muayene sonrasında, çalışma için ayrıca kan numunesi alınmadı. Hastaların hastane içi ve daha sonraki dönemde rutin alındı, Yaş, cinsiyet, risk faktörleri, bilinen hastalıkları ve kullandıkları ilaçları sorgulandı.

Hastalar çalışmayla ilgili bilgilendirildi ve Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) ilkesini kabul eden onayları alındı.

#### **3.2 ENDOCAN Seviyesi Ölçümü**

Serum Endocan düzeyleri ELİZA test kitleri kullanılarak hastanemiz Biyokimya Araştırma Laboratuvarında bulunan ELİZA okuyucu ve yıkayıcı cihazları ile analiz edilecektir.

#### **3.3 Hastaların Medikal Tedavisi ve Kullanılan Cihazlar**

Primer perkütan girişim planlanan tüm hastalara 100 mg aspirin verildi ve güncel kılavuza uygun dozda klopidogrel yüklendi. İşlemlerde hastaların büyük



çoğunluğunda Unfraksiyone Heparin tercih edildi. Alternatif olarak bazı hastalarda Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH) kullanıldı. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (75 yaşından küçük hastalarda; 1 mg/kg s.c, 75 yaşından büyük hastalarda; DMAH 0,75 mg/kg s.c. olarak verildi. Renal fonksiyonları bozuk olan hastalarda DMAH dozu azaltıldı. DMAH tedavileri PKG sonrasında kesildi. Yoğun tromboze lezyonları olan hastalarda DMAH hastaden taburcu olana kadar devam edildi.

Perkutan girişim işlemi sırasında yoğun trombüs yükü olan hastalara Gp IIB-III reseptör antagonisti(tirofiban hidroklorür) verildi.

Hastaların hepsine LDL düzeyine göre statin (atorvastatin 20-40-80 mg ve rosuvastatin 10-20-40 mg) tedavisi verildi. Hipertansiyonu olan hastalara ACEİ/ARB uygun dozlarda verildi.

Asetil salisilik asit 100 mg tedavisine ek olarak tüm hastalara klopidogrel 75mg/gün dozunda, işlem sonrası 1 ay boyunca devam edildi.

Primer perkütan girişimler, Toshiba Infinix DFP-8000D ANJİYOGRAFİ cihazında deneyimli girişimsel kardiyologlar tarafından, standart metodlarla yapıldı. Genellikle sol brachial arter kullanıldı Hastalara General Electric (GE) Vivid 9 model Ekokardiyografi cihazı ile EKO yapıldı. EKG ler Nicoh Cohden Cardiofax 12 kanallı EKG cihazı ile çekildi.

### **3.4Çalışmanın Amaçları**

**Birincil amaç;** Serum Endocan seviyesinin perifer arter hastalığını öngörmedeki değerinin araştırılması.

### **3.5İstatistiksel Analiz**

İstatistiki veriler SPSS 21 programı ile değerlendirilecektir. Sayısal veriler ortalama±SD olarak ifade edilecektir. Kategorik veriler % frekans olarak sunulacaktır. Katogorik değişkenler  $\chi^2$  testi kullanarak karşılaştırılacaktır. Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile incelenecek her iki grupta non-parametrik dağılım

olanlar için Mann Whitney U ve Chi-square testi, parametrik ise Student-t testi ile kıyaslama yapılacaktır.

Sürekli değişkenler ve sonuçları arasındaki ilişkiyi incelemek için Spearman korelasyon analizi yapılacaktır.  $P < 0.05$  istatistiki olarak anlamlı kabul edilecektir.

#### **4. BULGULAR**

##### **4.1 Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri**

110 hastadan oluşan çalışma popülasyonundaki hastalar 35 – 81 yaş arasındaydı. Hastalar PAH olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrıldı. Perifer arter hastalığı olan gruba 56, perifer arter hastalığı olmayan gruba 54 hasta dahil edildi. PAH grubundaki hastaların 45 'i (%80,4) erkek ve 11'i (%19,6) de kadın hastalardan oluşmaktaydı. Kontrol grubundaki hastaların 43'ü (%79,6) erkek, 11'i (%20,4) kadındı. Cinsiyete göre gruplar arası istatistiksel anlamlı fark yoktu( $p=0.84$ ).

PAH olan hastaların yaş ortalaması  $62,5 \pm 9,3$  iken PAH olmayan hastaların yaş ortalaması  $62,1 \pm 8,8$  olarak bulundu( $p=0.84$ ). Hastaların başvuru kan basınçları PAH grubunda  $119/73 \pm 14,9/7,6$  mmHG, PAH olmayan grupta ortalama  $120/72 \pm 11,4/5,9$  mmHg idi( $p=0.88$ ). PAH olan grupta hastaların %58,9'unda Hipertansiyon, %48,2'sinde Diyabet, %85,7'sinde Hiperlipidemi ve %48,2'sinde sigara kullanma öyküsü, %71,4'ünde KAH öyküsü mevcuttu. Ki-Kare testi ile analiz edildiğinde Kontrol grubu ile PAH grubu bazal demografik özellikler açısından benzerdi. PAH olan ve olmayan hastaların bazal demografik özellikleri Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11: Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri

Demografik ve Klinik Özellikler	Hasta Populasyonu ort ± s.d n: 110		p değeri
	PAH hastalığını olan n:56	PAH hastalığını olmayan n:54	
Yaş (yıl)	62,5± 9,3	62,1± 8,8	0,84
Erkek, n (%)	45(%80,4)	43(%79,6)	0,84
KAH, n (%)	40(%71,4)	40(%74,1)	0,75
DM, n (%)	27(%48,2)	25(%46,3)	0,84
HT, n (%)	33(%58,9)	32(%59,3)	0,97
Sigara, n (%)	27(%48,2)	24(%44,4)	0,69
HL, n (%)	48(%85,7)	45(%83,3)	0,73
Sistolik KB, (mmHg)	119± 14,9	120± 11,4	0,88
Diyastolik KB, (mmHg)	73± 7,6	72± 5,9	0,43

(DM: Diabetes Mellitus, HL: Hiperlipidemi, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, KB: Kan basıncı, s.d: standart sapma, PAH: Perifer arter hastalığı)

56 PAH hastasının 4'ünde (%7,1) nonkritik PAH, 52'sinde (%92,8) ise kritik PAH mevcuttu. PAH hastaların 4'üne(%7,1) medikal, 41'üne(%73,2) perkutan girişim uygulandı.11'ine (%19,6)cerrahi kararı verildi. PAH hastalarının tedavî yöntemleri Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12: Çalışmaya katılan PAH hastalarının tedavi yöntemleri

Uygulanan Tedavi	Hasta Populasyonu ort ± s.d n:56
Medikal	4( %7,1)
Perkutan girişim	41(%73,2)
Cerrahi	11(%19,6)

56 hastanın 7'si (%12,5) Fontaine Class IIa, 27'si( %48,2) Fontaine Class IIb, 12'si /%21,4) Fontaine Class III, 10'u /%17,9) Fontaine Class IV'tü(Tablo 13).

56 hastanın 7'si (%12,5) Rutherford I-1, 25'i( %'44,6) Rutherford I-2, 2'si /%3,6) Rutherford I-3, 12'si (%'21,4) Rutherford II-4, 6'sı (%10,7) Rutherford III-4'ü (%7,1) Rutherford III-6 (Tablo 13).

FONTAİNE		RUTHERFORD		
EVRE	HASTA SAYISI	EVRE	KATEGORİ	HASTA SAYISI
I		0	0	
IIa	7(%12,5)	I	1	7(%12,5)
IIb	27(48,2)	I	2	25(%44,6)
		I	3	2(%3,6)
III	7(%12,5)	II	4	12(21,4)
IV	10(%17,9)	III	5	6(%10,7)
		III	6	4(%7,1)

Tablo 13: Çalışmaya katılan PAH hastalarının Fontaine ve Rutherford sınıflaması

PAH ve kontrol grubunda ortalama LDL kolesterol seviyeleri sırasıyla  $95,5 \pm 37,5$  mg/dl ve  $95,1 \pm 35,9$  mg/dl olarak ölçüldü ( $p=0,95$ ). Ortalama HDL kolesterol seviyeleri PAH grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha düşüktü (Sırasıyla  $36,28 \pm 9,0$  ve  $42,8 \pm 9,39$   $p=0,00$ ). Kreatin değeri PAH grubunda daha yüksekti (Sırasıyla  $0,97 \pm 0,25$  ve  $0,84 \pm 0,18$   $p=0,003$ ).

Hastaların başvuru esnasındaki hemoglobin değerleri PAH grubunda  $12,46 \pm 2,13$  g/dl iken kontrol grubunda  $14,08 \pm 1,63$  g/dl olarak ölçüldü ( $p=0,00$ ). Nötrofil sayısı PAH grubunda daha yüksek saptanırken (sırasıyla  $5,77 \pm 1,90$  ve  $4,94 \pm 1,81$   $p=0,022$ ), lenfosit sayısı PAH grubunda daha düşük saptandı (sırasıyla  $1,89 \pm 0,66$  ve

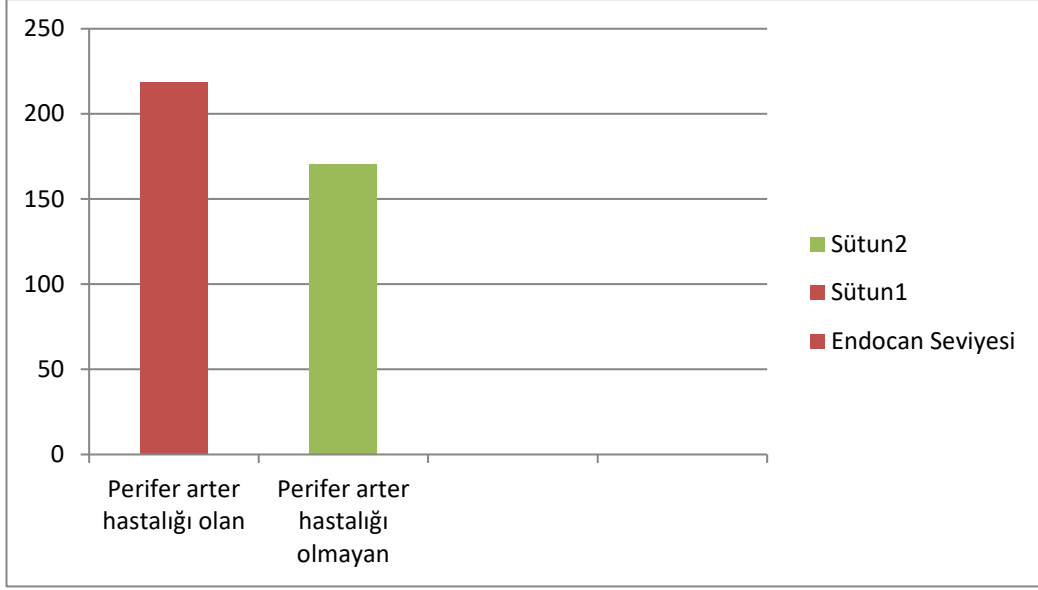
2,15 ± 0,77 p=0.057). Nötrofil/Lenfosit oranı PAH grununda daha yüksek saptandı(p=0.004). Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların laboratuvar değerleri Tablo 14’de verilmiştir.

Tablo 14: Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların laboratuvar değerleri

Laboratuvar Değeri	Sonuç ort ± s.d n: 110		P değeri
	PAH hastalığını olan:56	PAH hastalığını olmayan n:54	
LDL kolesterol, mg/dl	95,5± 37,5	95,1± 35,9	0,95
Trigliserit, mg/dl	173,75± 117,4	155,85± 80,3	0,35
HDL, mg/dl	36,28± 9,0	42,8± 9,39	0,000
Kreatinin, mg/dl	0,97± 0,25	0,84± 0,18	0,003
EF , %	49,2± 11,6	52,1± 8,3	0,142
Endocan, pg/ml	218,76± 166,9	170,48± 90,0	0,063
Hemoglobin, g/dl	12,46± 2,13	14,08± 1,63	0,000
Nötrofil	5,77± 1,90	4,94± 1,81	0,022
Lenfosit	1,89± 0,66	2,15± 0,77	0,057
Nötrofil/lenfosit	3,54± 1,93	2,57± 1,47	0,004

(EF: Ejeksiyon fraksiyonu, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, ort: ortalama, s.d: standart sapma)

Mann – Whitney U testi ile analiz edildiğinde Endocan seviyesi PAH olan grupta PAH olmayan gruba göre belirgin olarak yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı(Sırasıyla 218,76 pg/ml ± 166,95 pg/ml ve 170,48 pg/ml ± 90,06 pg/ml p=0.063).Perifer arter hastalığı ile Endocan arasındaki ilişki Şekil 15’te gösterilmiştir.



Şekil 15: PAH ile Endocan arasındaki ilişki

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda; aterosklerozun patogeneğinde rol oynadığı Perifer arter hastalığı olan hastalarda ve PAH olmayan hastalarda serum Endocan düzeylerini ölçerek, Endocan'ın periferik arter hastalığının non-invazif, erken bir biyokimyasal öngördürücü olarak değerini araştırmayı amaçladık. Literatürde Endocan seviyesi aterosklerotik hastalıklarda araştırılmış olmasına rağmen perifer arter hastalarında araştırılmamıştır. Biz yaptığımız bu çalışmayla Endocan seviyesi'nin PAH olan grupta belirgin olarak yüksek saptayarak, Endocan seviyesinin PAH hastalarında biyokimyasal bir öngördürücü olabileceğini gösterdik.

Periferik arter hastalığı arteriyel sistemde plak birikmesiyle oluşan yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Dünyada aterosklerotik kardiyovasküler morbiditeye neden olan üçüncü nedendir(Klein & Ross, 2016b). Patogeneğinde yatan temel sebep ateroskleroz ve bu zeminde gelişen trombüzdür.

Çalışmamıza MART 2019–KASIM 2019 tarihleri arasında PAH teşhisi olan 56 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı  $62,5 \pm 9,3$ 'tü. Periferik Arter Hastalığı prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Framingham Kalp Çalışması'nda, ilerleyen yaş

ile PAH arasında ilişki olduğunu gösterilmiştir. 65 yaşından büyük hastalar PAH gelişimi için risk altındadır. NHANES Raporu'nda PAH prevalansı 70 yaşındaki hastalar arasında %14,5 iken 40 yaş altındaki hastalarda %4,3 olarak saptanmıştır. (Muir, 2009).

Hastaların cinsiyet dağılımına baktığımızda %80,4 (n=45) gibi belirgin bir çoğunluğu erkeklerin oluşturduğu görülmektedir(erkek/kadın oranı:4,09). Literatürde de semptomatik PAH prevalansı erkeklerde karşılaştırıldığında kadınlar arasında daha düşüktür. Erkek cinsiyet PAH için risk faktörüdür(Muir, 2009). Perifer arter hastalığı yaygınlığı ile ilgili yapılan bir çalışmada 408 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve hastaların %78,4'ün erkek hasta olduğu görülmüştür(Şatiroğlu et al., 2011)

Çalışmamızda PAH olan gruptaki hastaların %58,9'unda Hipertansiyon, mevcuttu ve hastaların başvuru kan basınçları PAH grubunda  $119/73 \pm 14,9/7,6$  mmHG'ydı. Hipertansiyon; sigara ve DM kadar güçlü olmasa da PAH riskinin artmasıyla ilişkilidir. Kan basınçlarına bakıldığında özellikle sistolik kan basıncının PAH ile ilişkili olduğu görülmüştür(Fowkes et al., 2017).

Birçok epidemiyolojik çalışmada DM'nin asemptomatik ve semptomatik PAH riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda PAH grubundaki hastaların %48,2'sinde DM mevcuttu. PAH riski diyabetin süresi, insülin kullanımı, diyabetin ciddiyeti ile orantılıdır. HbA1c'deki %1'lik artış PAH riskini %26 artırır. İntermittan klidasyon diyabetli hastalarda diyabet olmayanlara göre iki kat daha yüksektir. (Şatiroğlu et al., 2011). Çalışmalarda; DM' nin aterosklerozun hızlı ilerlemesine neden olduğu ve PAH hastalarında amputasyon oranlarını ve mortalite oranlarını arttırdığı gösterilmiştir(Marrocco & Bush, 2010)

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %85,7'sinde Hiperlipidemi mevcuttu. Hastaların ortalama LDL kolesterol değeri  $95,5 \pm 37,5$  mg/dl olarak saptandı. Ortalama HDL kolesterol seviyelerinin PAH grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha düşük olduğu görüldü(Sırasıyla  $36,28 \pm 9,0$  ve  $42,8 \pm 9,39$  p=0.00). Dislipidemi PAH etiolojisinde önemli risk faktörlerinden biridir. San Diego Nüfus Çalışması'nda toplam HDL kolesterol değerinin PAH'ın bağımsız bir belirleyicisi olduğu, artmış LDL kolosterolün azalmış HDL kolesterolün PAH ile ilişkili olduğu görülmüştür(Fowkes et al., 2017).



Perifer arter hastalığı gelişimi için en önemli düzeltilebilir risk faktörü sigara içmektir. Çalışmamızda PAH grubundaki hastaların %48,2'sinde sigara kullanma öyküsü mevcuttu. PAH gelişme riski sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre iki kat artırmaktadır(Fowkes et al., 2017). Ayrıca Sigara içen PAH hastalarında sigara içmeyenlere göre intermittan kaldikasyo semptomları gelişme oranı 3 kat daha fazladır(Quintella Farah et al., 2019). Sigarayı bırakmak azalmış perifer arter hastalığı riski ile ilişkilidir. Bu riskin hiç sigara içmemiş birindeki riskle aynı olması için 20 yıldan fazla süre geçmesi gerekmektedir.

PAH'lı hastaların çoğu eş zamanlı serebral ve koroner arter hastalığına sahiptir. Çalışmamızda PAH grubundaki hastaların % 71,4'ünde KAH eşlik etmekteydi. REACH Çalışması'nda PAH'lı hastaların %39' unda KAH, % 10' unda da serebral arter hastalığı ve % 13'ünde her iki hastalığın görüldüğü saptanmıştır.

Nötrofil-Lenfosit oranı nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanan basit bir orandır. Ateroskleroz ve sistemik inflamasyonla ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PAH grubunda Nötrofil/ Lenfosit oranının anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü(sırasıyla;  $3,54 \pm 1,93$ ,  $2,57 \pm 1,47$   $p=0,004$  ). 3687 PAH hastasının dahil edildiği bir çalışmada Nötrofil/Lenfosit oranı ile PAH şiddeti ve endovasküler/cerrahi tedavi sonrası Nötrofil/Lenfosit oranının düzeyi incelenmiş. İstirahat ağrısı veya kladikasyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında doku kaybı olan PAH hastalarında Nötrofil/Lenfosit oranının daha yüksek olduğu görülmüş. Endovasküler tedavi veya cerahi tedavi öncesi ve sonrası Nötrofil/Lenfosit oranının şiddetli PAH hastalarında daha yüksek olduğu ve müdahale sonrası komplikasyonlarla ilişkili olduğu görülmüş(Bath, Smith, Kruse, & Vogel, n.d.)

İnflamatuar sitokinler veya kemokinler, endotel fonksiyon bozukluğu belirteçleri, anjiyogenez veya vasküler rejenerasyon mediatörleri, lipoproteinler, oksidatif stres veya iskemi, reperfüzyon göstergeleri, metabolik modülatörler ve pıhtılaşma faktörleri PAH ile ilişkilendirilmiştir(Cooke & Wilson, 2010b). Ancak literatürde Endocan seviyesi ile PAH ilişkisini gösteren araştırmalar yoktur. Bizim çalışmamız bu konuyla ilgili yapılan ilk çalışmadır.

Vasküler inflamasyon adhezyona neden olarak ateroskleroz patogeneğinde önemli bir rol oynar. VCAM-1 ve ICAM-1 adhezyonu sağlayan önemli belirteçlerdir. Endocan seviyelerindeki yükselme VCAM-1, ICAM-1 lenfosit fonksiyonuna bağlı antijen 1 (LFA-1) gibi hücre adezyon moleküllerindeki artışlarla ilişkili olduğu bulunmuştur(Emet et al., 2017). Vasküler hücre adezyon molekülü 1, endotel disfonksiyon biyobelirteçlerinden biridir. Christoph Edlinger ve Arkadaşları'nın yaptığı bir çalışmada 51 PAH hastası ve 75 PAH ve KAH öyküsü olmayan hasta çalışmaya dahil edilmiş. PAH grubunda VCAM-1 seviyelerinin önemli ölçüde yüksek olduğu görülmüştür. VCAM-1, PAH risk faktörleri kontrol altına alındıktan sonra bile PAH tanısı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu görülmüştür. Dolayısıyla VCAM-1, PAH taraması ve tespiti için bir biyobelirteç görevi görebilir(Edlinger et al., 2018). Yapılan bir çalışmada serum Endocan ile VCAM-1 arasında güçlü bir korelasyon olduğu görülmüştür(Akboga, Demirtas, Yayla, & Unal, 2017).

Endotel hücrelerine özgü molekül 1(ENDOCCAN), vasküler endotel hücreleri tarafından salgılanan, 165 aminoasitten oluşan, çözünebilen 50 kda ağırlığında bir dermatan sülfat proteoglikandır. Endocan, endotel disfonksiyonunun yeni bir biyolojik belirteçidir. Endotel disfonksiyonu ve inflamasyon aterosklerotik plak oluşumunun başlamasında önemli bir rol oynar tüm süreç boyunca devam eder. Endotel disfonksiyonu; lipid infiltrasyonu, lipoprotein oksidasyonu, inflamasyon, düz kas hücre proliferasyonu, göçü ve ekstraselüler matriks birikimi, trombosit aktivasyonu ile ilişkilidir ve ateroskleroz oluşumuna neden olur. Bu nedenden dolayı endotel disfonksiyonunun yeni göstergelerinden Endocan, ateroskleroz sürecinde önemli role sahiptir(Efe et al., 2018).

Endocan hücre adezyonu, tümör progresyonu, enflamatuvar bozukluklar, vasküler bozukluklar ve endotelyal-mezenkimal geçiş süreci ve endotel disfonksiyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. Endocan ekspresyonu birçok sitokin ve büyüme faktörü tarafından düzenlenmektedir. TNF-alfa ve interlekin 1b'nin Endocan gen ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. İnterferon g (IFN-g), Endocan gen ekspresyonu üzerinde inhibe edici etkilere sahiptir(Kundi et al., 2017)

Daha önceki çalışmalar Endocan ile aterosklerotik hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. CHONG-Rong Qiu ve Arkadaşlarının yaptığı; 216 AKS'li hasta

ve kontrol grubu olarak AKS tanısı olmayan 60 kişinin dahil edildiği çalışmada Serum Endocan seviyeleri AKS grubunda yüksek bulunmuştur. Endocan'ın AKS'li hastalarda endotel disfonksiyonunun yeni bir biyolojik belirleyicisi olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada serum Endocan seviyesi ile kreatin değerleri arasında bir korelasyon olmadığı görülmüştür(Qiu et al., 2017).

Yapılan başka bir çalışmada Diyabetik AKS hastaları ile diyabetik olmayan AKS hastaları karşılaştırıldığında diyabetik AKS'li hastalarda serum Endocan düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş(Kose et al., 2015)

Köse ve Arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Koroner arter hastalığının şiddetini belirleyen GENSİNİ VE SYNTAX skorları ile Endocan arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır(Kose et al., 2015).

Harun Kundi ve Arkadaşlarının yaptığı çalışmada Koroner akım hızı TİMİ FRAME COUNT yöntemi ile belirlenen koroner yavaş akımı olan 53 hasta ve normal koroner akımı olan 35 hasta çalışmaya dahil edilmiş. İki grup arasında serum Endocan düzeyine bakılmış Koroner yavaş akımı olan hastalarda Endocan düzeylerini anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüş. Endocan düzeylerinin, koroner yavaş akımın varlığı ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuş(Kundi et al., 2017).

Emet ve Arkadaşları'nın yaptığı bir çalışmada stabil anjinası olan ve en az bir kronik total oklüzyonu olan hastalar kollateral damar gelişimlerine göre az gelişmiş ve iyi gelişmiş kollateral damar gruplarına ayrılmış. Her iki grupta serum Endocan seviyesi ölçülmüş. Serum Endocan seviyesinin iyi gelişmiş kollateralleri olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüş(Emet et al., 2017).

Antihipertansif tedavinin(valsartan ve amlodipin) yeni tanı almış HT hastalarında serum Endocan düzeyini düşürdüğü görülmüştür Musialowska ve Arkadaşları'nın yaptığı çalışmada 104 hipertansiyon hastası 21 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırılmış. Hipertansiyon hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum Endocan düzeyinin anlamlı yüksek olduğu görülmüş. Ayrıca bu çalışmada Endocan düzeyinin serum renalaz ve nöradrenalin düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği, vücut kitle indeksi ve lökosit sayısı ile negatif korelasyon gösterdiği görülmüş(Ozalper et al., 2017).

Aterosklerozda en sık koroner arterler, aort, iliak, femoral arterler ve karotis tutulurken daha az olarak da intrakraniyal arterler tutulmaktadır. Aterosklerozla ilişkili olduğu gösterilen Endocan birçok aterosklerotik hastalıkta araştırılmıştır. Xin-Wei He ve Arkadaşları'nın yaptığı bir çalışmada 114 aterosklerotik inmesi olan ve 114 kontrol grubu arasında Endocan seviyeleri karşılaştırılmış. İnmesi olan hastalarda Endocan seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca inmesi olan hastalarda inme sonrası 1. gün ve 6. gün yüksek Endocan seviyelerinin olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu ancak inme şiddeti ile Endocan seviyeleri arasında korelasyon olmadığı görülmüştür(He et al., 2018). REACH Çalışması'nda PAH'lı hastaların % 10' unda da serebral arter hastalığı görüldüğü saptanmıştır. Periferik arter hastalığı, KAH, serebral arter hastalığı birbirine eşlik eden temel mekanizmaları ateroskleroz olan hastalıklardır.

Bizim çalışmamızda Endocan seviyesini yüksek saptadığımız PAH grubunda kreatin değeri, anlamlı olarak daha yüksekti( Sırasıyla  $0,97 \pm 0,25$  ve  $0,84 \pm 0,18$   $p=0.003$ ) ancak kreatin değeri ile Endocan düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığı çalışma hedeflerimiz arasında olmadığından bu korelasyona bakmadık. Yapılan çalışmalarda kronik böbrek hastalıklarında, renal transplant rejeksiyonlarında Endocan seviyelerinin artış gösterdiği ve prognostik değeri olduğu görülmüştür. Kronik böbrek hastalarında kardiyovasküler hastalıklar morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden biridir. İnflamasyon ve endotel disfonksiyonu her iki hastalığın en önemli ortak patogenezedir. Yılmaz ve Arkadaşları'nın yaptığı bir çalışmada KBY'si olan 251 hasta ve KBY'si olmayan 60 kontrol grubunda Endocan seviyesi karşılaştırılmış. KBY hastalarında Endocan seviyelerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüş. Ayrıca KBY evreleri arttıkça Endocan seviyesinin arttığı Endocan seviyesi ile GFR arasında ters ilişki olduğu görülmüştür(Yılmaz et al., 2014).

Menon ve Arkadaşları'nın yaptığı bir çalışmada yüksek yağ diyetiyle beslenen farelerin aterosklerotik plaklarında yüksek oranda Endocan ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Tunçez ve Arkadaşları'nın yaptığı bir çalışmada AKS tanısı alan 60 hasta, perkütan neovaskülarizasyon sonrası atorvastatin (80mg/gün) ve rosuvastatin (40mg/ gün) alacak şekilde randomize edildi. Serum Endocan seviyesi başlangıçta ve 4 haftalık statin tedavisi sonrası ölçüldü. Her iki statinin de benzer

şekilde Endocan seviyelerini azalttığı görüldü(Tunçez, Altunkeser, Öztürk, & Ateş, 2019). Bizim çalışmamızda PAH grubundaki hastaların %85,7'sinde HL olması nedeniyle statin tedavisi kullanılmaktaydı. Statin tedavisinin Endocan seviyesini düşürücü etkisinden dolayı Endocan seviyesi PAH grubunda yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamış olabilir.

Çalışmalarda Endocan'ın kanser, tümör progresyonu ve sepsiste potansiyel bir biyobelirteç olduğu tespit edilmiş. Bu hastalıkların erken teşhisi ve prognozu için potansiyel bir serum biyolojik belirleyicisi olarak kullanılabilir. Ayrıca takipte klinik öneme sahip olabilir(Kundi et al., 2017). PAH hastalarında da Endocan seviyesi yüksek olması nedeniyle ilerleyen zamanlarda çalışmalar yapılarak hastalığın takibi, tedavi etkinliği değerlendirilmesinde Endocan seviyesi kullanılabilir.

Perifer arter hastalığında yürüme mesafesinin artırılması için silastozol, naftidrofuril ve pentoksifilin kullanılabilir(Disorders, 2017). Tedavide kullanılan bu ilaçların ve revaskülarizasyonun Endocan seviyesi üzerine etkileri henüz araştırılmamıştır. Gelecekte bu konularla ilgili çalışmalar yapılarak hastalık takibi yapılabilir. Klodikasyonlu PAH hastalarında sildenafil tedavisinin yürüme mesafesi üzerindeki kronik etkisini değerlendirmek için VIRTUOSE Çalışması devam etmektedir(Omarjee et al., 2019). Yürüme mesafesi ile Endocan düzeyleri arasındaki ilişki diğer araştırılacak konular arasındadır.

Yapılan tüm analizler neticesinde Endocan seviyesi PAH olan grupta PAH olmayan gruba göre belirgin olarak yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı(sırasıyla 218,76 pg/ml  $\pm$  166,95 pg/ml ve 170,48pg/ml  $\pm$  90,06 pg/ml, p=0.063).

Çalışmamızın kısıtlılıkları; hasta sayısının az olması, tek merkezli bir çalışma olması ve bunlara ek olarak Endocan seviyesi ile PAH şiddeti ve prognozu arasındaki ilişkiyi araştırmamızdır. Bu istatistiksel verilere ilaveten ve bu önemli bulgular ışığında daha fazla hasta sayılarıyla çok merkezli araştırmalara gerek duyulmaktadır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak; ENDOCAN seviyesinin, PAH' ın non-invazif, erken bir biyokimyasal öngördürücü olarak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek olduğunu gördük. Bunlara ilaveten; hasta sayısının az olmasından dolayı kesin bir neticeye varmamız mümkün görünmemekte; yine de bu önemli neticeler ışığında daha fazla hasta sayılarıyla çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7.KAYNAKLAR

1. A.R.Damasio. (1992). The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at the Bodleian Libraries of the University of Oxford on February 16, 2014. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1992 Massachusetts Medical Society. All rights re. *The New England Journal of Medicine*, 327(26), 1832–1835.
2. Aboyans, V., Ricco, J.-B., Bartelink, M.-L. E. L., Björck, M., Brodmann, M., Cohnert, T., ... ESC Scientific Document Group. (2018). 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal,. *European Heart Journal*, 39(9), 763–816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>
3. Akboga, M. K., Demirtas, K., Yayla, C., & Unal, S. (2017). Is Endocan an Inflammatory Marker or an Angiogenic Marker, or Both or None? *Angiology*, 69(1), 87–87. <https://doi.org/10.1177/0003319717721801>
4. Article, O. (2019). *Primary stenting for femoropopliteal peripheral arterial disease : analysis up to 24 months*. 7301.
5. Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J., Holland, L. E., Reith, C., Bhala, N., ... Sourjina, T. (2010). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*, 376(9753), 1670–1681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
6. Balkanay, O. O. (2017). Approach to peripheral arterial disease in the elderly. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology*, 96–101. <https://doi.org/10.5543/tkda.2017.08444>
7. Balta, S., Mikhailidis, D. P., Demirkol, S., Celik, T., Ozturk, C., & Iyisoy, A. (2015). Endocan and Atherosclerosis. *Angiology*, 66(5), 490–490. <https://doi.org/10.1177/0003319715568973>
8. Balta, S., Mikhailidis, D. P., Demirkol, S., Ozturk, C., Celik, T., & Iyisoy, A. (2015). Endocan: A novel inflammatory indicator in cardiovascular disease?

9. Bath, J., Smith, J. B., Kruse, R. L., & Vogel, T. R. (n.d.). Neutrophil-lymphocyte ratio predicts disease severity and outcome after lower extremity procedures. *Journal of Vascular Surgery*, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.10.094>
10. Brouwers, J. J. W. M., van Doorn, L. P., van Wissen, R. C., Putter, H., & Hamming, J. F. (2019). Using maximal systolic acceleration to diagnose and assess the severity of peripheral artery disease in a flow model study. *Journal of Vascular Surgery*, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.01.088>
11. Caradu, C., Lakhlifi, E., Colacchio, E. C., Midy, D., Bérard, X., Poirier, M., & Ducasse, E. (2019). Systematic review and updated meta-analysis of the use of drug-coated balloon angioplasty versus plain old balloon angioplasty for femoropopliteal arterial disease. *Journal of Vascular Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.01.080>
12. Cooke, J. P., & Wilson, A. M. (2010a). Biomarkers of Peripheral Arterial Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(19), 2017–2023. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.090>
13. Cooke, J. P., & Wilson, A. M. (2010b). Biomarkers of Peripheral Arterial Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(19), 2017–2023. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.090>
14. Criqui, M. H., & Aboyans, V. (2015). Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circulation Research*, 116(9), 1509–1526. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303849>
15. Disorders, R. (2017). Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 5): Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders. *Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 5): Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders*. <https://doi.org/10.1596/978-1-4648-0518-9>
16. Ebben, H. P., Jongkind, V., Wisselink, W., Hoksbergen, A. W. J., & Yeung, K. K. (2019). Catheter Directed Thrombolysis Protocols for Peripheral Arterial Occlusions: a Systematic Review. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, (xxxx). <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.11.018>
17. Edlinger, C., Lichtenauer, M., Wernly, B., Pistulli, R., Paar, V., Prodinger, C., ... Kretzschmar, D. (2018). Disease-specific characteristics of vascular cell adhesion molecule-1 levels in patients with peripheral artery disease. *Heart and Vessels*, (0123456789). <https://doi.org/10.1007/s00380-018-1315-1>
18. Efe, S. C., Demirci, K., Ozturk, S., Gurbuz, A. S., Poci, N., Kilicgedik, A., ... Kirma, C. (2018). Serum endocan levels in patients with cardiac syndrome X. *Herz*, 43(4), 359–363. <https://doi.org/10.1007/s00059-017-4580-3>
19. EL-Ashmawy, H. M., Selim, F. O., Hosny, T. A. M., & Almassry, H. N. (2019). Association of serum podocalyxin levels with peripheral arterial disease in

- patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*, (xxxx), 3–7. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.04.003>
20. Emet, S., Elitok, A., Onur, I., Kocaaga, M., Bilge, A. K., Oflaz, H., ... Mercanoglu, F. (2017). Endocan: a novel biomarker associated with well-developed coronary collateral circulation in patients with stable angina and chronic total occlusion. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 43(1), 60–67. <https://doi.org/10.1007/s11239-016-1424-6>
21. Fak, T. I. P. (2014). *T.c eskişehir osmangazi üniversitesi tip fakültesi*.
22. Fakhry, F., van de Luijngaarden, K. M., Bax, L., den Hoed, P. T., Hunink, M. G. M., Rouwet, E. V., & Spronk, S. (2012). Supervised walking therapy in patients with intermittent claudication. *Journal of Vascular Surgery*, 56(4), 1132–1142. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.04.046>
23. Fashanu, O. E., Oyenuga, A. O., Zhao, D., Tibuakuu, M., Mora, S., Otvos, J. D., ... Michos, E. D. (2019). GlycA, a Novel Inflammatory Marker and Its Association With Peripheral Arterial Disease and Carotid Plaque: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Angiology*. <https://doi.org/10.1177/0003319719845185>
24. Faxon, D. P., Fuster, V., Libby, P., Beckman, J. A., Hiatt, W. R., Thompson, R. W., ... Loscalzo, J. (2004). Atherosclerotic Vascular Disease Conference. *Circulation*, 109(21), 2617–2625. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000128520.37674.ef>
25. Fowkes, F. G. R., Aboyans, V., Fowkes, F. J. I., McDermott, M. M., Sampson, U. K. A., & Criqui, M. H. (2017). Peripheral artery disease: Epidemiology and global perspectives. *Nature Reviews Cardiology*, 14(3), 156–170. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.179>
26. Gao, W., Chen, D., Liu, G., & Ran, X. (2019). Autologous stem cell therapy for peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem Cell Research & Therapy*, 10(1), 140. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1254-5>
27. Görev, Y., Üyeleri, G., Tendra, M., Aboyans, V., Hollanda, M. B., İ, I. B., ... Almany, C. T. (2012). *ESC Periferik atardamar hastalıkları ve tedavileri için Avrupa Kardiyoloji Derneği*.
28. Gurbel, P. A., Fox, K. A. A., Tantry, U. S., Ten Cate, H., & Weitz, J. I. (2019). Combination Antiplatelet and Oral Anticoagulant Therapy in Patients With Coronary and Peripheral Artery Disease. *Circulation*, 139(18), 2170–2185. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033580>
29. He, X. W., Ke, S. F., Bao, Y. Y., Hong, W. J., Shen, Y. G., Li, C., ... Jin, X. P. (2018). Serum levels of endocan and endoglin are associated with large-artery atherosclerotic stroke. *Clinica Chimica Acta*, 478(July 2017), 157–161. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.12.040>



30. He, X. W., Ke, S. F., Bao, Y. Y., Hong, W. J., Shen, Y. G., Li, C., ... Zong, B. (2017). Evaluation of endothelial dysfunction in patients with familial Mediterranean fever: the relationship between the levels of asymmetric dimethylarginine and endocan with carotid intima-media thickness and endothelium-dependent vasodilation. *Angiology*, 68(1), 359–363. <https://doi.org/10.2183/pjab.82.17>
31. Karabay, Ö. (2012). Ischemic peripheral arterial disease: A screening survey. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 20(3), 450–457. <https://doi.org/10.5606/tgkdc.dergisi.2012.089>
32. Klein, A. J., & Ross, C. B. (2016a). Endovascular treatment of lower extremity peripheral arterial disease. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 26(6), 495–512. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2016.02.007>
33. Klein, A. J., & Ross, C. B. (2016b). Endovascular treatment of lower extremity peripheral arterial disease. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 26(6), 495–512. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2016.02.007>
34. Kose, M., Emet, S., Akpınar, T. S., Kocaaga, M., Cakmak, R., Akarsu, M., ... Tukek, T. (2015). Serum Endocan Level and the Severity of Coronary Artery Disease. *Angiology*, 66(8), 727–731. <https://doi.org/10.1177/0003319714548870>
35. Kundi, H., Gok, M., Kiziltunc, E., Topcuoglu, C., Cetin, M., Cicekcioglu, H., ... Ulusoy, F. V. (2017). The Relationship between Serum Endocan Levels with the Presence of Slow Coronary Flow: A Cross-Sectional Study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 23(5), 472–477. <https://doi.org/10.1177/1076029615618024>
36. Kürşat, B. (2016). *Periferik arter ve ven hastaliklari ulusal tedavi kılavuzu 2016*.
37. Marrocco, C. J., & Bush, H. R. L. (2010). Peripheral arterial disease. *High Risk Diabetic Foot: Treatment and Prevention*, 27(4), 1–8. <https://doi.org/10.3109/9781420083026>
38. Muir, R. L. (2009). Peripheral arterial disease: Pathophysiology, risk factors, diagnosis, treatment, and prevention. *Journal of Vascular Nursing*, 27(2), 26–30. <https://doi.org/10.1016/j.jvn.2009.03.001>
39. Novakovic, M., Jug, B., & Lenasi, H. (2017). Clinical impact of exercise in patients with peripheral arterial disease. *Vascular*, 25(4), 412–422. <https://doi.org/10.1177/1708538116678752>
40. Omarjee, L., Le Pabic, E., Custaud, M. A., Fontaine, C., Locher, C., Renault, A., ... Mahé, G. (2019). Effects of sildenafil on maximum walking time in patients with arterial claudication: The ARTERIOFIL study. *Vascular Pharmacology*, (May), 106563. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2019.05.003>
41. Ozalper, V., Kara, M., Tanoglu, A., Cetındagli, I., Ozturker, C., Hancerlı, Y., ... Yazgan, Y. (2017). Evaluation of endothelial dysfunction in patients with familial Mediterranean fever: the relationship between the levels of asymmetric

- dimethylarginine and endocan with carotid intima-media thickness and endothelium-dependent vasodilation. *Clinical Rheumatology*, 36(9), 2071–2077. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3532-2>
42. Paoletti, R. (2004). Inflammation in Atherosclerosis and Implications for Therapy. *Circulation*, 109(23\_suppl\_1), III-20-III-26. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000131514.71167.2e>
43. Pérez de Isla, L., Moñux, G., Galindo García, Á., Revuelta Suero, S., Diaz Castro, Ó., Barrios, V., ... Vázquez García, R. (2018). Comments on the 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases. *Revista Espanola de Cardiologia (English Ed.)*, 71(2), 74–78. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.11.028>
44. *Perí Ferí K Arter.* (n.d.).
45. Qiu, C. R., Fu, Q., Sui, J., Zhang, Q., Wei, P., Wu, Y., ... Zong, B. (2017). Serum Endothelial Cell-Specific Molecule 1 (Endocan) Levels in Patients with Acute Myocardial Infarction and Its Clinical Significance: A Pilot Study. *Angiology*, 68(4), 354–359. <https://doi.org/10.1177/0003319716651349>
46. Quintella Farah, B., Silva Rigoni, V. L., de Almeida Correia, M., Wolosker, N., Puech-Leao, P., Grizzo Cucato, G., & Ritti-Dias, R. M. (2019). Influence of smoking on physical function, physical activity, and cardiovascular health parameters in patients with symptomatic peripheral arterial disease: A cross-sectional study. *Journal of Vascular Nursing*, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jvn.2019.01.003>
47. Robless, P., Bedenis, R., Stansby, G., Cleanthis, M., Stewart, M., & Mikhailidis, D. P. (2014a). Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003748.pub4>
48. Robless, P., Bedenis, R., Stansby, G., Cleanthis, M., Stewart, M., & Mikhailidis, D. P. (2014b). Cilostazol for intermittent claudication. [file:///C:/Users/asus/AppData/Local/Temp/Rar\\$DRa8784.3706/Endovascular-treatment-of-lower-extremity-periph\\_2016\\_Trends-in-Cardiovascul.pdf](file:///C:/Users/asus/AppData/Local/Temp/Rar$DRa8784.3706/Endovascular-treatment-of-lower-extremity-periph_2016_Trends-in-Cardiovascul.pdf). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003748.pub4>
49. Şatiroğlu, Ö., Bostan, M., Çiçek, Y., Çetin, M., & Bozkurt, E. (2011). Periferik arter hastalığı yaygınlığıyla aterosklerotik risk faktörleri arasında ilişki. *Selçuk Üniv Tıp Derg*, 27(4), 213–218.
50. Seltzer, C. C. (1991). *Cigarette Smoking and Uncomplicated Angina*. 44(9).
51. Stocker, R., & Keaney, J. F. (2004). Role of Oxidative Modifications in Atherosclerosis. *Physiological Reviews*, 84(4), 1381–1478. <https://doi.org/10.1152/physrev.00047.2003>
52. Szmítko, P. E., Wang, C. H., Weisel, R. D., De Almeida, J. R., Anderson, T. J., & Verma, S. (2003). New Markers of Inflammation and Endothelial Cell Activation Part I. *Circulation*, 108(16), 1917–1923.

<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000089190.95415.9F>

53. T.L.M., D. B., R., V. S., P., L., & L, V. B. (2008). Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD001368. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001368.pub3>
54. Tanrıverdi, B., & Savaş Tetik, Ş. (2017). Aterosklerozun patofizyolojisi ve risk faktörleri. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(1), 1–9. <https://doi.org/10.12991/marupj.259875>
55. Tez, T. U., Dan, D., & Dem, K. (2015). *AKUT ST ELEVASYONLU MİYOKARD İNFA R KTÜSÜNDE BAŞVURU EKG ` SİNDEKİ TERMİNAL QRS DİSTORSİYONUNUN HASTANE İÇİ VE UZUN DÖNEM MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ*.
56. Tunçez, A., Altunkeser, B. B., Öztürk, B., & Ateş, M. S. (2019). *Comparative effects of atorvastatin 80 mg and rosuvastatin 40 mg on the levels of serum endocan , chemerin , and galectin-3 in patients with acute myocardial infarction*. 240–249. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2019.64249>
57. Watson, L., Ellis, B., & Leng, G. C. (2008). Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, (4), CD000990. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000990.pub3>. [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)
58. YEKELER, İ., & Ayhan KOÇAK. (2009). *KAROTİS ARTER ve PERİFERİK ARTER LEZYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE RENKLİ DOPPLER ULTRASONOGRAFİ, MANYETİK REZONANS ANJİYOĞRAFİ, ÇOK KESİTLİ BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ ve DİJİTAL SUBSTRAKSİYON ANJİYOĞRAFİ BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI*.
59. Yılmaz, M. I., Sırıopol, D., Sağlam, M., Kurt, Y. G., Unal, H. U., Eyileten, T., ... Kanbay, M. (2014). *Plasma endocan levels associate with inflammation , vascular abnormalities , cardiovascular events , and survival in chronic kidney disease*. 86(6), 1216–1223. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.227>
60. Yuan, J., Jia, P., Hua, L., Xin, Z., & Yang, J. (2019). *Vitamin D deficiency is associated with risk of developing peripheral arterial disease in type 2 diabetic patients*. 0, 1–7.
61. Zengin, H. (2013). Ateroskleroz patogenezi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29(s3), S101–S106. <https://doi.org/10.5835/jecm.omu.29.s3.002>

## 8. ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Gümüşhane` de doğdu. İlkokulu Fatih İlköğretim Okulu`nda tamamladıktan sonra; lise öğrenimini Rize Fen Lisesi` nde tamamladı. 2007 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandı. 7 yıllık tıp eğitimi sonrası 2014 yılında mezun oldu. 2014-2015 yılları arasında Araklı Bayram Halil Devlet Hastansı'nde çalıştıktan sonra 2015 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümünü kazandı. Halen bu bölümde araştırma görevlisi olarak görev yapmaktadır.

## 9.ÖZET

Periferik arter hastalığı (PAH),abdominal aort ve aortun bifurkasyon seviyesinin distalindeki arterlerde tıkanıklık ile kendini gösteren, ilerleyici aterosklerozisin eşlik ettiği bir hastalıktır. Periferik arter hastalığı, görülme sıklığı giderek artan önemli bir sağlık sorunudur

Dünyada 200 milyondan fazla insanın PAH'tan etkilendiği tahmin edilmektedir. Periferik arter hastalığı asemptomatik olabildiği gibi yürümekle artan istirahatla azalan intermittan kladikasyo olarak bilinen bacak ağrısı şeklinde semptom verir. Önceleri yürümekle ortaya çıkan bu ağrı (intermittan kladikasyo) ilerleyen dönemde istirahatte de görülür hale gelmektedir. Hastalarını bazıları ülserasyon veya gangrenle de başvurlar. Dünyada aterosklerotik kardiyovasküler morbiditeye neden olan üçüncü nedendir.

Endotel hücrelerine özgü molekül 1(Endocan), vasküler endotel hücreleri tarafından salgılananan, çözünebilen 50 kda ağırlığında bir dermatan sülfat proteoglikandır. Endocan, endotel disfonksiyonunun yeni bir biyolojik belirtecidir. Kronik böbrek hastalıklarında, renal transplant rejeksiyonlarında, hipertansiyonda ve tümör progresyonunda endocan seviyelerinin artış gösterdiği görülmüştür. Endotelyal disfonksiyon aterosklerotik hastalıkların çoğu zaman ilk bulgusudur.

Biz bu çalışmamızda; Perifer arter hastalığı olan hastalarda ve sağlıklı kişilerde serum Endocan düzeylerini ölçerek, periferik arter hastalığını non-invazif, erken bir biyokimyasal öngördürücü olarak değerini araştırmak ve literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Periferik arter hastalığının varlığına göre 110 gönüllü 2 gruba ayrıldı.110 hastanın 56 (%50,9) sinde perifer arter hastalığı olduğu görüldü. Endocan seviyesi PAH olan grupta PAH olmayan gruba göre belirgin olarak yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı(sırasıyla 218,76 pg/ml ± 166,95 pg/ml ve 170,48 pg/ml± 90,06 pg/ml, p=0.063).

Ayrıca iki grup arasında HT, DM, KAH, HL oranları benzerdi. (p=0,84). Serum kreatinin değeri PAH grubunda daha yüksekti(p=0,003). Serum HDL değeri PAH grubunda daha düşük olarak saptandı(p < 0.00). Hemogloblin değeri PAH grubunda daha düşükken(p=0.00) nötrofil sayısı PAH grubunda daha yüksek saptandı(p=0.022). Sistolik ve diyastolik kan basıncı her iki grupta benzerdi(p=0,88).

Sonuç olarak; ENDOCAN seviyesinin, PAH'ın non-invazif, erken bir biyokimyasal öngördürücü olarak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek olduğunu gördük.

Bunlara ilaveten; hasta sayısının az olmasından dolayı kesin bir neticeye varmamız mümkün görünmemekte; yine de bu önemli neticeler ışığında daha fazla hasta sayılarıyla daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Perifer arter hastalığı, Endocan,

## 10. SUMMARY

Peripheral arterial disease (PAH) is a disease accompanied by progressive atherosclerosis manifested by occlusion of the distal arteries of the abdominal aorta and aortic bifurcation level. Peripheral artery disease is an important health problem with increasing frequency

It is estimated that more than 200 million people in the world are affected by PAH. Peripheral arterial disease may be asymptomatic or as a leg pain, which is known as intermittent kladikasyon. This pain (claudication intermittens), which was seen by walking in the past, is also seen in the resting period. Some of the patients also present with ulceration or gangrene

Atherosclerotic is the third cause of cardiovascular morbidity in the world

Endothelial cell-specific molecule 1 (endocan) is a dermatan sulfate proteoglycan, soluble 50 kda, secreted by vascular endothelial cells. Endocan is a new biological marker of endothelial dysfunction. Endocan levels have been observed to increase in chronic renal diseases, renal transplant rejection, hypertension and tumor progression. Endothelial dysfunction is often the first finding of atherosclerotic diseases.

In this study; We aimed to investigate the value of peripheral arterial disease as a non-invasive, early biochemical predictor by measuring serum endocan levels in patients with peripheral artery disease and healthy individuals and to contribute to the literature.

110 volunteers were divided into 2 groups according to the presence of peripheral artery disease. Of the 110 patients, 56 (50.9%) had peripheral artery disease. Although the Endocan level was significantly higher in the PAH group than in the non-PAH group, this elevation did not reach statistical significance (respectively;  $218,76 \text{ pg/ml} \pm 166,95 \text{ pg/ml}$  and  $170,48 \text{ pg/ml} \pm 90,06 \text{ pg/ml}$   $p=0.063$ ). In addition, HT, DM, CAD, HL ratios were similar between the two groups. ( $p = 0.84$ ), Serum creatinine value was higher in PAH group. ( $P = 0.003$ ). Serum HDL levels were lower in the PAH group. ( $p < 0.00$ ) left ventricular ejection fraction ( $p = 0.142$ ), systolic and diastolic blood pressure ( $p = 0.88$ ) were similar.

As a result; We found that ENDOCAN level was high, although not statistically significant, as a non-invasive, early biochemical predictor of PAH.

In addition; we do not seem to be able to conclude because of the small number of patients; however, larger studies with more patient numbers are needed in the light of these important results.

Keywords: Peripheral artery disease, Endocan,

## BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ‘Perifer Arter Hastalığı Olan ve Olmayan Hastalarda ENDOCAN Seviyesi Karşılaştırılması’ dır.

Bu araştırmanın amacı; Perifer arter hastalığı teşhisi almış (periferik anjiyografi, BT/MR anjiyografi, USG ile dokümanite edilmiş) hastalar ile ve perifer arter hastalığı olmayan, kardiyoloji polikliniğimize gelen ve rutin tetkikleri için kanı alınan biyokimya laboratuvar arşivimizde kanları mevcut olan hastalarda ENDOCAN düzeylerini ölçmek ve perifer arter hastalığı olan ve olmayan hastalarda ENDOCAN düzeyleri karşılaştırmaktır.Çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda ek olarak yapacağınız hiçbir işlem ek iş yoktur. Çünkü perifer arter hastalığı ile başvurduğunuzda bütün hastalarımızdan almakta olduğumuz ve sizden de almak zorunda olduğumuz kanlarda testler yapılacak ek bir test, işlem ve kan tahlili alınmayacaktır.

Bu araştırmanın öngörülen süresi 1 yıl olup, araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 110 kişi olarak belirlenmiştir. Bu araştırmada sizin için herhangi bir risk ve rahatsızlık söz konusu değildir. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0332 224 41 04-224 41 07 (dahili)no’lu telefondan Dr. CananAydoğan’a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı, bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında uygulanan tedavi

şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizinle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayımlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

**Gönüllünün,**

Adı-Soyadı:

Adresi:

Telefon:

Tarih ve imza:



**Açıklamaları yapan araştırmacının,**

Adı-Soyadı: Canan Aydoğan

Görevi: Arş.Gör.Dr.

Adresi: Selçuk Üniversitesi Kardiyoloji AD.

Telefon: 0332 224 41 04-224 41 07

Tarih ve imza:

**Olur, alma işlemine basından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş**

**görevlisinin/görüşme tanığının,**

Adı-Soyadı:Aslıhan Merve TOPRAK

Görevi: Arş.Gör.Dr.

Adresi: Selçuk Üniversitesi Kardiyoloji AD.

Telefon: 0332 224 41 04-224 41 07

Tarih ve imza: