



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP DAMAR CERRAHİ ANABİLİM DALI

**ALT EKSTREMİTE DİSTAL TIP PERİFERİK ARTERYEL
TIKANIKLIĞI OLAN HASTALARDA KISA SÜRELİ
TRİMETAZİDİN DİHİDROKLORİD TEDAVİSİNİN
KLİNİK İYİLEŞME ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. H. Fatih GÜZELDAĞ

KAYSERİ – 2013



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP DAMAR CERRAHİ ANABİLİM DALI

**ALT EKSTREMİTE DİSTAL TIP PERİFERİK ARTERYEL
TIKANIKLIĞI OLAN HASTALARDA KISA SÜRELİ
TRİMETAZİDİN DİHİDROKLORİD TEDAVİSİNİN
KLİNİK İYİLEŞME ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. H. Fatih GÜZELDAĞ

Danışman
Prof. Dr. H. Cemal KAHRAMAN

KAYSERİ – 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü desteği bizlerden esirgemeyen, bilgisi ve deneyimlerini bizlere aktaran, tez çalışmamda bana yol gösteren, tez danışmanım Prof. Dr. Hüsnü Cemal Kahraman’a teşekkür ederim.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı’nda eğitimim boyunca büyük katkıları olan bildiklerimi borçlu olduğum Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Hüsnü Cemal Kahraman’a ve sayın hocalarım Prof.Dr. Yiğit Fevzi Akçalı, Prof. Dr. Naci Emiroğulları, Prof.Dr. Haluk Kutay Taşdemir’e ve eski hocamız olan Prof. Dr. Hakan Ceyran’a,

Çalışma arkadaşlarımdan yardımları için ve her şeyden önce dostlukları için,

Uzmanlık sınavı ve eğitimi süresince yeterince zaman ayıramadığım, hayatımda vazgeçilmez bir yere sahip olan ve her zaman desteklerini hissettiğim eşime ve oğluma,

Son olarak kıymetli babam ve anneme bana destek oldukları için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ÇEVREL ATARDAMAR HASTALIĞI	3
2.1.1. Etiyoloji.....	5
2.1.1.1. Aterosklerozis Obliterans (ASO)	5
2.2. ATEROSKLEROZ.....	7
2.2.1. Ateroskleroz Epidemiyolojisi	7
2.2.2. Ateroskleroz Patogenezi	7
2.2.3. Aterosklerozun Histopatolojisi	8
2.3. KLİNİK	10
2.4. TANI	12
2.4.1. İnvaziv Olmayan Tanı Yöntemleri	13
2.4.2. İnvaziv Tanı Yöntemleri	17
2.5. TEDAVİ	18
2.5.1. Risk Faktörlerinin Azaltılması.....	19
2.5.2. Egzersiz Tedavisi	20
2.5.3. Çevrel Atardamar Hastalıklarında Revaskülarizasyon	20
2.5.3.1. Endovasküler Cerrahi.....	21

2.5.3.2. Cerrahi Tedavi.....	22
2.5.4. İlaç Tedavisi.....	23
2.5.4.1. Antikoagulan Tedavi.....	23
2.5.4.2. Antiagregan Tedavi.....	24
2.5.4.3. Vazodilatör Tedavi.....	26
2.6. TRİMETAZİDİN DİHİDROKLORİD (TMZD)	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	49
KAYNAKLAR	51

KISALTMALAR

ABI	: Ayak Bileği-Kol Basıncı Oranı
ADP	: Adenozin difosfat
AHA	: Amerikan Kalp Cemiyeti (American Heart Association)
ASA	: Asetil salisilik asit
ASO	: Aterosklerozis obliterans
AT III	: Antitrombin III
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DM	: Diabetes Mellitus
DSA	: Dijital Subtraksiyon Anjiyografi
FDA	: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MI	: Myokard İnfarktüsü
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PAH	: Çevrel (Periferik) Atardamar (Arter) Hastalığı
PDE	: Fosfodiesteraz
PGE1	: Prostoglandin E1
PGI2	: Prostagiklin
PTFE	: Politetrafluroetilen

sAMP	: Siklik Adenozin monofosfat
SVH	: Serebrovasküler hastalık
TAO	: Tromboanjitis Obliterans
TASC	: Trans Atlantic İnter-Society Consensus (Atlantik ötesi cemiyetler arası fikir birliği)
TMZD	: Trimetazidin dihidroklorid
TXA2	: Tromboksan A2
USG	: Ultrasonografi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Alt ekstremite tıkalıcı lezyonların tutulum oranları.....	5
Tablo 2. Fontaine evreleme sistemi	10
Tablo 3. Rutherford evreleme sistemi.....	11
Tablo 4. Trimetazidin dihidroklorid (TMZD)'in farmakolojik etkileri	31
Tablo 5. Hastaların çalışma öncesi demografik özellikleri.....	37
Tablo 6. Hastaların bulgularının karşılaştırılması.....	40
Tablo 7. Vasküler lezyonun tutulum yerine göre tedavinin yanıt durumu	41
Tablo 8. Vasküler lezyonun fontain evresine göre tedavinin yanıt durumu	42
Tablo 9. Trimetazidin dihidroklorid tedavisiyle ABI ve ck, ck-mm değişimi.....	43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Vasküler hastalığın gelişme aşamaları.....	8
Şekil 2. Trimetazidin dihidroklorid tedavisiyle max.yürüme mesafelerindeki değişim.....	42
Şekil 3. Trimetazidin dihidroklorid tedavisiyle ağrısız.yürüme mesafesi arasındaki değişim.....	42

ÖZET

Damar hastalıkları arasında alt ekstremitenin kronik tıkaçıcı arter hastalıkları mortalite ve morbidite açısından büyük önem taşımaktadır. Belirtisiz tıkaçıcı arter hastalıklarına sık rastlanılmasına rağmen bu hastaların %7-15'inde hastalık belirtili hale gelip kladikasyo gelişebilir. Kladikasyodan ekstremitte kaybı riski oldukça düşük (%1-2) olmasına karşın, yıllık ölüm riski %5-10 oranındadır. Periferik arter hastalarında tedavide her hastaya göre değerlendirme yapıp konservatif tedavi, girişimsel radyoloji (endovasküler teknikler) veya cerrahi tekniklerle revaskülarizasyon tek başına ya da birlikte uygulanır. Şiddetli iskemisi olan olguların yaklaşık %39'unda revaskülarizasyon uygulanamamaktadır. Bu hastalarda amputasyon cerrahisine gereksinim daha fazla olmaktadır ve ancak %25 hastada ekstremitte kurtulabilmektedir. Bu nedenle periferik arter hastalarında ilaç tedavisi büyük önem arz etmektedir.

Son yıllarda yeni bir tedavi alternatifi olarak gündeme gelen trimetazidin dihidroklorid tedavisinin, egzersize bağlı ağrıların azaltılmasında ve yürüme mesafesinin artırılmasında olumlu etki gösterdiği bildirilmektedir.

Bu çalışmamızda kliniğimize alt ekstremitelerde kladikasyo ağrısı nedeniyle başvuran ve cerrahi veya endovasküler girişim yapılmamış 25'i (%83,3) erkek, 5'i (%16,7) 30 kadın hasta kullanılmıştır. Tüm hastalara 30 gün boyunca günde 1x2 tablet olarak trimetazidin dihidrokloridin 35 mg'lık geciktirilmiş salınım tabletleri oral olarak verildi. Hastaların ABI değerleri, yürüme mesafeleri, ck-ckmm değerleri tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirildi. Çalışmanın bir sonucu olarak hastaların yürüme mesafelerinde tedavi öncesine göre artış saptanmış, diğer değerlerde ise önemli bir değişiklik saptanmamıştır.

Kısa süreli trimetazidin dihidroklorid tedavisi hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir.

Sonuç olarak; Kısa süreli trimetazidin dihidroklorid tedavisiyle periferik arter hastalarında güvenli bir şekilde iyileşme sağlanmaktadır.

Anahtar kelimeler: trimetazidin dihidroklorid, periferik arter hastalığı

ABSTRACT

Chronic occlusive arterial diseases of the lower limb carry a special importance among vascular diseases with respect to mortality and morbidity. Asymptomatic occlusive arterial diseases can be met frequently, but 7-15% of patients may become symptomatic and develop claudication. Loss of extremity rates may be very low in claudicants, but annual mortality rates of these patients are between 5-10%. In peripheral arterial diseases, patients are evaluated individually for treatment of the disease and conservative management, interventional radiology (endovascular techniques) or revascularization with surgical techniques are applied independently or with combinations. In 39% of the cases with severe ischemia revascularization modalities can not be applied. In these patients surgery for the amputation of the limb required more frequently and salvation of the extremity can be possible in only 25% of the cases. Therefore medical treatment of the peripheral arterial diseases is of extreme importance.

As an emerging medical treatment alternative in recent years, trimetazidin dihidroklorid reported to be effective in the recovery of trophic lesions, elimination of exercises pain and reduction of general mortality.

Here In this study, who were admitted to our clinic with pain in the lower extremities claudication, 25 (83.3%) male and 5 (16.7%) female, a total of 30 patients who didn't have a history of undergoing previous surgical or endovascular treatment were included to all patients, Trimetazidin dihydrochloride 35 mg delayed-release tablets per twice a day for 30 days were given orally. Ankel-brachial indexis, walk distances, ck and ck-mm values were evaluated before and after treatment. As a result of the study, compared with those before treatment showed an increase in the walking distance but in the other values there is not an significant change detected.

Short term trimetazidin dihidroklorid treatment were well tolerated by the patients.

As a conclusion; Recovery can safely be achieved with short-term trimetazidin dihidroklorid treatment in peripheral arterial disease patients.

Key words: trimetazidin dihidroklorid, Peripheric arterial disease

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çevrel (Periferik) Atardamar (Arter) Hastalığı (PAH), ateroskleroza bağlı olarak bir veya daha fazla periferik arterin kısmi ya da tam tıkanıklığı olarak tanımlanır. Tıkaçıcı atardamar hastalıkları profilaksi ve tedavi gerektiren, iyi tedavi edilmemiş olgularda değişik seviyelerde alt ekstremitte amputasyonuna kadar giden, mortalite ve morbidite açısından büyük önem taşıyan ciddi bir sağlık problemidir. Periferik atardamar hastalıklarının prevalansı hastalığın belirtilerine göre farklılık gösterebilmektedir ve yaşla yakından ilgilidir. Belirtisi olmayan bir çok hastada kladikasyo intermitan (kesikli topallama) ile kendini gösterir. Alt ekstremitelerin kronik atardamar tıkanıklıklarının ileri evreleri olan istirahatte ağrı ve gangrenleri içeren kritik iskemi tablosuna 1:2500 oranında rastlanmaktadır (1).

Periferik arter hastalığında klasik semptom intermittant kladikasyo olsa da ileri evre hastalarda en sık görülen semptom istirahat ağrısıdır. Ciddi istirahat ağrısı olması (Fontaine evre III) ve bölgesel doku nekrozu ile ülserlerin varlığı (Fontaine evre IV) ekstremitte hayatının tehlikede olduğunu işaret eder (2).

Distal periferik ateroskleroz sonucunda bypass cerrahisi uygulanamayan hasta grubunda ekstremitte amputasyonu son tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmakta ve hem hasta hem de cerrah tarafından kabul edilmesi son derece güç olan bir morbidite sonucu ile karşı karşıya kalınmaktadır. Bu nedenle bu hasta gruplarında tedavi alternatifleri sürekli gündemde olmuştur. Periferik arter hastalarında risk faktörlerinin düzeltilmesi (tütün kullanımının bırakılması, hiperlipidemi ve diabetin kontrolü gibi) hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılmasında yardımcı olmaktadır. İlaç tedavisi olarak antiagreganlar,

antikoagulanlar, eritrositlerde fleksibilitiyi arttıran pentoksifilin rutin olarak kullanılan tedavi yöntemleridir. Rutin tedavilere ek olarak hiperbarik oksijen tedavileri ve kök hücre kullanımları gündemdedir (3,4).

Son yıllarda yeni bir tedavi olarak gündeme gelen trimetazidin dihidroklorid direkt hemodinamik etkisi olmayan bir antiiskemik ajandır, iskemik veya hipoksik ortamda oluşan hücresel değişiklikleri önler. (5). Çalışma mekanizması mitokondrial 3 ketoaçil-koa-tiyolaz enzimi inhibisyonu üzerindendir, ATP üretiminde glukoz kullanılması için yağ asitlerinden B oksidasyonla ATP üretiminde metabolik sapma sağlar ve glukoz oksidasyonunu artırır (6). İskemi durumunda ATP üretimi için glukoz parçalanması daha az oksijen kullanıldığı için çok tercih edilendir, yağ asitlerinden ATP üretimi sırasında daha fazla oksijen tüketilmektedir ve H iyonu birikimi ve hücre içi Ca iyonu artışına neden olmaktadır (7). Son yapılan çalışmalarda TMZ siklooksigenaz enzimini bloke ederek araşidonik asit üzerinden tromboksan - A2 sentezini inhibe ettiği, trombosit adhezyon ve agregasyonunu önlediği bildirilmektedir (8).

Literatürde trimetazidin dihidroklorid tedavisinin, kladikasyo ağrısının azaltılmasında, yürüme mesafesinin artırılmasında olumlu etki gösterdiği bildirilmektedir (9).

Baş dönmesi, baş ağrısı, karın ağrısı, diyare, hazımsızlık, bulantı, kusma, ciltte döküntü, kaşıntı, yorgunluk en sık görülen yan etkilerdir. Bu yan etkilerden dolayı hastalarda ilaç bırakılması olmamıştır. Biz de kliniğimizde çalışmamıza revaskülarizasyon yapılmamış periferik arter hastalarını aldık. 30 gün boyunca oral tablet olarak trimetazidin dihidroklorid tedavisini uyguladık ve tedavinin klinik sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÇEVREL ATARDAMAR HASTALIĞI

Çevrel (Periferik) Atardamar (Arter) Hastalığı (PAH), damar içi sertleşmesine bağlı olarak bir veya daha fazla çevrel atardamarın kısmi ya da tam tıkanıklığı olarak tanımlanır. Atardamar yaşının insan yaşı ile ilişkisi, yaşlanmanın atardamar hastalıkları ile sıkı bağlantısı ve ölümlerin önemli bir çoğunluğunun damar sistemine ait hastalıklardan kaynaklanması nedeniyle tıp dünyası günümüzde daha sık olarak damar hastalıkları üzerinde çalışmaktadır. Damar hastalıkları arasında da alt ekstremitenin kronik tıkaçıcı atardamar hastalıkları mortalite ve morbidite açısından büyük önem taşımaktadır. Yaşlı nüfusun giderek artışı, beraberinde çevrel atardamar hastalıklarında da artışı getirmektedir. Özellikle II. Dünya savaşı'ndan sonra, çevrel atardamar hastalığı nedeniyle tedavi gerektiren hastaların sayısında logaritmik artış kaydedilmiştir.

Yeni girişimsel olmayan tekniklerle, belirti olmayan birçok kişinin PAH olduğu tespit edilebilmekle beraber, yürümekle ortaya çıkan ve dinlenmekle geçen baldır ağrısı, kladikasyo intermitan ile kendini gösterir (10). Çevrel atardamar hastalıklarının yaygınlığı hastalığın belirtilerine göre farklılık gösterebilmektedir ve yaşla yakından ilgilidir. Genel olarak alt ekstremitelerin belirtisiz kronik atardamar tıkanıklıklarına 50 yaş öncesinde %5 oranında rastlanırken, 55 yaş üzerinde %15 oranında görülmektedir. Kladikasyoya ise 55 yaş üzerinde %5 oranında rastlanılmaktadır. Yaş arttıkça kladikasyo şikayetinin sıklığı da artmakta olup, 65 yaş civarında %10, 80 yaş ve üzeridekilerde %25 görülür. Alt ekstremitelerin kronik atardamar tıkanıklıklarının ileri

evreleri olan istirahatta ağrı ve gangrenleri içeren kritik iskemi tablosuna 1: 2500 oranında rastlanmaktadır (1,11,12).

Alt ekstremitelerin tıkalı atardamar hastalıklarının doğal seyri tahmin edildiğinden iyidir. Belirtisiz tıkalı atardamar hastalıklarına sık rastlanılmasına rağmen bu hastalarda 5 yıllık ölüm riski % 4'tür ve bu hastaların ancak % 7-15'inde hastalık belirtili hale gelip kladikasyo gelişebilir. Bu yüzden belirtisiz bir hastada anjiyografik olarak tıkalı bir lezyon gösterilmesi kötü seyri gösteren bir faktör değildir (13). Kladikasyosu olan hastaların ancak % 20-30'unda alt ekstremitte tıkalı atardamar hastalığında ilerleme görülür, % 5 hastada cerrahi girişim gerekir ve % 1-2 oranında ekstremitte kaybı ile sonuçlanır (14). Ancak kladikasyolu hastalarda yaşam beklentisi benzer yaş gruplarına göre daha düşüktür ve 5, 10 ve 15 yıllık ölüm oranları sırasıyla %30, %50 ve %70 oranındadır (15). Kritik iskemi tablosu hem ekstremitte hem de sistemik olarak kötüleşme işaretidir ve bu hastalarda ekstremitte kaybı riski % 25'in üzerindedir ve daha da önemlisi 5 yıllık ölüm oranları %50'nin üzerindedir (16). Kritik iskemili hastalardaki ölümlerin %60'ından kardiyovasküler olaylar, %12'sinden serebrovasküler hastalıklar, %10'undan ise diğer damarsal olaylar sorumludur (1,15).

İntermitan kladikasyo, egzersizle ortaya çıkan ve dinlenmekle geçen alt ekstremitte ağrılarıdır. Bu yakınma kronik arteriyel yetersizliğin önemli bir belirtisidir. İntermitan kladikasyo belirli bir mesafede yürümekle ortaya çıkar, kramp tarzındadır, dinlenmekle 2-5 dakikada geçer ve tıkanıklığın yerine göre ağrının yeri değişir(Tablo-1). Aortoiliak tutulum "Leriche sendromu" olarak ifade edilmektedir. Burada kladikasyo ya da ekstremitte iskemik değişikliklere ek olarak, internal iliak dolaşımının da etkilenmesi sonucunda cinsel güçsüzlük tabloya eşlik eder. Zamanla yürüme mesafesi kısalmaya başlar ve istirahat ağrısı başlar. Son dönemde iskemik ülser ve gangren ortaya çıkabilir. Aterosklerotik lezyonlar için en önde gelen bölgeler, atardamarların ayrılma bölgeleri ve uyluğun alt 1/3'ünde bulunan Hunter kanalıdır.

Tablo 1. Alt ekstremitte tıkalıcı lezyonların tutulum oranları

Tıkalıcı semptom	%	Lokalizasyon
Aortoiliak	% 24-30	Kalça
İliofemoral	% 4	Kalça, uyluk
Femoropopliteal	% 50	Uyluk
Popliteal	% 5	Diz çevresi
Krural arterler	% 17	Baldır

2.1.1. Etyoloji

İntermitan kladikasyonun en sık nedeni aterosklerozdur. Ancak Buerger hastalığı, fibromuskuler displazi, akut atardamar tıkanıklıklarının bir bölümü, aralarında Takayasu arteriti ve Dev hücreli arterit'in de olduğu çeşitli arteritler, bağ (konnektif) doku hastalıkları, iliak arterlerin bir gelişim anomalisi olan persistan siyatik arter, popliteal arterin kistik hastalığı ve popliteal arterin bir lokalizasyon anomalisi olan popliteal tuzak sendromu intermitan klodikasyo nedeni olabilir. Ancak hastaların büyük kısmında neden Aterosklerozis obliteranstır (ASO).(1,17)

2.1.1.1. Aterosklerozis Obliterans (ASO)

Gelişmiş toplumlarda yaştan bağımsız olarak alt ekstremitte tıkalıcı atardamar hastalıklarının en sık nedeni ASO'dur. ASO öncelikle geniş ve orta çaplı atardamarları tutan dejeneratif bir hastalıktır. Damarın en içteki katmanı olan intimanın altında fibröz matriks, lipid ve doku artıklarının toplanması ile oluşur. Bu şekilde damar lümeninde darlıklar veya tıkanıklıklar ile seyrederek doku beslenmesinin bozulmasına neden olur (18). Çoğu kez darlık damar çapının % 50'sini tıkalıncaya kadar hemodinamik etkiye yol açmaz. Oluşan hemodinamik değişiklikler yani distalde perfüzyon basıncında düşme Poiseuille yasası ile açıklanır. Ana hatları ile; darlığın çapı, dar olan segmentin uzunluğu ve ardışık darlık sayısı perfüzyon basıncında oluşan düşmeye etkiyen başlıca faktörlerdir.

Dar olan segmentten kan geçerken bu bölümde akım hızlanır ve darlık geçildiğinde ise türbülans ve akım hızında belirgin bir düşüş olur. Zamanla darlık daha da ilerleyince belirli bir darlık düzeyinde damar tromboze olarak tıkanır. Bu durumda olayın süresine bağlı olarak hastanın şikayetleri bir anda kötüleşebilir (19). Damarın iki ucundaki basınç farkı kollateral akımın gelişimini sağlayarak, distaldeki azalan kan akımını karşılamaya çalışır. Bu sayede damar tam olarak tıkanrsa bile distalin perfüzyonu kollateraller aracılığı ile devam eder. Ancak bu olay belirli bir süre gerektirdiği için akut tıkanıklıklarda koruyucu etki göstermeyebilir.

Ateroskleroz gelişiminde birçok faktör rol alır. Endotel fonksiyon bozukluğu bu çok sebepli olaylar zincirinin ilk halkası olarak düşünülmektedir

Risk faktörleri:

- Genetik (beyaz ırk dışı ırklar)
- Yaş
- Tütün Kullanımı
- Hiperlipidemi
- Hipertansiyon
- Diyabetes Mellitus
- Hiperhomosisteinemi
- Erkek cinsiyet
- Obezite
- Hiperkoagulasyon

Diyabet hala güçlü bir risk faktörüdür ve de gangren ve amputasyonla ilişkili bulunmuştur (20). Tütün Kullanımı, PAH'ında koroner atardamar hastalığına göre daha fazla ilişkiliyken, kolesterol yüksekliliği daha az önemlidir. Tütün içmeye devam

edilmesi, kladikasyonun ilerlemesinde ve alt ekstremite iskemisinin artmasında en önemli risk faktörüdür (21). Bu risk faktörlerinin sayısı arttıkça PAH riski de artar.

Örneğin; Tütün 2,3 kat arttırır.

Tütün+DM 3,3 kat arttırır.

Tütün+DM+HT 6,3 kat arttırır (22).

2.2. ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz; koroner atardamarlar, aort, iliofemoral atardamarlar, karotis ve daha düşük sıklıkla kafa içindeki atardamarları içeren büyük ve orta çaplı atardamarların fokal intimal hastalığıdır (23,24). Atardamar intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoproteinlerin birikmesine karşı karmaşık bir inflamatuvar ve fibroproliferatif yanıtın meydana gelir (23).

2.2.1. Ateroskleroz Epidemiyolojisi

Uzun yıllardır aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilenmenin erken çocukluk döneminde aortada görüldüğü bilinmektedir. Ancak bugün aterosklerozun fetal gelişme döneminde, özellikle hiperkolesterolemisi olan annelerin fetüslerinde başladığı biliniyor. Bu nedenle, bu hastalığın tehlikeli sonuçlarının önüne geçmek için yaşam boyu çaba harcanması gerekmektedir (25).

Etiyolojik, patofizyolojik, klinik ve epidemiyolojik açılardan karmaşık olmasına rağmen ateroskleroz önlenabilir bir hastalıktır. Temel klinik çalışmalar aterosklerotik klinik olayların insidansının çok fazla varyasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır. Aterosklerotik hastalıkların insidansı nispeten kısa süreler içerisinde hem olumlu hem de olumsuz yönde radikal olarak değişebilmektedir. Bu değişiklikler sadece genetik faktörlerle açıklanamayacak kadar hızlı ve sıktır. Bu da akla çevresel ya da davranışsal değişikliklerin etkilerini getirmektedir.

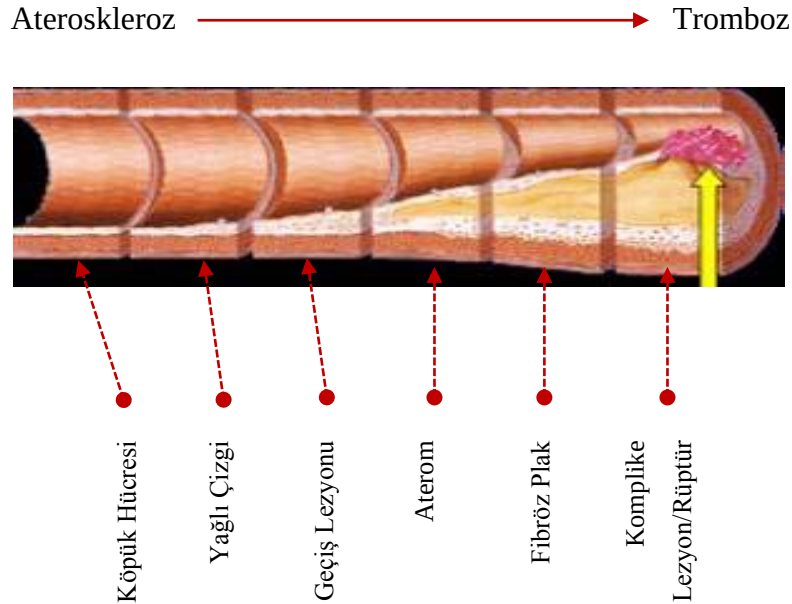
2.2.2. Ateroskleroz Patogenezi

Tüm dünyada salgın haline gelen kardiyovasküler hastalıkların en sık nedeni aterogenez ve buna eklenen trombozudur. Ateroskleroza genetik yatkınlık olmasına karşılık

aterosklerozla ilişkili hiperlipidemi, hipertansiyon (HT), tütün ve diyabetes mellitus (DM) çoğunlukla sonradan edinilir, yani aterosklerozun genellikle hayatın ilerleyen dönemlerinde açığa çıkan klinik sonuçları önlenabilir (23,26).

Ateroskleroz atardamar intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı gelişen karmaşık bir inflamatuvar-fibroproliferatif yanıttır (23). Aortadan epikardiyal koroner atardamarlara dek değişen büyüklükte sistemik atardamarları etkileyebilir. İleri evrelerde çeşitli lezyonlar bir arada görülebilirse de intimal plaklar karakteristik lezyonudur. Plaklar daha çok lümen yüzeyi ile düşük dansiteli lipoprotein (LDL) gibi kandaki partiküller arasında etkileşim süresinin artmış olduğu dallanma bölgelerine yakın kısımda yerleşir. Bu durum, lipoproteinlerin transendotelyal difüzyonunda artışla ve hiperlipidemi varlığında subendotelyal matrikste lipid birikiminde artışla ilişkilidir. Homosisteinin yüksek düzeyleri de endotel tabakasında hasara yol açarak vasküler geçirgenliği artırır.

2.2.3. Aterosklerozun Histopatolojisi



Şekil 1. Vasküler hastalığın gelişme aşamaları

Amerikan Kalp Cemiyeti (American Heart Association-AHA), plak tiplerini gelişimine göre şöyle sınıflamayı önermektedir;

Tip I, minör lipid birikimi ve monositlerin endotel yüzeyine yapışıp atardamar lümeninden intimaya geçmeleriyle oluşan seyrek makrofaj köpük hücrelerinden oluşur.

Tip II, çoğunluğu monosit kökenli olan lipid yüklü köpük hücrelerinin, sağlam endotel altında bölgesel kümelenmesiyle oluşan yağlı çizgilerdir.

Tip III, ek olarak az miktarda hücre dışı lipid kümeleri içerir. Tip I-III lezyonlar daha sonraki lezyonların öncüleri olmasına karşılık klinik belirtiyeye yol açmazlar.

Tip IV, hücre dışı lipid kümeleri bir araya gelerek bir lipid çekirdek oluşturur. Bu lipid çekirdek iltihabi hücreler tarafından çevrelenmiş ve ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştır

Tip V, yoğun bağ doku depolanması vardır ve lipid çekirdeği çevreleyen fibröz bir kapsül oluşur. Çekirdeği lümeninden ayıran kapsül kısmı plak başlığıdır. Bu lezyonlar çoğunlukla çok büyüktür ve bu nedenle atardamar duvarında yeniden yapılanma (remodeling) ile dengeleme sağlanamadığından lümen daralır (23,26).

Tip VI, çoğunlukla tip V plaklarda gelişen trombozun veya kanamanın komplike ettiği plaklardır. Bu lezyonun gelişmesinin nedeni plak yırtılmasıdır ve subendotelyal fibröz dokuda çatlaklar, erozyonlar ve ülserasyonlar sık olarak gözlenir. Akut miyokard infarktüsü ve kararsız angina gibi klinik olaylar bir kaç istisna dışında tip VI lezyona bağlıdır.

Tip VII, yoğun kalsifikasyon vardır.

Tip VIII, tümüyle kollajen ve düz kas hücrelerinden oluşur. Bu lezyonlar tip V ve VI lezyonlara göre daha stabildir. Bu nedenle tip V ve VI lezyonlar tip VIII lezyona dönüştürülebilirse klinik açıdan büyük bir kazanç elde edilmiş olur. Son zamanlarda statinlerin bu şekilde plak stabilizasyonu sağladığını gösteren çalışmalar vardır (26).

İleri tip IV ve tip V plakların varlığı klinik belirtilere yol açar. Tütün, hiperlipidemi, HT ve DM gibi faktörler belirtiyeye yol açabilecek plakların sayısını artırır (23). Tip V plakların hepsinde ortak olarak fibromusküler bir başlık bulunur. Bu başlık göreceli

olarak kalın ve tek şekilde olabilir veya araya giren ince alanlarla kalınlık değişebilir. Lipid çekirdek plak hacminin %10–70’ini oluşturabilir.

İnflamatuvar aktivitenin derecesi de plak heterojenitesinin önemli bir parçasıdır (23).

2.3. KLİNİK

ASO klinikte belirtisiz hastadan kritik bacak iskemisine kadar değişik şekillerde karşımıza çıkar. Hastalığın ilerleme süresi; kollateral damar varlığı ve yayılımı, birlikte bulunan hastalıklar ve hastanın aktivitesi ile ilişkilidir. Kronik çevrel atardamar hastalıklarının evrelendirilmesinde Rutherford ve Fontaine evreleme sistemleri kullanılmaktadır (15). (Tablo 3 ve 4)

Tablo 2. Fontaine evreleme sistemi

Evre	Klinik
I	Asemptomatik
II	İntermitan kladikasyo
IIa	Hafif kladikasyo (yürüme mesafesi > 200 m)
IIb	Orta-ciddi kladikasyo (yürüme mesafesi < 200 m)
III	İstirahat ağrısı
IV	Ülserasyon veya gangren

Tablo 3. Rutherford evreleme sistemi

Evre	Kategori	Klinik	Nesnel Ölçütler
0	0	Aseptomatik	Normal egzersiz testi
I	1	Hafif kladikasyo	Egzersiz testini tamamlar peAB>50 mmHg, fakat kol basıncından 25 mmHg daha küçük
I	2	Orta kladikasyo	Kategori 1 ile 3 arası
I	3	Ciddi kladikasyo	Egzersiz testini tamamlayamaz peAB< 50 mmHg
II	4	İskemik istirahat ağrısı	İstirahat AB< 60 mmHg
III	5	Minör doku kaybı: Diffüz pedal iskemili fokal gangren	İstirahat AB< 40 mmHg, TP< 40 mmHg
IV	6	Major doku kaybı: Transmetatarsal düzeyin üzerine uzanan doku kaybı	Kategori 5'teki gibi

Egzersiz testi: %10'luk bir yokuş üzerinde 3,5 km/saatte 5 dakika, pe: egzersiz sonrası, AB: ayak bileği basıncı, TP: ayak parmağı basıncı

Fontaine evreleme sistemi klinik açıdan basit ancak, dökümantasyon ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi yönünden yetersizdir. Bu sisteme göre hastalık 4 dönemde incelenir (27).

1) Aseptomatik evre: Tıkayıcı atardamar hastalarının büyük bir çoğunluğu aseptomatiktir. Hastalar ilgili ekstremitede üşüme, soğukluk, solukluk, çabuk yorulma ve karıncalanmadan şikayet edebilirler. Atardamarlarda çoğu zaman nabız alınabilir fakat uzun süreli egzersiz sonrası zayıflar.

2) Kladikasyo İntermitan evresi: Lezyon ilerleyip tıkanıklık belirli bir değeri aşınca öncelikle kan akımı ihtiyacının arttığı durumlarda (egzersiz, yürüme, koşma) hemodinamik etki belirgin hale gelir ve kişide ihtiyaca yetersiz cevaba bağlı olarak büyük kas gruplarında geçici iskemik belirtiler ortaya çıkar. Bu tablo genellikle “kladikasyo intermitan” şeklinde ifade edilir ve damar hastalıklarının en erken ve karakteristik belirtisidir. Kladikasyoda çoğu kez belirli bir mesafe yürüyüşle kramp tarzında ağrı gelir ve 2-5 dk dinlenmekle geçer. Egzersizin dozu arttıkça ağrı daha kısa mesafelerde gelir. Ağrının tipik özelliği, sabit bir egzersiz temposunda genelde hep aynı mesafede gelmesidir. Uzun mesafeli kladikasyo genellikle 200 metreden sonra, kısa mesafeli ise 100 metre altında yürüyüşle ortaya çıkar. Ağrının yeri lezyonun yeri ile genelde uyumludur.

3) İstirahat ağrısı evresi: Tıkayıcı atardamar hastalığı daha da ilerlediğinde artık istirahatta bile ekstremitenin bazal perfüzyon ihtiyacı sağlanamaz ve hastalar istirahatta ağrıdan yakınmaya başlar. Bu durum birden gelişebileceği gibi kladikasyosu olan hastanın geceleri bacağına ağrı gelmesi şeklinde de başlayabilir. Çoğu kez distalde olan ağrı bacak yukarıya kaldırıldığında ya da uzun süre düz yattığında ortaya çıkar.

Hastalar bu nedenle bilmeden yerçekimi etkisinden yararlanmak için yürümek ya da bacaklarını yataktan sarkıtmak eğilimindedir. Gecelerini bir koltukta oturarak veya ayaklarını yataktan sarkıtarak geçirebilirler. Bu yüzden kronik istirahat ağrısı olan hastalarda ayakta ödem olabilir ve bu durum ayırıcı tanıda hatalara yol açabilir (1,13,27).

4) Ülserasyon ve gangren evresi: Kronik hipoksiye bağlı olarak ekstremitelerin parmak aralarında tırnak yatağında atrofik yaralar, nekroz ve gangrenler görülür. Ayak ileri derecede soğuktur. Çevresel sınırlı gangrenler görülebilir. Daha sonra nekrotik kısım düşerek yara açılır. Nadiren de bacakta küçük bir alanda gangren ve sonrasında ülser gelişir (27).

2.4. TANI

Tanı çoğu kez hikaye ve fizik muayene ile konabilir. Dikkatli bir fizik muayene büyük oranda yol göstericidir. Hikayede, damar hastalıklarının %90'ında hastayı hekime getiren en önemli sebep ağrıdır. Fizik muayenede; inspeksiyonda ekstremitede renk

değişimi (solukluk, kızarıklık, siyanoz), trofik bozukluklar (ciltte incelme, kıllarda dökülme, tırnak bozuklukları, kas incilmesi) ve ödem varlığı incelenir. Palpasyonda tüm çevrel nabız noktaları mutlaka palpe edilmeli ve nabız varlığı-şiddeti, trill varlığı, pulsatil kitle açısından araştırılmalıdır. Ekstremit ısının kontrolü, kapiller ve venöz dönüş zamanlarının araştırılması da palpasyonun önemli aşamalarıdır. Oskültasyonda damarlar seyirleri boyunca üfürüm açısından incelenmelidir.

Laboratuvar tetkiklerinden serum lipid profili, HbA1c düzeyi ve koagülasyon profili mutlaka bakılmalıdır.

Düzgün yapılan bir fizik muayene ile kronik tıkalı atardamar hastalığı teşhis edilir, ancak hastalığın lokalizasyonu, yaygınlığı ve şiddeti hakkında bilgi edinmek için yardımcı tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır.

2.4.1. İnvaziv Olmayan Tanı Yöntemleri

a) *Ayak Bileği Basıncı*: Ayak bileği seviyesinde sistolik basınç ölçümü hem tanıda hem de takipte faydalıdır. Her iki alt ekstremit arasında 15 mmHg'dan fazla basınç farkı bulunması düşük basınçlı tarafta anlamlı arteryel daralma olduğunu gösterir.

b) *Ayak Bileği-Kol Basıncı Oranı (ABI)*: Hasta sırtüstü yatar pozisyonda bakılır. Tansiyon aletinin manşonu ayak bileğinin hemen üzerine sarılarak şişirilir. Manşon indirilirken bir el doppler probu vasıtasıyla tibialis posterior ve anteriorda akımın başlama anı saptanır. Eş zamanlı olarak koldan kan basıncı ölçülür ve ayak bileği basıncı kol basıncına oranlanır. Normalde ayak bileği basıncı kol basıncına eşit veya kol basıncından bir miktar daha yüksektir. “ABI = Ayak bileği basıncı / brakiyal basınç” formülüyle hesaplanır. Elde edilen sonuç 1-1,3 arasında olmalıdır. Arteryel dolaşım yetmezliğinde indeksin 1'in altında olması beklenir. Tipik kladikasyon olan hastalarda ABI 0,41-0,90 arasındadır. Kritik bacak iskemisinde bu değer 0,4'ün altındadır (1,13). 0,20'nin altındaki değerler doku kaybını gösterir. 0,9'un altındaki ABI değerleri anjiyografik olarak konmuş PAH tanısı için %99 duyarlı ve %99 spesifiktir.

Herhangi bir izole ölçümde >0,15'lik bir değişim veya klinik bulgularla birlikte >0,10'luk bir değişiklik varsa anlamlı kabul edilir (28)

Azalmış bir ABI değeri;

- PAH tanısını doğrular
- Belirtisiz hastalarda PAH tanısı koydurur
- Bacak semptomlarının ayırıcı tanısında damarsal bir nedeni ayırt etmek için kullanılır
- Uzun dönem seyir hakkında bilgi verir. $ABI < 0,90$ olduğu durumlar, kardiyovasküler nedenli ölüm oranında 3-6 kat artışla ilişkilidir.
- Koroner ve serebral atardamar hastalığı ile oldukça yakından ilişkilidir.

ABI diyabetli, böbrek yetmezliği veya damarda kalsifikasyona neden olan hastalığı olanlarda damar duvarı ileri derecede kalsifiye olduğu için sertleşmeden dolayı (medyal kalsinozis) damar komprese edilemez ve yalancı yüksek indeks değerleri çıkabilir. Bu hastalarda tipik olarak $ABI > 1.40$ ve bazılarında manşon 300 mmHg üzerinde şişirildiğinde bile doppler sinyali kaybolmayabilir (29). Bu gibi durumlarda invaziv olmayan ek tanısal testlere ihtiyaç vardır.

c) *Segmenter Basınç Ölçümleri*: Bacakta değişik seviyelerde yerleştirilen manşonlar ile (uyluk üst ve altı, baldır üst ve altı) her segmentin basınç ölçümleri alınır. Bu ölçümler alt ekstremitede oluşan darlık ve tıkanıklığın seviyesini belirler. Birbirini izleyen segmentler arasında 20 mmHg'lık fark hemodinamik olarak anlamlı arteriyel lezyonu düşündürür.

d) *Treadmill – Yürüme Testi*: Hasta 3,5 km/saat hızında ve % 10 eğimde yürütülür. Özellikle atipik kladikasyo yakınmaları olan hastalarda semptomların vasküler nedenli olduğunun gösterilmesi ve intermitan kladikasyonun derecesinin belirlenmesi amaçlı kullanılır. Ayrıca bu test klasik belirtileri olan ancak normal ABI'e sahip hastalarda da mevcut damar tıkanıklığının tespit edilmesi amacıyla kullanılabilir. Hastalar 5 dk boyunca ya da belirtiler hastayı durmaya zorlayıncaya kadar yürütülür. Semptomların lokalizasyon ve karakteri, egzersiz sonrası ABI'de düşüş ve normal bazal değerlere dönüş zamanı önemli tanısal parametrelerdir. Ayak bileği basıncının egzersiz sonrası 50 mmHg'nin altına düşmesi vasküler kladikasyoyu tanımlar. Bazal değerlere dönüşün 5 dakikadan uzun sürmesi çoklu seviyede hastalık varlığı ve zayıf kollateral varlığını işaret eder (15).

e) *Nabız hacminin kaydedilmesi:* Ekstremitenin çeşitli seviyelerine manşonlar yerleştirilir (yüksek uyluk, dizüstü, diz altı, ayak bileği, transmetatarsal, ayak 1. parmak). Bu manşonlar yaklaşık 65 mmHg'ya kadar şişirilir ve 1 mmHg'lık basınç değişiklikleri kağıtta 20 mm'lik sapmalara neden olur. Teknik, kan akımının dolaylı olarak ölçülmesine olanak sağlar ve amplitüdde dalgalanmalar lokal doku perfüzyonunu gösterir. Normal segmental volüm şekli sert yükselişin ardından, sivri sistolik bir pik, sonrasında bazal çizgiye doğru aşağı eğim ve bu eğimin hemen ortasında dikrotik dalga şeklindedir. Bu dikrotik dalganın varlığı tıkalı hastalığı ekarte ettirir. Tıkanıklığın sonrasında yükseliş daha yumuşak, pik gecikmiş ve yuvarlaklaşmış, aşağı eğim bazal çizgiden uzaklaşır tarzdadır ve dikrotik dalga kaybolmuştur. Tıkanıklık arttıkça yükseliş düşüş zamanları eşitlenir ve amplitüd azalır.

Tıkalı hastalığın lokalizasyon ve şiddeti hakkında bilgi verir (30).

f) *Transkütanöz Oksijen Basıncı:* Bu yöntemle fizyolojik aktiviteden çok ekstremitenin metabolik durumu gözlenmektedir. Arteriyel dolaşım bozukluğunun olduğu ekstremitelerde oksijen basıncı daha düşüktür. Küçük damar tıkalı hastalığına bağlı dolaşım yetmezliğinin tanısında oldukça faydalıdır (30).

g) *Doppler Ultrasonografi:* Doppler, kanın hareketini saptama prensibine göre çalışır ve damar hastalıklarının saptanmasında diğer tanı testleri ile birlikte kullanılır. Normal bir arterde dalga formu trifaziktir. Kardiyak sistol sırasında arterde ileri doğru bir akım vardır. Diyastolün başında akım ters döner. Normal trifazik sinyal damarda darlık gelişmişse değişime uğrar. Darlık minimalse, lezyonu distalinde sinyal kaybı veya diyastol ortasında ileri akım komponentinin ortadan kalkması bifazik sinyalle sonuçlanır. Darlık ciddileştikçe sinyal monofazik hale gelir. Ekstremitenin değişik yerlerinde doppler sinyalini değerlendirip darlık yerleşimi belirlenebilir. Ateroskleroz olgularında arterin kesit alanı %50'den ya da çapı %30'dan az daralırsa akan kan volümünde değişim gözlenmemektedir. Darlık %50'den fazla ise, hızda belirgin artış ile spektral kapanmaya ve bir miktar eş zamanlı geri akıma neden olmaktadır. Atardamar kesit alanının %75'den ya da çapın %50'den fazla daralmasında proksimal damar segmentinde volüm ve dolayısıyla akım hızında azalma saptanır. Kesit alanında %90'dan ve çapta %70'den fazla daralmada ise kan volümünde ciddi azalma, jet akım

ve lezyon boyunca türbülant akım gözlenmektedir. Ayrıca darlık proksimalinde pulsatilitede artış ve distalde ise azalma dolaylı bulgular olarak kaydedilmektedir.

Arteriyel pulsasyonun gözlenmemesi, lümen içi ekojenik materyal, çap değişimi, akım sinyali alınmaması tıkanıklığın göstergeleridir (31). Pulsatil akım ile tıkalı olan damar bölgelerindeki kollateral dolaşıma ait akım ayrılabilir. Doppler aynı zamanda tıkanmanın distalindeki kollateral dolaşım hakkında da çok kıymetli bilgiler verir (13).

h) *Bilgisayarlı Tomografi (BT)*: Anevrizmaların boyutunu, yaygınlığını ve karakterini belirleme yanında arteriyel diseksiyon, koarktasyon ve greft patensisinde değerli bilgiler verir. Kullanılan kontrast madde miktarı arteriografiden fazla olabileceği için böbrek yetmezliğinde dikkatli olunmalıdır. Günümüzde hızlı görüntüleme kapasitesindeki multidedektör BT sistemleri düşük doz kontrast madde ile bile geniş anatomik bölgelerde 3 boyutlu anjiyografik değerlendirme yapma olanağı sunar. BT anjiyografide imaj rekonstrüksiyonu ve reformasyon teknikleri ile damar ağacı istenilen anatomik planlarda ve süperpozisyonlardan kısmen arındırılarak incelenebilmektedir. Çevrel damar hastalıklarında alt ekstremitate atardamar sisteminin darlık ve tıkanıklıklarının saptanması ve karakterizasyonu yanı sıra, inflow ve runoff damarların değerlendirilmesi, anjiyoplasti, stent uygulaması ve bypass işlemi sonrası kontrollerde önemli tanısal değere sahip bir tetkiktir (31).

i) *Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)*: MRG kardiyovasküler sistem morfoloji ve fonksiyonunun değerlendirilmesinde invaziv olmayan bir tetkiktir. Klasik MR sekanslarında akan kandan sinyal alınamaması ile lümen ve damar duvarı arasında oluşan doğal kontrast tekniğin temelini oluşturmaktadır. Kontrast madde ve iyonize radyasyon kullanılmadan endotelial düzeyin detaylı görüntülenmesi ile BT'ye, yüksek yumuşak doku kontrastı, uygulayıcıya bağımlı olmaması, hava ya da kemik ara yüzeylerden etkilenmemesi ile de USG'ye üstünlük göstermektedir. Arteriyel ağacın 3 boyutlu olarak görüntülenmesi sağlanabilir. Tecrübeli kişiler tarafından yapılan değerlendirmeler oldukça güvenli ve efektif olarak kabul edilmektedir ve gelecekte anjiyografinin yerine kullanılabileceği düşünülmektedir. MRG, anjiyografi ile iyi görüntülenemeyen alt ekstremitate damarlarını görüntüleyebilir. Popliteal entrapman gibi kas ve tendon hastalıklarının arteriyel patolojiye eşlik ettiği durumlarda çok yararlıdır.

Ancak, uzun tarama zamanı ve hasta hareketi, ciddi bozuk kan akımı ve damar düzensizliği varlığının neden olduğu artefaktlar nedeniyle bazen kullanımı kısıtlanır. Dinamik 3D MRA intravenöz paramanyetik kontrast maddenin geçici T1 kısaltıcı etkisi ile aort ve büyük dallarının görüntülenmesinde çarpıcı bir alternatif oluşturmaktadır. Kullanılan kontrast maddenin böbreğe zararlı olmaması ve hastanın iyonize radyasyona maruz kalmaması yanı sıra, yüksek doğruluk oranları ile değerli bir teknik olarak sunulmaktadır. Aynı alanın kontrast gelişinden önce ve değişik kontrast fazları sırasında (arteryel, parankimal, venöz) verilerin toplanabilmesi ve dijital ortamda yapılan çıkartma işlemleri ile vasküler görüntülemeye kateter anjiyografiye analog görüntülerin oluşturulması ve bu görüntülerin üç boyutlu incelenmesi mümkün olmaktadır. Yüksek hızı, arka zeminin baskılanabilmesi, minimal hasta hareketinden diğer MRA tekniklerine oranla daha az etkilenmesi ve yeterli sinyal-gürültü oranında kesit kalınlığının, 1 mm'nin altına düşürülebilmesi diğer avantajlarıdır (31).

2.4.2. İnvaziv Tanı Yöntemleri

Anjiyografi: Arteriyel sisteme kontrast maddeyi vererek radyografisinin çekilmesidir. Dijital imaj işleme tekniğinin popülerite kazanması ile birlikte 1980'lerin başında yöntem anjiyografiye uyarlanmıştır. Daha düşük dozlarda X ışını kullanımı, imaj işleme ve depolama kolaylığı, yüksek uzaysal dağılımı Dijital Subtraksiyon Anjiyografi (DSA)'nın önemli tercih nedenleridir. Ayrıca DSA'nın kontrast dağılımının konvansiyonel teknikten yüksek olması nedeni ile çok az ve daha düşük konsantrasyonlu kontrast madde ve daha ince kateter kullanılmakta, dolayısıyla hasta ya da damar daha az travmatize edilmektedir (31).

Anjiyografi halen diğer damar görüntüleme yöntemleri içinde altın standarttır (1). Anjiyografide darlık, çapta azalmanın en belirgin olduğu görüntüde normal damar çapı baz alınarak çapta azalma yüzdesi olarak tarif edilir. Anjiyografi sırasında kateter giriş yeri olarak; Femoral arter, aksiller arter, brakial arter, translumber aortik kanulasyon, aortofemoral greft kanulasyonu kullanılabilir. Giriş yerine göre komplikasyon riski transfemoralde en az, transaksiller/brakialde en fazla, translumbarde orta derecededir (30).

Anjiyografi kronik semptomatik arteriyel tıkalıcı hastalığı olanlarda cerrahi ya da endovasküler tedavi öncesi mutlaka çekilmelidir. Tam değerlendirmede aort, tüm pelvik

ve her iki ayağın pedal arkına kadar tüm distal “run-off” damarların anjiyografisi yapılır. Çok bölgesel tıkalı hastalığı olanlarda, ciddi diz altı hastalığı olanlarda ve periferik vazospazmı olanlarda “run-off” damar görüntülemesi zor olabilir. Akut ekstremité iskemisinde (trombotik veya embolik orjinli) travma sonrası şüpheli atardamar yaralanmalarında da anjiyografi kullanılabilir. Ayrıca selektif trombolitik tedavi esnasında ve tedavinin takibinde de kullanılabilir.

Görüntüleme teknikleri ile lezyonlar belirlendikten sonra tedaviyi planlamak açısından morfolojik olarak evrelendirilebilir. Buna göre TASC A (Trans Atlantic Inter-Society Consensus) tipi lezyonlar iliak arterler ve femoral arterler için 3 cm’den kısa tek darlıklardır. TASC B iliak lezyonlar 3-10 cm uzunluğundaki tek darlık veya 5 cm’den kısa en fazla iki darlık ya da tek taraflı ana iliak tıkanıklığıdır. TASC B femoral lezyonlar ise 3-10 cm uzunluğundaki tek darlık veya 3 cm’den kısa kalsifiye darlıklar, her biri 3 cm’den kısa çoklu darlık ya da tıkanıklıklar ve tibial akımla devamlılık göstermeyen tek yada çoklu femoropopliteal lezyonlardır. TASC C iliak lezyonlarda ise iki yanlı 5-10 cm’lik darlıklar, tek yanlı eksternal iliak tıkanıklık, tek yanlı femorale uzanan eksternal iliak darlık, veya iki taraflı ana iliak tıkanıklık vardır. TASC C femoral lezyonlarda 5 cm’den uzun tek darlık ya da tıkanıklık bulunur, ya da çok sayıda 3-5 cm’lik darlık veya tıkanıklıklar vardır. TASC D iliak lezyonlarda yaygın, çok sayıda tek yanlı tüm iliak segmenti içerip femorallere uzanan darlıklar, tek yanlı ana ve eksternal iliakları tutan tıkanıklık, iki taraflı eksternal iliak tıkanıklık, aorta ve iliakları tutan veya aortada anevrizma gibi cerrahi gerektiren bir lezyonla birlikte iliak darlıkları vardır. TASC D femoral lezyonlarda ise tam femoral ya da popliteal atardamar tıkanıklığı bulunur (15).

2.5. TEDAVİ

Klinikasyondan ekstremité kaybı riski oldukça düşük (%1-2) olmasına karşın, yıllık ölüm riski % 5-10 oranındadır. Bu oran benzer yaş grubuna göre 3-4 kat fazladır (1). En önemli ölüm nedeni başta koroner atardamar hastalığı olmak üzere aterosklerozun diğer organ tutulumlarıdır. Bu nedenle tedavide amaç hastanın semptomlarının düzeltilmesinin yanında hastalığın ilerlemesini engellenmesi, gerek lokal, gerekse sistemik komplikasyonların azaltılması olmalıdır. Bu amacı gerçekleştirecek olan en iyi tedavi temel olarak risk faktörlerinin azaltılmasını içerir.

Her hastaya göre değerlendirme yapıp konservatif tedavi, girişimsel radyoloji (endovasküler teknikler) veya cerrahi tedaviler tek başına ya da birlikte uygulanır (32).

2.5.1. Risk Faktörlerinin Azaltılması

Hastalarda mutlaka tütün ürünlerinin kullanımının kesilmesi sağlanmalıdır. Davranış tedavileri, antidepresan tedavi veya nikotin replasmanı ile hasta ilk basamak olarak tütün kullanımını bırakmalı hatta pasif içicilikten de kendini kurtarmalıdır. Tütün kullanımı kladikasyo hastalarında ekstremitte kaybına yol açan ispatlanmış en önemli faktörlerden birisidir.

Diyabetik hastalarda kan glukozu etkin olarak kontrol altında tutulmalıdır. Çalışmalarda kritik bacak iskemisine geçiş için diyabetin bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Etkin kan glukozu kontrolünün mikrovasküler komplikasyonları, Metformin tedavisinin özellikle kilolu hastalarda makrovasküler komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (33,34).

Statinlerle total kolesterol ve LDL plazma seviyelerinin düşürülmesinin (LDL <100 mg) çevrel atardamar hastalarında kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi dörtte bir oranında azalttığı gösterilmiştir (35). Dislipidemisi olan tüm çevrel atardamar hastalarının statin kullanmaları tavsiye edilmektedir (36).

HT tedavisinin uzun dönemde koroner ve serebrovasküler olayları azaltıcı etkisi vardır. Beta blokerlerin çevrel atardamar hastalığında belirtileri kötüleştirdiği gösterilememiştir (37). Ancak birçok çalışma çevrel atardamar hastalarında ACE inhibitörünün kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi %25 oranında azalttığı gösterilmiştir (38,39).

Yüksek Homosistein düzeyleri hastalık için risk faktörü sayıldığından homosistein düzeylerinin düşürülmesi gerekmektedir. Bu amaçla folat, vitamin B12 kullanılmaktadır.

Kadınlarda menopoza sonrası östrojen replasman tedavisi aterosklerozdan korunmada önemli yer tutmaktadır (40).

2.5.2. Egzersiz Tedavisi

Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber egzersiz özellikle kladikasyo hastalarında yürüme mesafesinde önemli düzelme sağlamaktadır. Hastalarda düzelen kalp-akciğer rezervinin de etkisi ile yürüme mesafesinde ortalama %150 oranında düzelme sağlanır (41). En başarılı sonuçlar bir fizyoterapist nezaretinde uygulanan egzersizden elde edilmekle beraber, haftada üç gün birer saatlik tempolu yürüme tavsiyesi de belirgin etki sağlayabilmektedir (42). Yürürken hastanın ağrı ile yürüyebileceği maksimum mesafeye kadar yürütülmesi, ağrının başladığı noktaya kadar yürütülmesine göre daha üstündür. Egzersiz programının yıl boyunca yapılıyor olması kısa süreli programlara göre daha etkilidir.

2.5.3. Çevrel Atardamar Hastalıklarında Revaskülarizasyon

Tıkalı atardamar hastalığı için girişime; hastanın şikayetlerinin şiddeti, ekstremitenin perfüzyon durumu, yaşam kalite skoru, ABI ve hastanın sosyal durumuna göre karar verilmektedir. Temel olarak cerrahi ve radyolojik yöntemleri içeren endovasküler cerrahi olmak üzere başlıca iki revaskülarizasyon yöntemi vardır. Hem proksimal hem distalde sorunu olan hastalarda önce proksimal sorunu düzeltilmelidir.

Proksimal lezyon tedavi edildikten sonra kritik iskemi ya da enfeksiyon halen devam ediyor ise distaldeki lezyon da düzeltilmelidir. Kritik iskemi belirtileri olmadığı sürece aşırı bozulmuş ekstremita perfüzyonu ($ABI < 0,4$) varlığında revaskülarizasyon gereksizdir (17). Öte yandan yürüyen hastalarda ayağın yük taşıyan bölümlerindeki geniş nekroz, düzeltilemeyen fleksiyon kontraktürü, ekstremitede parazi ya da yaşam beklentisi olmayan hastalardaki kritik iskemi varlığında girişim yerine amputasyon daha uygun bir seçenektir.

Hastadaki lezyonun sayısı ve derecesi, lokalizasyonu, eşlik eden hastalıkları yani sistemik riskleri ve kısa uzun dönem beklentilere göre bu iki yöntemden hangisinin seçileceğine karar verilir. Örneğin tek, kısa ve daraltıcı bir lezyonda endovasküler tedavinin başarısı oldukça yüksek iken, uzun tıkalı ve çok sayıda segmentin hastalıklı olduğu durumlarda endovasküler yöntemlerin başarı şansı azalmaktadır. Daha objektif bir karar mekanizması lezyonların lokalizasyon, uzunluk ve özelliğine göre geliştirilmiştir (TASC-Trans Atlantic İnter-Society Consensus). Buna göre

endovasküler tedavi kısa segment iliak ve femoropopliteal atardamar lezyonları (TASC-A) için ilk tedavi seçeneğidir. Daha uzun iliak atardamar lezyonları (TASC-B) için de endovasküler tedavi sıklıkla uygulanmakla beraber cerrahiye üstünlüğü tam olarak kanıtlanamamıştır. Uzun ya da çok sayıda aorto-iliak tıkanıklıklar (TASC-D) en iyi cerrahi ile tedavi edilir. Aradaki lezyonlar örneğin 5-10 cm'lik iliak, eksternal iliak atardamar darlıkları ve tıkanıklıklarda (TASC-C) sıklıkla cerrahi tedavi uygulanmakla beraber iki yöntemin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir (15,43).

2.5.3.1. Endovasküler Cerrahi

Endovasküler cerrahi tedavi için temel endikasyonlar lezyonu yerine bağlı olarak değişmekle beraber yaşam kalitesini ciddi boyutta etkileyen ve uygulanan tedavi yöntemlerine yeterince yanıt vermeyen kladikasyo, ekstremitayı tehdit eden iskemi, istirahat ağrısı ve ekstremitede iyileşmeyen yaralardır. Bazen de cerrahi girişim öncesi bypass damarına kan akımını arttırmak için proksimaldeki lezyonlar için endovasküler girişim gerekli olabilir. Kladikasyo tedavisinde endovasküler tedavi medikal ya da konservatif tedavi yöntemlerine göre kısa dönem için daha başarılı sonuçlar vermektedir. Endovasküler yöntemlerde başarıya etkileyen en önemli faktör distal damar yatağının durumudur (44).

İliak atardamar darlık ve tıkanıklıklarında primer stentleme, yalnızca balon anjioplastiye göre daha iyi sonuçlar vermektedir. İliak atardamar balon anjioplastisinde başlangıç başarısı oldukça yüksek olup, önemli oranda şikayetlerde düzelme sağlamaktadır (45,46).

Femoropopliteal bölgede 3 cm'den kısa stenotik lezyonlar genelde endovasküler olarak tedavi edilir. Ardışık ve çok sayıda 3 cm'den kısa veya 5 cm'den uzun tek lezyonların başarı şansı düşük olmakla beraber endovasküler yolla tedavi edilebilirken, daha uzun darlık ve tıkanıklıklarda cerrahi tedavi ilk seçenektir. Femoropopliteal bölgede çoğu durumda balon anjioplasti yeterli olup, diseksiyon olması durumunda ya da balon anjioplasti yetersiz ise stentleme gereklidir (47). Ancak son yıllarda bu bölgede primer Nitinol stent kullanımının şimdiye kadar tavsiye edilen primer balon anjioplasti ve gereğinde stentlemeye üstün olduğunu gösteren kanıtlar ortaya çıkmıştır (48). Femoropopliteal bölgedeki endovasküler girişimler kladikasyo için yapıldığında, diyabetik olmayan hastalarda, kısa ve proksimal lezyonlarda, distaldeki damarlar iyi

olduğunda ve işlem sonrası artık darlık kalmadığında başarı yüksektir. Femoropopliteal lezyonlarda başarı iliak lezyonlardan düşük olup, darlıklarda ve tıkanıklıklarda 5 yıllık açık kalma oranı sırası ile % 68 ve % 35'tir (49). Diz altındaki arterlerde özellikle seçilmiş olgularda başarı yüksek olmakla beraber, sonuçlar iliak lezyonlara göre kötüdür.

Femoral arterdeki tıkanıklıkların açılmasında başarı ile kullanılan bir yöntem de subintimal anjioplastidir (50). Burada kılavuz tel tıkalı damarın katmanları arasından geçirilip distalde normal lümenine ilerletildikten sonra, telin olduğu alanda anjioplasti yapılarak yeni bir lümen yaratılmaktadır. Bunun yanında özellikle trombüs olan veya anevrizmatik olgularda stent greftler kullanılmakla beraber yeniden daralma riskini azaltıcı bir etkisi gösterilememiştir. Yeni tedavi yöntemlerinin arasında kesici balonlarla anjioplasti, yeniden daralmayı engelleyen ilaçlarla kaplı stentler ve lokal radyoterapi yer almaktadır.

2.5.3.2. Cerrahi Tedavi

Diğer tedavi yöntemlerinin denenip başarısız kaldığı olgularda eğer cerrahi risk düşükse cerrahi tedavi uygulanabilir. Diğer tüm yöntemlere cevap vermeyen ve yaşam kalitesini büyük oranda bozan durumlarda gerekirse kladikasyon için cerrahi tedavi uygulanabilir. Ancak cerrahi tedavi hiçbir zaman kladikasyon için ilk basamak tedavisi değildir. Kladikasyonun kritik iskemiye ilerlemesini de engellemez. Öte yandan kritik iskemi varlığında cerrahi tedavi tek başına ya da endovasküler tedavi ile birlikte en önemli tedavi seçeneğini oluşturur.

Aortoiliak tıkanıklıklar için en çok tercih edilen ve sonuçları en iyi olan yöntem aortofemoral bypass'dır. Genel olarak sentetik damar greftleri (dacron, politetrafluroetilen-PTFE, expandable PTFE-ePTFE) kullanılarak yapılan bu girişimin ameliyat mortalitesi %2-3 olup, 5 ve 10 yıllık açık kalma oranı sırası ile %86 ve % 80'dir (51).

Özellikle kısa segmentli tıkanıklıklarda endarterektomi yapılabilmektedir. Eğer tek bir iliak arter tıkalı ve aortada veya iliaklardan birinde hemodinamik açıdan önem taşıyan tıkaçıcı lezyon yok ise bu durumda tek iliak atardamar için iliofemoral ya da karşı iliak veya femoral arterden tıkalı iliak arterin distaline sentetik greft ile "cross over bypass"

yapılabilir. Aortoiliak bölge tıkanıklıklarında hasta yüksek riskli veya karında geçirilmiş ameliyatlar nedeni ile laparotomi riskli ise, üst ekstremiteden aksillofemoral bypass aracılığı ile bozuk alt ekstremitenin perfüzyonu sağlanabilir.

İnfrainguinal tıkanıklıklar için en sık kullanılan yöntem ise femoro-popliteal bypass'tır. Bu bölge ve distali için bypass materyali olarak otojen venöz materyaller (özellikle safen ven) sentetik greftlere üstündür. Ancak uygun ven olmadığı durumlarda sentetik greftler kullanılır (52). Daha distal veya geniş kapsamlı tıkanıklıklarda kullanılan bypass yöntemleri; femorotibial bypass, popliteotibial ya da popliteopantar bypasslardır. Bu girişimler kladikasyo için nadiren yapılır ve en önemli endikasyonu distaldeki iyileşmeyen yara ya da ekstremiteli tehdit eden iskemilerdir.

Bypasslar dışındaki başlıca cerrahi girişimler arasında yüzeysel femoral arterin tıkalı ve derin femoral arterin başlangıç bölümünün dar olduğu durumlarda yapılan profundoplasti, lokalize endarterektomiler ve hiçbir rekonstrüksiyon olasılığının olmadığı durumlarda yapılan lomber sempatektomiler yer almaktadır.

2.5.4. İlaç Tedavisi

2.5.4.1. Antikoagulan Tedavi

Antikoagulan ilaçlar, pıhtılaşma faktörlerinin etkinliğini veya sentezini bozarak pıhtılaşma olayını inhibe eden ve böylece kanın koagulasyon yeteneğini azaltan ilaçlardır.

Heparin, özellikle akciğer ve barsak gibi dokularda bulunan, D-glukozamin ve üronik asid rezidülerinin ardışık halkalarından oluşan bir glukozaminoglikan'dır. Dolaylı etkili bir trombin inhibitörüdür ve bu etkisini serin-proteazları inhibe eden, kofaktör bir α -globulin olan antitrombin III (AT III) üzerinden yapmaktadır. AT III üzerine bağlanarak yapısını değiştirmekte ve trombin, faktör XIIa, XIa, Xa, IXa üzerine olan inhibitör etkisini hızlandırmaktadır.

Oral antikoagulanlar, karaciğerde K vitaminine bağımlı olarak yapılan faktörlerin (protrombin, faktör VII, faktör IX ve faktör X) sentezinin son basamağını bozarak dolaylı etki yaparlar.

Antikoagulan tedavi kronik fazdaki şiddetli iskemik ekstremitedeki kollateral kan akımını iyileştirmek için kullanılır. Oral antikoagulanlar, ateroskleroza olan hastalarda, tromboembolik epizodların insidansını azaltmaktadır.

2.5.4.2. Antiagregan Tedavi

ASA (Asetil salisilik asit); Aspirin'in antitrombotik etkisi 1963'den beri bilinmektedir. Trombositleri salgılanma ve agregasyonunu inhibe eder. Bu etkisi, araziidonik asitten prostoglandinlerin sentezinde anahtar enzim olan siklooksijenazı geri dönüşümsüz olarak asetilleyerek inhibe edip, trombositlerde Tromboksan A2 (TXA2) sentezini bloke etmesinden kaynaklanmaktadır. Aspirin endotel hücrelerde prostasiklin (PGI2) sentezini de bloke etmektedir. Fakat TXA2 sentezleyen trombositlerin siklooksijenaz enzimini, PGI2 üreten endotel hücrelerin siklooksijenaz enziminden daha fazla inhibe ettiğinden, PGI2'nin etkisi daha baskın duruma gelmekte ve trombositler antiagregan tipte bir etki ortaya çıkmaktadır. Fibrinojeni de asetilleyerek fibrinolitik ilaçların aktivitesini arttırabilmektedir. Lipoksinler'in sentezini de değiştirmektedir. Yüksek dozlarda protrombin düzeyini de azaltabilir. Aspirin kullananlarda ilacın etkisi pıhtılaşma zamanında uzama olarak ortaya çıkmaktadır.

PAH durumunda iskemik olayları önlemede ilk tercih edilen antitrombosit ilaçtır. Vasküler greft açıklığının sürdürülmesinde ve trombotik olayların önlenmesinde etkilidir. Klinik çalışmalar, 40 yaş üstü normal insanlarda aspirin'in düşük dozlarıyla (80-100 mg/gün) düzenli yapılan antitrombotik tedavinin, akut miyokard infarktüsünden etkin korunmada ve infarktüs geçirmiş kişilerde mortalite oranını azaltmada oldukça etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca aspirin tekrarlayan geçici iskemik atakların önlenmesinde ve arteriyel tromboz oluşma riski bulunan durumlarda (koroner kateter uygulama, anjiyoplasti ve vasküler cerrahi sonrası) etkili bulunmuştur. Çoğu kez diğer antikoagulanlar (heparin, varfarin, klopidoğrel v.b) eşliğinde kullanılmaktadır (53). Yürüme mesafesi üzerinde direkt etkisi ile ilgili ikna edici veriler sınırlıdır. Aspirin'in en önemli yan etkisi gastrik ülserler ve kanamalardır.

Tiklopidin; Tienopiridin türevi, trombosit antiagreganı bir ilaçtır. ADP (Adenozin difosfat) tarafından indüklenen trombosit membranındaki reseptörler üzerine fibrinojenin bağlanmasıyla etkileşerek, trombosit adhezyon ve agregasyonunu geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Trombin, kollagen, PAF (platelet aktive edici faktör)

gibi diğer agonistlerin düşük dozlarının oluşturduğu agregasyon ve sekresyonu da inhibe eder.

İnsanda tiklopidin, doz bağımlı olarak trombositlerin adhezyon ve agregasyonunun inhibisyonuna bağlı olarak kanama zamanını uzatır. Deney hayvanlarında lezyonlu damar çeperi subendotelyumuna trombositlerin adhezyonunu engellediği ve bunun sonucu ateroskleroz gelişiminin ilk basamağı olan miyointimal hücrelerin proliferasyonuna engel olduğu bildirilmiştir. Tiklopidin ayrıca trombosit kümelerinin dezagregasyonunu kolaylaştırarak da ateroskleroz oluşumunu engelleyebilmektedir. Alyuvar membranlarının deformabilitesini arttırarak akışkanlık özelliğini değiştirip kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir risk faktörü olan fibrinojenin plazma düzeyini azaltmaktadır (53).

Tiklopidin'in fatal/nonfatal MI, inme riskini düşürmede plasebodan daha etkili olduğunu, kladikasyo ve cerrahi tedavi ihtiyacını azalttığını söyleyen çalışmalar mevcuttur (54).

Klopidogrel; Tienopridin grubu olan ve trombositlerin yüzeyindeki ADP reseptörlerini spesifik ve geri dönüşümsüz olarak bloke eden bir antiagregan ilaçtır. Salgılanan ADP ile trombosit aktivasyonunun artmasını engelleyerek, diğer agonistlerin neden olduğu trombosit agregasyonunu da inhibe eder. Tiklopidin'den daha aktiftir. Tiklopidin'e göre başlıca üstünlüğü daha az nötropeni ve agranülositoz oluşturma riskine sahip olmasıdır. Özellikle vasküler iskemik olayların (miyokard infarktüsü, çevrel atardamar hastalığı, serebro vasküler hastalık v.b) önlenmesinde oldukça yararlı bulunmuştur (53). FDA (Food and Drug Administration - Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) Klopidogrel'in PAH tedavisinde kullanımının ASA'dan daha etkili olabileceğini savunmaktadır. Literatürde klopidogrelle aspirinin inme, MI ve çevrel atardamar hastalarında karşılaştırıldığı CAPRIE çalışmasında klopidogrel'in aspirine oranla sonradan meydana gelebilecek iskemik olayları %23,8 daha fazla azalttığı gösterilmiştir. Yine bu çalışmada yan etki olarak klopidogrel alan hastaların aspirin alanlara oranla daha fazla diyare, deride kızarıklık ve kaşıntı oluşturduğu, buna karşılık çok daha az oranda gastrointestinal sistem yan etkileri ortaya çıkarttığı belirtilmiştir (54). Başlıca yan etkileri, kanama, GIS semptomları ve cilt döküntüleridir.

Tiklopidin ve Klopidoğrel kladikasyonu olan hastalarda yürüme mesafesinde düzelme göstermişlerdir.

2.5.4.3. Vazodilatör Tedavi

Pentoksifilin: Pentoksifilin, ksantin türevi fosfodiesteraz inhibitörü çevrel bir vazodilatördür. Çevrel dilatör ilaçların çoğundan farklı olarak kanda reolojik etkiler de gösterir ve kanın viskozitesini azaltır. Eritrositlerin hücre membran esnekliklerini arttırarak (eritrositlerin fleksibilitesini veya deformabilitesini) ve küçük damarlaraki alana sığmalarını sağlayarak, iskemik alana ulaşmaları yani kanın yükselmiş olan viskozitesini düşürerek, akışkanlığını arttırır ve iskemik alanın beslenmesi sağlanmış olur.

Kritik iskemik bacakta belirgin etkisi gösterilememiştir (55). Plasebo ile karşılaştırıldığında yürüme mesafesinde artış olduğu belirtilmiştir (56). Fakat geç dönem çalışmalarda faydalı etkisi gösterilememiştir.

Pentoksifilin, plazma fibrinojen seviyelerini düşürür, trombositlerin artmış olan agregasyon yeteneğini azaltır. Karaciğerde metabolize edilerek inaktive olur. Başlıca yan etkileri; bulantı, yüzde kızarma (flushing), baş dönmesi, baş ağrısı ve gastrointestinal bozukluklardır.

Silostazol: PDE (fosfodiesteraz) III inhibitörüdür. sAMP platelet inhibisyonunda, vazodilatasyonda ve vasküler antiproliferatif yanıtta rol oynar ve PDE III ile indirgenir. Silostazol, PDE III inhibisyonu sağlayarak hücre içi sAMP seviyelerini yükseltir, vasküler düz kas kontraktilesini azaltır. Platelet agregasyonunu inhibe ederek antiagregan ve antitrombotik etki gösterir. Düz kas hücre proliferasyonunu azaltır; arteriyel vazodilatasyon sağlar, çevrel kan akımını arttırır. Lipoprotein lipaz aktivitesini arttırarak trigliserit sentezini azaltır. HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) artışına sebep olur.

PAH'ında dinlenme ağrısı veya iskemik ülser olmaksızın yürüme mesafesini arttırmak amacıyla kullanılmaktadır. Randomize kontrollü, çift kör çalışmalarda uzun dönemde bacak iskemisine faydalı etkisi gösterilen tek ve ilk ilaçtır. İlaç birçok AB ülkesinde ilk seçenek olarak kullanılmaktadır.

Silostazol, kanama zamanı ve kanama komplikasyonlarında belirgin artma olmadan diğer antitrombosit ajanlarla güvenle kombine edilebilir (57). FDA kalp yetersizliği olan hastalarda kullanılmamasını önermektedir. Ancak bununla ilgili veri bulunmamaktadır. Yan etkileri; baş ağrısı, geçici daire, çarpıntı, baş dönmesi'dir.

İloprost: PGI₂, vasküler düz kas hücrelerinde adenilsiklaz enzimini aktive ederek hücre içi sAMP artışına, bu vazodilatasyona neden olur. PGI₂ aynı zamanda mikrovasküler kan akışının düzenlenmesinde, trombosit agregasyonunun inhibe edilmesinde önemli rol oynar. Ayrıca endotelial doku üzerinde hücre koruyucu etkisi de varmış gibi görünmektedir.

Mikrovasküler sistemde vazokonstriktif etkisi olan tromboksan A₂ ile vazodilatasyon etkisi olan PGI₂ arasında bir denge vardır. İloprost'un etkileri trombosit, lökosit aktivitesinin inhibisyonu, vazodilatasyon ve endotel korunması olarak özetlenebilir. Bu etkileri yönüyle özellikle vazodilatasyon etkisinin güçlü olması çoğu yan etkilerden sorumlu olabilir (58,59). Vazodilatasyon ve aynı zamanda trombosit agregasyonu inhibisyonunun başladığı en düşük infüzyon hızının 0,5 ng/kg/dk düzeyinde olduğu gösterilmiştir. Yüksek iloprost dozlarının etkiyi arttırmadığı rapor edilmiştir

2.6. TRİMETAZİDİN DİHİDROKLORİD (TMZD)

1. Trimetazidin Formülü

TMZ kimyasal formülü 1-[(2,3,4-trimetoksifenil)metil] piperazin olan bir moleküldür (60).

2. Trimetazidin Kullanım Endikasyonları

TMZ angina pectoris, periferik damar tıkanıklığı, serebrovasküler hadise sonrası ve tinnitusda kullanılmaktadır. TMZ direk hemodinamik etkisi olmayan bir antiiskemik ajandır (61).

3. Trimetazidin Çalışma Mekanizması

TMZ çalışma mekanizması mitokondrial 3 ketoaçil-koa-tiyolaz enzimi inhibisyonu üzerindendir, ATP üretiminde glukoz kullanılması için yağ asitlerinden B oksidasyonla ATP üretiminde metabolik sapma sağlar ve kalpte glukoz oksidasyonunu artırır (62).

İskemi durumunda ATP üretimi için glukoz parçalanması daha az oksijen kullanıldığı için çok tercih edilendir, yağ asitlerinden ATP üretimi sırasında daha fazla oksijen tüketilmektedir ve H iyonu birikimi ve hücre içi Ca iyonu artışına neden olmaktadır (63). TMZ kardiyak miyozitlerdeki fosfolipid metabolizmasını değiştirerek etki gösterir. İnozitolün fosfatidilinozitolle dönüşümü TMZ tarafından stimüle edilir. Fosfolipid dönüşümündeki bu artışın yağ asidi kullanımını düzenlediği düşünülmektedir (64).

TMZ iskemik veya hipoksik ortamda oluşan hücresel değişiklikleri önler. Normal koşullarda hücresel iyon ve kanallar üzerine etki yapmaz. Hipoksik hücrelerde reaktif oksijen partiküllerinin yapımını azaltır. Hipoksi sonucu azalan miyokardiyal -ATP düzeylerini artırır, kardiyak hücrelerde Na ve Ca birikimini önler, hücre içi asidozu antagonize eder, hücre dışına K kaybını azaltır. Normal koşullarda TMZ gastrointestinal, respiratuvar ve renal fonksiyonlar üzerine etkisi yoktur. İskemik koşullarda ise renal koruyucu etkisi vardır. Son yapılan çalışmalarda TMZ siklooksigenaz enzimini bloke ederek araşidonik asit üzerinden tromboksan - A2 sentezini inhibe ettiği, trombosit adhezyon ve agregasyonunu önlediği bildirilmektedir (65).

4. Trimetazidinin İskemi Karşıtı Etkinliği

TMZ iyi tanımlanmış bir iskemi karşıtı ajandır. Klinik ve deneysel araştırmalarda miyokardiyal İRH üzerinde çalışılmıştır. TMZ selüler hemostazla hücrenin iskemiye toleransını artırır (66,67). İnvitro ve exvivo çalışmalar göstermiştir ki; TMZ intraselüler asidozu sınırlar (68,69). Hücre içi Na ve Ca birikimini engeller ve intraselüler ATP seviyelerini korur (69-70). CPK salınımını azaltır (71,72).

Mitokondrial fonksiyonları korur (73,74). Miyokardiyal yağ asidi metabolizmasını azaltır (75). Miyokardiyal glukoz metabolizmasını artırır (76). SOR bağlı membran hasarına karşı hücreyi korur (77,78). Nötrofil infiltrasyonunu önler (79,80). Klinik çalışmalar

TMZ'nin kronik anjina ve efor anjinasında antiiskemik aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir (81,82).

5. Trimetazidin Antioksidan Etkisi

SOR üretiminin inhibisyonu ve bunun sonucunda membran lipidlerinin peroksidasyonlarının azalmasını sağlar (83). İnorganik fosfat ve fosfo kreatinin salınımının azaltır ve böylece ATP tasarrufu yapar (84). Lipid peroksidasyonunu bloke eder ve tercihli olarak eksojen glukozun kullanılmasını sağlar (85). Hücre içi asidozu sınırlandırır, mitokondrinin fonksiyonunu korur (86,87,88). TMZ'nin hipoksi oluşturulmuş izole kalp hücrelerinde fizyolojik aktiviteyi koruduğu, muhtemelen iyon akışını değiştirerek hücre içi PH'ını düzenlediği ileri sürülmüştür (86,89,90). TMZ'nin, hücrelerin içinde aşırı Na^+ ve Ca^{2+} birikimini inhibe ederek ve K^+ kaçışını engelleyerek intrasellüler ödemi önlediği bildirilmiştir (91). İskemi sırasında aşırı miktarda serbest oksijen radikallerinin üretilmesi antioksidan enzimlerin nötralizasyon kapasitesini aşar (92). Bu durum membran lipidlerinin peroksidasyonuna ve karbonhidrat ve proteinlerin katabolizmasına yol açar (90,93). Ayrıca aşırı O_2 üretimi sonucunda azalan ATP rezervleri mitokondrial enerji metabolizmasının bozulmasıyla ilişkilidir (94). Böylece SOR zararlı etkileri muhtemelen Na/K-ATPaz'ların inhibisyonuyla sonuçlanır. Serbest oksijen radikalleri ayrıca membran lipidlerinin peroksidasyonundan sonra hücre membranındaki pasif K^+ difüzyonunun artmasına bağlı olarak intrasellüler K^+ azalmasına yol açar (94). İskemi sırasında TMZ, intrasellüler ATP düzeylerinin azalmasına ve hücre dışına K^+ kaçışına neden olan SOR aşırı miktarda serbest kalmasını önleyebilir (91,92). Bu nedenle TMZ, hipoksik, iskemik bozukluklarda metabolizmayı devam ettirerek dokuların fonksiyon görmeye devam etmesini sağlayabilir.

6. Trimetazidin Farmakokinetiği

TMZ'nin oral ve parenteral formları bulunmaktadır. Günlük 60 mg' dan iki veya üç eşit doza bölünerek uygulanabilmektedir. TMZ ağız yoluyla alındıktan sonra barsak mukozasından hızla emilir. 20 mg'lık tek bir oral dozdan sonra TMZ ortalama plazma konsantrasyonuna (C: 53,6 mikrogram/L) 1,8 saatte erişmektedir. Tek ya da tekrarlanan dozlardan sonra TMZ'nin vücuttan atılma yarılanma ömrü yaklaşık 6 saattir. Uygulanan TMZ'nin dozunun % 80'den çoğu 48 saat içinde ve % 62'si değişmeksizin idrarla atılır.

İdrarda sekiz metaboliti saptanmış olmakla birlikte, özellikleriyle ilgili çok az şey bilinmektedir (95).

7. Trimetazidin Yan Etkileri

Tüm ilaçlar gibi, Trimetazidin dihidrokloride duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

Yan etkiler aşağıdaki kategorilerde gösterildiği şekilde sıralanmıştır:

Çok yaygın: 10 hastanın en az 1 inde görülebilir.

Yaygın: 10 hastanın birinden az, fakat 100 hastanın birinden fazla görülebilir.

Yaygın olmayan: 100 hastanın birinden az, fakat 1000 hastanın birinden fazla görülebilir

Seyrek: 1.000 hastanın birinden az görülebilir.

Çok seyrek: 10.000 hastanın birinden az görülebilir.

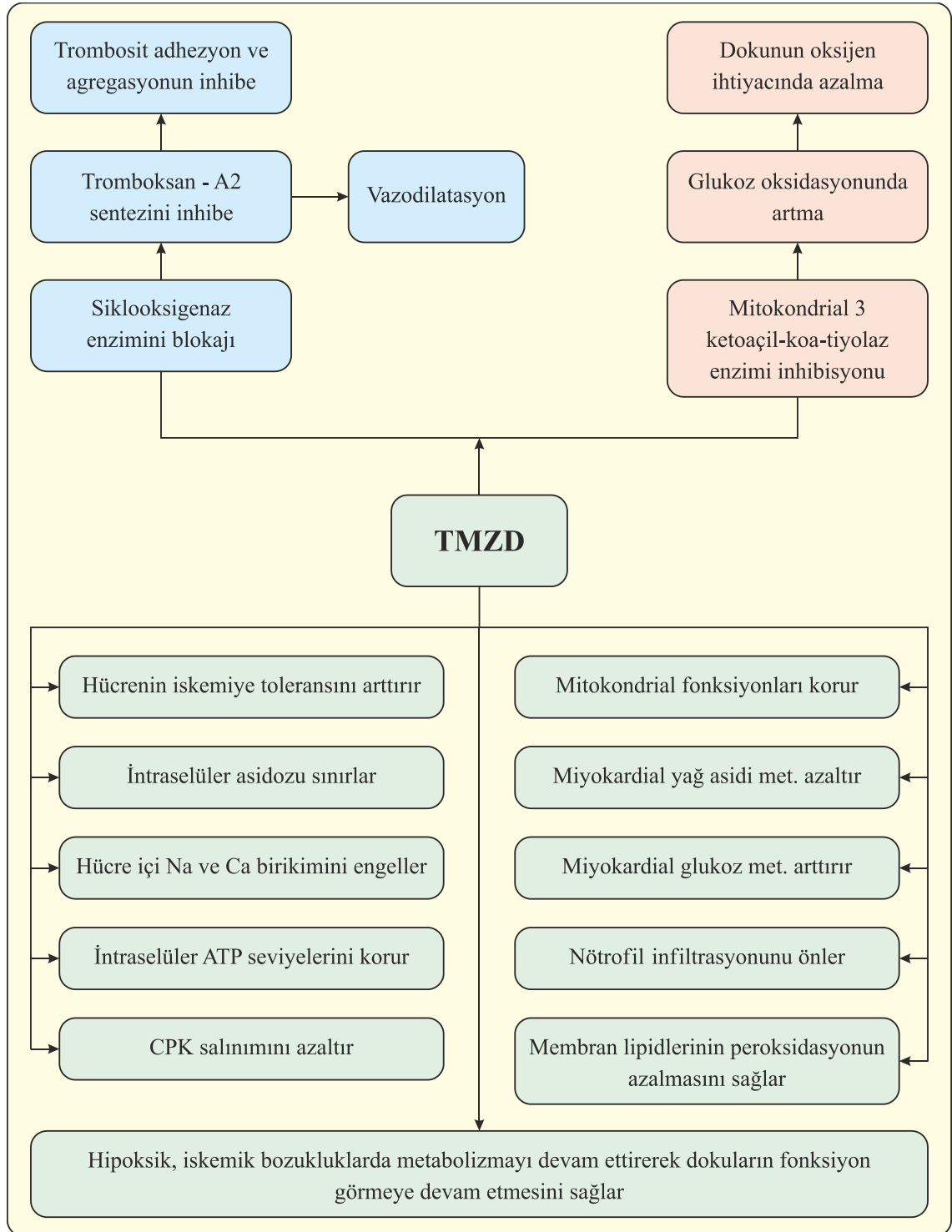
Bilinmiyor: eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor

Yaygın: baş dönmesi, baş ağrısı, karın ağrısı, diyare, hazımsızlık, bulantı, kusma, ciltte döküntü, kaşıntı, kurdeşen, yorgunluk.

Seyrek: Özellikle antihipertansif tedavi gören yaşlı hastalarda ayaktaiken kan basıncındaki düşme sonucu oluşan bayılma, baş dönmesi veya düşme. Çarpıntı, düzensiz veya hızlı kalp atışı, ateş basması.

Çok seyrek: Titreme, katılık, hareket zorluğu ve dengesizlik gibi Parkinson semptomlarının kötüleşmesi; Bu semptomlar tedavinin kesilmesiyle kaybolur.

Tablo 4. Trimetazidin dihidroklorid(TMZD)'in farmakolojik etkileri



Hipoksik, iskemik bozukluklarda metabolizmayı devam ettirerek dokuların fonksiyon görmeye devam etmesini sağlar.

Kreatin Kinaz Enziminin Klinik Anlam ve Önemi

Kreatin kinaz enzimi (CK) adenosin trifosfat (ATP) aracılığı ile kreatinin reverzibl fosforilasyonunu katalize eder. CK iki alt üniteden oluşan bir dimerdir. Monomerler B (brain) ve M (muscle) harfleri ile tanımlanmaktadır ve enzimin dimer şekli aktiftir. Monomerler üç farklı şekilde bağlanarak farklı CK izoenzimlerini oluşturur. Bu izoenzimler CK-BB (CK-1), CK-MB (CK-2), CK-MM (CK-3) 'dir. CK-1; beyin, prostat, kalın barsak, akciğer, mesane, uterus, plasenta ve tiroid bezinde fazla miktarda bulunmaktadır. CK-3 daha çok iskelet ve kalp kaslarında bulunur. CK- 2 farklı derecede kalp kası ve iskelet kasında bulunur (96).

Kreatin kinaz aktivitesi çizgili kas, beyin ve kalp dokusunda fazladır. Böbrek ve diyafram gibi diğer dokular çok az enzim aktivitesi içerirler. Karaciğer ve eritrositlerde hemen hemen hiç enzim aktivitesi yoktur (96). miyositlerden CK'nın iskelet kasına difüze olmasına neden olur. Karbonmonoksit zehirlenmelerinde de aynı etkiler görülmektedir (96).

İskelet Kası Hastalıkları: Serum CK aktivitesi, kas distrofisinin bütün tiplerinde ve özellikle Duchenne tipinde önemli derecede yükselmektedir. Normal üst sınırın 50 katı kadar bir artışa rastlanabilmektedir. Oldukça yüksek CK değerleri viral myositis, polimyositis ve benzer kas hastalıklarında görülmüştür. Bununla beraber sinirsel kas hastalıklarında (örneğin Myastenia gravis, multiple sklerosis, polimyelitis ve parkinsonizm gibi) serum enzim aktivitesi normaldir. Malign hipertermide çok yüksek aktiviteler görülebilmektedir. Genellikle distrofi ve myopatilerde serumda yalnız CK-3 bulunur. Fakat total CK-3 aktivitesi yüksek olduğu zaman bir miktar CK-2 de saptanabilmektedir. Nekroze edici polimyopatilerde ağır kas hasarı meydana geldiginden CK aktivitesinde normal üst sınırın 200 katı kadar artış bulunmuştur (96).

Kalp Hastalıkları: Miyokard infarktüsü sonrasında serum total CK aktivitesi 4-6 saat içerisinde yükselmeye başlar, 18. ve 30. saatlerde doruk değere ulaşır ve daha sonra 3. günü hızla normale döner. Total CK aktivitesinin ortalama yükselisi referans üst sınır düzeyinin 7-12 katı kadardır. Total serum CK aktivitesi aynı zamanda serum CK-2 aktivitesinin de artması ile beraber bulunur ve göğüs ağrısı başladıktan yaklaşık 10-20 saat sonra maksimum düzeye ulaşır. Bir miyokard infarktüsünden sonra serum CK-2 aktivitesinin ortalama yükselisi, referans üst sınırın düzeyinden 10-25 katı kadar daha

yüksektir. Diğer kalp hastalıkları (angina pectoris, kardiyak sok, elektriksel kontr sok, tasikardi, miyokarditis ve konjestif,kardiyak yetmezlik) yükselmiş total serum CK veya birkaç CK-2 artışı olan vakalarda, kardiyak hasarın miyositlerin hücre zarlarında yeterince ağır değişimlere neden olacağından ve intersellüler CK'nın ekstrasellüler boşluğa diffüze olmasına imkan verdiğinden kuskulanmak mantıklı olacaktır. Kalp ameliyatlarından sonraki kardiyak travma, serum total CK ve CK-2 yükselmesine neden olabilmektedir (96). Serumda yalnız CK-2 aktivitesinin varlığı kesinlikle miyokardiyal hasarı göstermez. CK-2 miyokardiyum dışında diğer dokulardan da kaynaklanabilir. CK-2 (<%6) aktivitesi enflamatuvar ve dejeneratif kas hastalıklarında, sok da dahil olmak üzere travmatik hastalarda, intoksikasyonda, delirum tremenste, hipertiroidizmde, akut psikoziste ve doğumdan hemen sonra kadınlarda saptanabilir. Bundan dolayı miyokardiyal hasarın tespiti klinik bulgulara ve CK-2 artış derecesine dayandırılmalıdır. Miyokardiyal hasar CK-2, total CK aktivitesinin %5 veya 6'sından fazla olduğu zaman düşünülmemelidir (96).

Karaciger Hastalıkları: Karaciger ihmal edilebilir miktarda CK içerdiğinden, primer karaciger hastalıklı ve sirozlu hastaların serum CK aktiviteleri normaldir. Aynı nedenle kardiyak hastalıkla beraber bulunabilen hepatik konjesyon ve hipokside serum CK değerinde bir artış görülmez (96).

Santral Sinir Sistemi Hastalıkları: Serum CK aktivitesi akut serebrovasküler hastalıkta ve serebral iskemide artar. İzoenzimler üzerinde yapılan çalışmalar bu artışın CK-3 izoenzimine ait olduğu ve CK-1 izoenziminde bir artış bulunmadığını göstermiştir. Tersine kafa travmaları sonrasında serum CK-1 aktivitesi artmıştır.

Genellikle bu hastalarda ve subaraknoid kanamada serum CK-2 varlığı saptanmıştır. Reye sendromunda serum total CK aktivitesinde 70 kata kadar yükselme meydana gelir (96).

Tiroid Hastalıkları: Serum CK aktivitesi tiroid aktivitesi ile ters bir ilişki göstermektedir. Hipotroidili vakaların %60'ında CK aktivitesinde normal üst sınırın üstünde ortalama 5 katı bir yükselme gösterir. 50 katı kadar yükselmeler de bulunmuştur. Burada var olan esas izoenzim CK-3'tür. Bununla beraber CK aktivitesinin %13 kadarını CK-2 oluşturur. Bu da miyokardiyal enfarktüs olasılığını düşündürür. Hipotirodizm'de artmış CK aktivitesi iskemik kalp hastalığını düşündürür.

Hipertiroidizmde ise serum CK aktivitesi referans düzeyin altında bulunma eğilimi gösterir (96).

Bazı gastrointestinal hastalıklar: örneğin enfarktüs veya adenokarsinoma gibi, aynı zamanda çeşitli akciğer tümörleride serum CK-1 aktivitesinde yükselmeye neden olur. Prostat, mesane, böbrek, meme, over tümörleri, lösemi ve lenfomalar da değişik derecelerde CK-1 yükselmeleri saptanmıştır (96).

Egzersiz, kas travmaları (kontakt sporları, trafik kazaları, intramüsküler enjeksiyon, ameliyatlara, konvülsiyon, arı sokmaları)ve periferik arteriyel hastalıklarda serum CK değerlerini arttırabilir.

Hipnotik ilaçlar, sedatifler, trankilizanlar, antidepresanlar, kinidin ve alkolü kapsayan birçok ilaç serum CK aktivitesinin yükselmesine neden olur. Çünkü bu ilaçlar miyositlerden CK'nın iskelet kasına difüze olmasına neden olur. Karbonmonoksit zehirlenmelerinde de aynı etkiler görülmektedir (96).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Projemiz, Erciyes Üniversitesi Etik Kurulunca incelendikten ve çalışma yapılabilir onayı alındıktan sonra çalışmaya fiilen başlandı. Bu çalışmaya, Haziran 2012 – Şubat 2013 tarihleri arasında, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde PAH tanısıyla takip edilen, cerrahi ya da endovasküler girişime uygun olmayan (radyolojik görüntülemelerde yaygın damar veya distal damar yatağı tutulumu olan) veya elektif şartlarda cerrahi planlanan ve bazende cerrahi ve endovasküler tedaviyi kabul etmeyen 30 hasta alındı. Bu hastaların mevcut medikal tedavilerine (asetil salisilik asit, pentoksifilin, klopidoğrel, silositazol) çalışma boyunca devam edilmesi önerildi. Hastalar çalışmaya başlamadan önce verilecek tedavinin şekli, süresi, kullanılan ilacın etkileri ve tedavi sırasında görülebilecek tüm yan etkiler ve takip süresi hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi. Çalışmadan istedikleri zaman hiçbir neden göstermeden kendi istekleri ile çekilebilecekleri bildirildi. Hastaların yazılı olarak gönüllü onam formları alındıktan sonra çalışmaya başlandı.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) 28 yaş ve üzeri hastalar
- 2) Alt extremité Periferik vasküler hastalığı olan hastalar (femoral arter ve distal hastalığı olan hastalar)
- 3) Cerrahi ya da endovasküler girişime uygun olmayan veya elektif şartlarda cerrahi planlanan hastalar
- 4) Cerrahi veya endovasküler girişimi kabul etmeyen hastalar

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 1) 28 yaş ve altı hastalar
- 2) Cerrahi veya endovasküler girişim uygulanan hastalar
- 3) Üst ekstremité ve Femoral arter proximalindeki periferik arteriyel hastalığı olan hastalar
- 4) Vaskülopati (Burger Hastalığı – Behçet Hastalığı – Diyabetik Vaskülopati) olanlar

Çalışmaya polikliniğimize alt ekstremitelerde kladikasyo ağrısı nedeniyle başvuran, tüm laboratuvar ve uygun görüntüleme tetkikleri yapıldıktan sonra cerrahi veya endovasküler girişim yapılmamış 25'i (%83,3) erkek, 5'i (%16,7) kadın 30 hasta alındı. Hastaların yaş aralığı 28-80 ortalama 61 idi. Hastaların 10'u (%33,3) diyabetikti. 13 hasta (%43,3) aktif tütün içicisi, 17 hasta (%56,7) ise tütün içmiyordu. Bazı hastalarda ek hastalık olarak hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), koroner arter hastalığı (KAH) ve kronik venöz yetmezliği (KVY) mevcuttu. Bu hastaların mevcut medikal tedavilerine (asetil salisilik asit, beta bloker, ACE inhibitörü, statin ve venoaktif ilaçlar) çalışma boyunca devam etmeleri önerildi. Hastaların tedavi öncesi demografik özellikleri Tablo 5'de belirtilmiştir. Hastaların polikliniğimizde ayrıntılı fizik muayenelerinin ardından ABI, laboratuvar tetkikleri (ck, ckmm) ve yürüme mesafeleri (ağrısız ve max.) ölçüldü. Bazı değerlerin belirlenmesinin ardından trimetazidin dihidroklorid tedavisi planlandı. 30 günün sonunda kontrole çağrıldı. ABI, laboratuvar tetkikleri (ck, ckmm) ve Yürüme mesafeleri (ağrısız ve max.) ölçüldü. Son veriler bazı veriler ile karşılaştırıldı.

Tablo 5. Hastaların çalışma öncesi demografik özellikleri

Demografik özellikler	n (sayı)	%
Yaş 28-80 ort 61 yaş		
< 50 yaş	6	20
> 50 yaş	24	80
Cinsiyet		
Erkek	25	83,3
Kadın	5	16,7
Tütün		
İçen	13	43,3
İçmeyen	17	56,7
Ek hastalıklar		
DM	10	33,3
HT	10	33,3
HL	3	10
KAH	10	33,3
KVY	1	3,3
Klinik evre		
Fontaine Evre IIa	16	53,3
Evre IIb	14	46,7
Lezyon yeri		
Femoral	8	26,6
Popliteal	9	30
Femoropopliteal	8	26,6
Krural arterler	5	16,6

Tedavi öncesi hastaların ABI, maksimum yürüme mesafesi, ağrısız yürüme mesafesi ve ck-ckmm değerleri kaydedildi. Hastalarda değerlendirilen kan kreatin kinaz değerleri hariç diğer parametreler aynı kişi tarafından ölçülerek kaydedildi. ABI ölçümü supin pozisyonda ayak bileğinin üst seviyesine tansiyon aletinin manşonu bağlanarak şişirildikten sonra bir el doppler probu yardımıyla manşon indirilirken sistolik akımın ilk duyulduğu basınç değerinin eş zamanlı ölçülen brakiyal sistolik kan basıncına bölünerek yapıldı. Hastaların yürüme mesafesi polikliniğimizde yürüme bandında %10'luk bir yokuş üzerinde 3,5 km/saatte 5 dakika olacak şekilde yürütülerek ölçüldü. Hastalar arasındaki yürüyüş hızı farklılığını engellemek için yürüyüş boyunca çalışmayı yürüten hekim tarafından gözlendi.

Hastalara trimetazidin dihidroklorid 30 gün boyunca oral yoldan günde 1x2 tablet olarak 35 mg'lık gecikmeli salınımlı tablet olarak verildi. Tedavi boyunca oluşabilecek yan etkiler konusunda bilgi verildi. Tedavi sonunda yan etkiler sorgulandı, tedaviyi yarıda bıraktıracak bir yan etki tespit edilmedi.

Tüm hastalar poliklinik düzeyinde takip edildi. Tedavi süresi boyunca her gün yürüyüş egzersizi yapmaları, tütün kullanımını bırakmaları, mevcut medikal tedavilerine (asetil salisilik asit, pentoksifilin, klopidoğrel, silositazol) ve ek hastalığı olanların ek hastalığıyla ilgili tedavilerine (asetil salisilik asit, beta bloker, ACE inhibitörü, statin ve venoaktif ilaç) devam etmeleri önerildi. Tedavinin bitimi ile birlikte ABI, maksimum yürüme mesafesi, ağrısız yürüme mesafesi ve ck-ckmm değerlerine tekrar bakıldı. Ağrı şiddeti aynı şekilde değerlendirildi.

Maksimum-ağrısız yürüyüş mesafesi belirlenerek kaydedildi. Hastalar tedavi sonrası 30 gün sonunda kontrollere çağrıldı. Hastaların tedavi ve takip süresi boyunca tütün kullanımında sorgulanarak kaydedildi. Maksimum-ağrısız yürüyüş mesafesinde artış pozitif yanıt olarak kabul edildi. Tedavinin güvenliği için tedavi sonunda rutin hematolojik ve biyokimyasal parametreler laboratuvar analizleriyle kontrol edildi.

Veriler retrospektif olarak incelenerek bir aylık kısa dönem bulguları değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrası veriler karşılaştırılarak genel bir fikir verilmesi hedeflendi.

İstatistiksel analiz;

Tedavi öncesi ve sonrası elde edilen verileri karşılaştırmak için simple paire Ki-kare testi ile DM ve HT olan ve olmayan hastaların verileri arasında karşılaştırma yapmak için Mann-Whitney U testi ile istatistiksel analizler yapılmıştır. Tüm istatistiklerde p değerinin 0,05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 30 hastanın tümü belirlenen dozda ve sürede tedavilerini tamamlayabildiler. Hiçbir hasta trimetazidin dihidrokloridi tolere edememe nedeniyle tedaviyi bırakmamıştır. Tüm hastalara ilaç belirlenen aynı dozda verilmiştir.

Hastalar ciddi yan etkiler görülmediği için hiçbir hastada tedavi yarıda kesilmedi. Tedavi sonunda hastaların max. ve ağrısız yürüme mesafelerinde belirgin artış olduğu ve ABI değerlerinde bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Kan kreatin kinaz seviyelerinde de anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Tedavi öcesi ve sonrası yapılan yürüme testinde en kısa yürüme mesafesinin 20 metre, en uzun yürüme mesafesinin de yaklaşık 1 km olduğu görüldü. Hastaların genel olarak yapılan tedaviden memnun kaldıkları görülmüştür.

Tedavinin güvenliği için tedavi sonunda rutin hematolojik ve biyokimyasal parametreler laboratuvar analizleriyle kontrol edildi ve değişiklik saptanmadı.

Tablo 6. Hastaların bulgularının karşılaştırılması

Hasta	Yaş	ABI (pre / post)	Max.yürüme mesafesi (pre / post)	Ağrısız yürüme mesafesi (pre / post)	Localizasyon (Doppler USG, CT-anjiyografi)	Evre (fontain)
1	80	1.0-0.7/1.0-0.7	300m-400m	100m-200m	Sol PA	IIb
2	79	0.85-1.0/0.9-1.0	500m-500m	300m-300m	Sağ PA	IIa
3	80	0.65-0.6/0.65-0.6	100m-150m	50m-100m	Sağ SFA-PA	IIb
4	50	0.7-0.75/0.7-0.75	300m-300m	100m-100m	Bil. PA	IIb
5	61	0.8-0.75/0.8-0.75	500m-500m	250m-300m	Bil. PA	IIa
6	28	0.8-0.9/0.8-0.9	200m-300m	100m-200m	Bil. TP-TA	IIb
7	62	0.6-0.6/0.6-0.6	200m-200m	100m-100m	Bil. SFA-PA	IIb
8	57	0.7-0.7/0.7-0.7	200m-200m	100m-150m	Bil. TP-TA	IIb
9	57	0.8-0.8/0.8-0.8	1km-1km	500m-500m	Bil. TP-TA	IIa
10	70	0.8-0.6/0.8-0.6	250m-300m	200m-250m	Bil. SFA-PA	IIa
11	74	1.0-1.0/1.0-1.0	500m-500m	300m-400m	Bil. TP	IIa
12	75	0.7-0.8/0.7-0.8	100m-200m	50m-100m	Bil. SFA-PA	IIb
13	61	1.1-0.6/1.1-0.6	100m-150m	50m-100m	Sol SFA-PA	IIb
14	53	1.0-0.8/1.0-0.8	300m-350m	200m-300m	Sağ SFA	IIa
15	70	1.1-0.6/1.1-0.6	50m-50m	20m-20m	Sol PA	IIb
16	42	0.8-0.7/0.8-0.7	300m-400m	200m-200m	Bil. PA	IIa
17	68	0.7-0.6/0.7-0.6	200m-300m	100m-150m	Sağ SFA-PA	IIb
18	33	0.8-0.8/0.8-0.8	500m-500m	200m-200m	Bil. TP-TA	IIa
19	62	0.8-0.5/0.8-0.5	100m-150m	50m-100m	Sağ PA-SFA	IIb
20	59	0.7-0.6/0.7-0.6	100m-100m	50m-50m	Bil. SFA	IIb
21	58	0.9-0.6/0.9-0.6	200m-250m	100m-150m	Sol PA	IIb
22	43	0.7-0.8/0.7-0.8	300m-400m	200m-200m	Sol PA	IIa
23	70	1.0-0.7/1.0-0.7	300m-400m	200m-200m	Sol SFA	IIa
24	77	0.9-0.8/0.9-0.8	300m-300m	200m-200m	Sol SFA	IIa
25	67	0.8-1.0/0.8-1.0	300m-350m	200m-300m	Sağ SFA	IIa
26	72	1.0-0.8/1.0-0.8	300m-400m	200m-250m	Sol CFA	IIa
27	65	0.8-1.0/0.8-1.0	300m-350m	200m-250m	Sağ SFA	IIa
28	58	0.9-1.0/0.9-1.0	300m-300m	200m-250m	Sağ SFA	IIa
29	64	1.0-0.8/1.0-0.8	300m-400m	200m-300m	Sol SFA-PA	IIa
30	30	0,9-0,8/0,9-0,8	300m-400m	200m-250m	Sol PA	IIa

SFA: süperficial femoral arter, CFA: common femoral arter, PA: popliteal arter, TP : Tibialis posterior arter, TA : Tibialis anterior arter

Çalışmaya katılan 50 yaş ve altındaki 6 hastanın 4 ünde max. yürüme mesafesinde, 2 sinde de ağrısız yürüme mesafesinde artış saptanmışken, ABI değerlerinde değişiklik saptanmamıştır. 50 yaş üzeri 24 hastanın sadece birinde ABI değerlerinde artış tespit edilmişken, 14 hastada max. yürüme mesafesinde, 17 hastada da ağrısız yürüme mesafesinde artış tespit edilmiştir.

Tablo 7. Vasküler lezyonun tutulum yerine göre tedavinin yanıt durumu

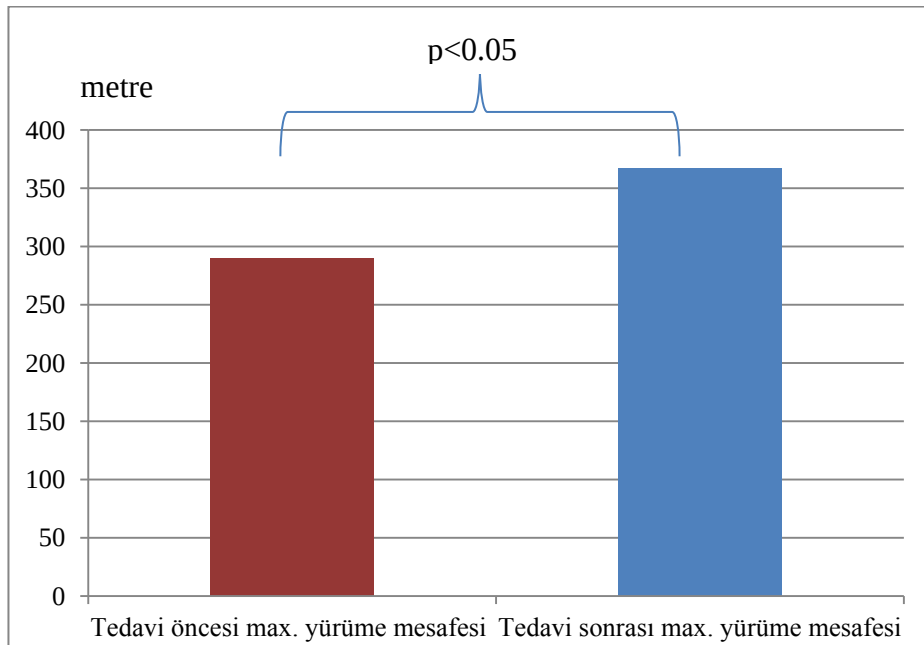
	Femoral Tutulum (8 Hasta)	Popliteal Tutulum (9 Hasta)	Femoropopliteal Tutulum (8 Hasta)	Kurural Tutulum (5 Hasta)
Maksimum yürüme mesafesinde artış	5 hasta	5 hasta	7 hasta	1 hasta
Ağrısız yürüme mesafesinde artış	5 hasta	4 hasta	7 hasta	3 hasta
ABI	Değişmedi	1 hastada artış	Değişmedi	Değişmedi

Hastaları lokalizasyona göre değerlendirdiğimizde izole femoral arter tutulumu olan 8 hastanın sadece 5'inde max. ve ağrısız yürüme mesafesinde artış olurken, ABI de değişiklik olmadığı tespit edilmiştir, tedaviye yanıt ortalama olarak %62.5 olarak ölçülmüştür. İzole popliteal arter tutulumu olan 9 hastanın 5'inde max. yürüme mesafesinde, 4'ünde ağrısız yürüme mesafesinde ve birinde de ABI değerlerinde artış tespit edilmiştir, tedaviye yanıt ortalama olarak %55.5 olarak ölçülmüştür. Kurural arterler (tibialis ant.-post.) tutulumu olan 5 hastanın sadece birinde max. yürüme mesafesinde, 3'ünde de ağrısız yürüme mesafesinde artış tespit edilmişken, ABI değerlerinde değişiklik saptanmamıştır, yanıt ortalama olarak %60 olarak ölçülmüştür. Femoropopliteal tutulum olan 8 hastanın 7'sinde max. ve ağrısız yürüme mesafesinde artış tespit edilmişken, ABI değerlerinde değişiklik olmamıştır, tedaviye yanıt ortalama olarak %87.5 olarak ölçülmüştür. Buna göre femoropopliteal tutulumu olan hastaların tedaviye yanıtları daha iyi olmuştur. En az tedaviye yanıt oranları kurural arter tutulumu olan hastalarda tespit edilmiştir.

Tablo 8. Vasküler lezyonun fontain evresine göre tedavinin yanıt durumu

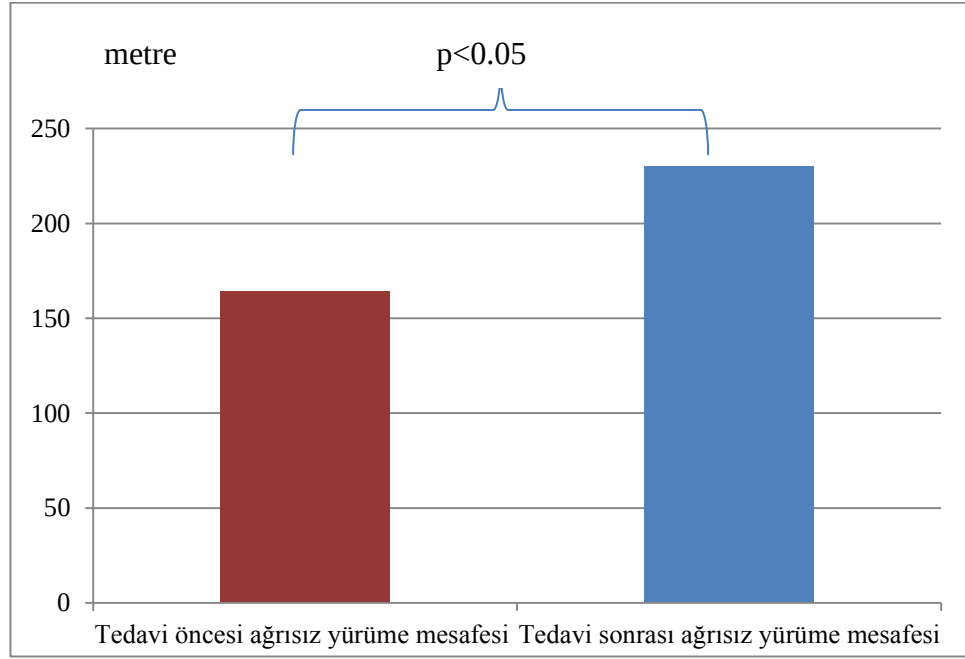
	Fontain 2a (17 Hasta)	Fontain 2b (13 Hasta)
Maksimum yürüme mesafesinde artış	10 hasta	9 hasta
Ağrısız yürüme mesafesinde artış	10 hasta	10 hasta
ABI	1 hastada artış	Değişmedi

Fontain sınıflamasına göre evre II a olan 17 hastanın sadece birinde ABI de artış tespit edilmişken, 10 hastada da max. ve ağrısız yürüme mesafesinde artış tespit edilmiştir, tedaviye yanıt ortalama olarak %58 olarak ölçülmüştür, evre II b olan 13 hastanın 9'unda max. yürüme mesafesinde, 10'unda da ağrısız yürüme mesafesinde artış tespit edilmiştir, ABI değerlerinde değişiklik saptanmamıştır, tedaviye yanıt ortalama olarak %76 olarak ölçülmüştür. Evre II b olan hastaların tedaviye yanıtları daha iyi olmuştur.



Şekil 2. Trimetazidin dihidroklorid tedavisiyle max. yürüme mesafelerindeki değişim

Tedavi sonrasında maksimum yürüme mesafesinde de anlamlı derecede ($p<0,05$) artış görülmüştür. Tedavi öncesinde ortalama max. yürüme mesafesi 290 metre iken tedavi sonrasında 360 metre olarak ölçülmüştür (Şekil 5).



Şekil 3. Trimetazidin dihidroklorid tedavisiyle ağrısız yürüme mesafesi arasındaki değişim

Hastalarda ağrısız yürüme mesafesinde anlamlı derecede ($p<0,05$) artış görülmüştür. Tedavi öncesinde ortalama ağrısız yürüme mesafesi 160 metre iken tedavi sonrasında 225 metre olarak ölçüldü (Şekil 6).

DM ve HT'nin max. ve ağrısız yürüme mesafelerine etkisi açısından istatistiki olarak yapılan analizde gruplar arasında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p:0,776$). Bunun nenedide diabetik ve hipertansif hasta sayısının istatistiki açıdan yeterli miktarda olmamasıdır.

Tablo 9. Trimetazidin dihidroklorid tedavisiyle ABI ve ck, ck-mm değişimi

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
ABI	-	-	-
Ck	92,00±65,862	84,47±42,842	0,070
Ck-mm	17,47±18,948	19,13±22,788	0,281

Tüm hastalarda tedavi öncesi ABI değerlerine bakıldığında en düşük ABI 0,50, en yüksek ABI 1,0, ortalama 0.72 idi. Tedavi sonrası ortalama ABI değeri de 0.72 olması nedeniyle istatistiksel olarak hesaplanamamıştır. Bu sonuçlar trimetazidin dihidroklorid tedavisiyle ABI'nın bir değişiklik olmadığını göstermiştir.

Hastalarda tedavi öncesi ck.ck-mm değerlerinde tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Tıkayıcı atardamar hastalıkları korunma ve tedavi gerektiren, iyi tedavi edilmemiş olgularda değişik seviyelerde alt ekstremité amputasyonuna kadar giden ciddi bir sağlık problemidir. Periferik arter hastalığında klasik belirti intermitan kladikasyo olsa da ileri evre hastalarda en sık görülen belirti istirahat ağrısıdır. Ciddi istirahat ağrısı olması (Fontaine evre III) ve bölgesel doku nekrozu ile ülserlerin varlığı (Fontaine evre IV) ekstremité hayatının tehlikede olduğunu işaret eder (2).

Kladikasyo'dan ekstremité kaybı riski oldukça düşük (%1-2) olmasına karşın, yıllık ölüm riski %5-10 oranındadır. Bu oran benzer yaşı grubuna göre 3-4 kat fazladır (1). En önemli ölüm nedeni başta koroner arter hastalığı olmak üzere aterosklerozun diğer organ tutulumlarıdır.

Bu nedenle tedavide amaç hastanın semptomlarının düzeltilmesinin yanında hastalığın ilerlemesinin engellenmesi, lokal ve sistemik komplikasyonların azaltılmasına yönelik olmalıdır. Bu amacı gerçekleştirecek olan en iyi tedavi temel olarak risk faktörlerinin azaltılmasını (tütün kullanımının bırakılması, etkin kan şekeri kontrolü, HT ve hiperlipidemi tedavisi) içerir.

Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber egzersiz özellikle kladikasyo hastalarında yürüme mesafesinde önemli düzelme sağlamaktadır. Özellikle bir fizyoterapist eşliğinde yapılan ya da haftada üç gün birer saatlik tempolu yürüme şeklinde yapılan egzersiz belirgin etki sağlayabilmekte, düzelen kalp-akciğer rezervinin de etkisi ile yürüme mesafesinde ortalama %150 oranında düzelme sağlanabilmektedir

(41,42). Yürüme testinde hastanın ağrı ile yürüyebileceği maksimum mesafeye kadar yürütülmesi, ağrının başladığı noktaya kadar yürütülmesine göre daha üstündür.

Periferik arterlerde revaskülarizasyon yapılması ne yazık ki hastanın sorununu tamamen çözememektedir. Hastaların bir bölümünde greft zaman içinde tromboze olmakta ve sekonder revaskülarizasyon girişimleri ya da amputasyon gerekebilmektedir. Sorunlu greftler tromboze olmadan yakalanabildiklerinde çok daha basit işlemlerle greftlerin açık kalma süresi uzatılabilmektedir. Bu nedenle ameliyat sonrası takip protokolü en az ameliyat kadar önemlidir (97). Endovasküler ve açık damar cerrahisi yöntemleri birbirleri ile karşılaştırıldığında kısa ve orta vadede ekstremité kaybı ve yaşam kalitesi yönünden her iki yöntemin farklı olmadığı bildirilmektedir (98). Bununla birlikte şiddetli iskemisi olan olguların yaklaşık %39'unda revaskülarizasyon uygulanamamaktadır. Bu hastalarda amputasyon cerrahisine gereksinim daha fazla olmaktadır ve ancak %25 hastada ekstremité kurtulabilmektedir (99,100). Bu nedenle periferik arter hastalarında ilaç tedavisi büyük önem arz etmektedir.

İlaç tedavisinde antikoagülan (heparin, warfarin), antiagregan (Aspirin, Klopidoğrel, Tiklopidin) ve vazodilatör (Pentoksifilin, Cilostazol, Naftidrofuryl) ilaçlar kullanılmaktadır. Antiagregan tedavinin periferik aterosklerozun ilerlemesini yavaşlattığı, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi de azalttığı birçok çalışmada tespit edilmiştir (101). PAH olan hastalarda yapılan ve tüm antitrombosit ajanların araştırıldığı bir meta analizde, antitrombosit tedavi ile iskemik olaylarda %23'lük bir azalma gösterilmiştir (102). Tiklopidin'in trombosit antiagreganı olarak ASA'dan daha etkili olduğu ortaya konmuştur, ancak nötropeni ve agranülositoz gibi ağır yan etkilere yol açma riski, kullanılışını sadece ASA'ya duyarlı ya da intoleranslı kişilerle sınırlamaktadır. Klopidoğrel ile aspirinin karşılaştırıldığı CAPRIE çalışmasında klopidoğrel'in aspirine oranla sonradan meydana gelebilecek iskemik olayları %23,8 daha fazla azalttığı; yan etki olarak klopidoğrel alan hastaların aspirin alanlara oranla daha fazla diyare, deride kızarıklık ve kaşıntı oluşturduğu, buna karşılık çok daha az oranda gastrointestinal sistem yan etkileri ortaya çıkarttığı belirtilmiştir (63). Birkaç meta-analizde pentoksifilinin plaseboya göre yürüme mesafesinde orta dereceli artma sağladığı gösterilmişse de periferik arter hastalığının tedavisinde yeri tartışmalıdır (103,104).

Son yıllarda alt ekstremite tıkaçıcı arter hastalıklarında yeni bir tedavi alternatifi olarak gündeme gelen antiiskemik ajan olan trimetazidin dihidrokloridin uzun süreli vazodilatasyon yapan, trombosit agregasyonunu inhibe eden hipoksik ve iskemik bozukluklarda metabolizmayı devam ettirerek dokuların fonksiyon görmeye devam etmesini sağlayan bir ajan olması antiagregan ve/veya antikoagulan tedavinin yanında kullanılabileceği fikrini gündeme getirmiştir. Tek yada tekrarlanan dozlardan sonra TMZ'nin yarılanma ömrü yaklaşık 6 saattir (105). Uygulanan TMZ dozunun %80'den çoğu 48 saat içinde ve %62'si değişmeksizin idrarla atılır (105). Literatürde trimetazidin tedavisinin doğrudan hemodinamik etkisi yoktur. Bu ilaç, hücrenin oksijene olan ihtiyacını azaltarak, iskeminin hücrede meydana getirdiği metabolik değişikliklere karşı hücreyi ve iskemik hücrenin enerji potansiyelini korur (106-108).

Vaudry ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, kurbağa modelinde perilenfatik alanda serbest oksijen radikalleri oluşturmak üzere phenazine methosulfate (PMS) uygulanmış ve bunun sonucunda afferent nörotransmitter salınımında azalma meydana gelmiştir. Diğer yandan başka gruba da PMS ile birlikte trimetazidin uygulanmış ve TMZ'nin, PMS'in yaptığı etkileri önlediği görülmüş ve TMZ'nin kokleovestibüler sistem üzerinde iskeminin indüklediği serbest oksijen radikallerinin etkilerini ortadan kaldırdığı sonucuna varmışlardır (107). Hücrenin ATP içeriğinin azalmasını engeller, hücre içi asidozu azaltır (109,110,111) ve hücreyi serbest oksijen radikallerinin zararlı etkilerine karşı korur (112,113).

Bellardinelli ve arkadaşları (114) iskemik kalp yetersizliği olan hastalarda trimetazidin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkilerini araştırmıştır. Daha önce miyokard enfarktüsü geçirmiş, çok damar koroner arter hastalığı olan 38 kalp yetersizliği hastası (New York Heart Association=NYHA evre II-III) trimetazidin ve plaseboya randomize edilmiştir. Başlangıçta ve 2 ayın sonunda tüm hastalara dobutamin stres ekokardiyografi ve egzersiz testi uygulanmıştır. Trimetazidin ile tedavi edilen hastalarda istirahat halindeki sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu anlamlı şekilde artmıştır. Yine başka bir yapılan çalışmada; 68 erkek periferik arter hastası alınmış, aspirin alan iki gruptan birine trimetazidin 12 ay süre ile verilmiş, bu süre boyunca bakılmış ki hastaların ağrısız ve max. yürüme mesafesinde belirgin artış olduğu ve ABI önemli bir değişiklik olmadığı tespit edilmiş, yine trimetazidin verilen grupta sistemik inflamatuvar cevapta (high sensitive CRP düzeyi) ve endotelial disfonksiyonla

karakterize olan sVCAM-1 (soluble fraction of vascular cell adhesion molecule-1 – artması disfonksiyon lehinedir) de belirgin azalma olduğu tespit edilmiş (115). Ayrıca yüksek İL-6 ve SVCAM-1 düzeyleri ile Periferik arter hastalarında foksiyonel kapasite de azalma arasında bir ilişki olduğu görülmüş (116). Bir başka çalışmada Diabetik ratlarda yapılan karotid arter balon hasarı sonrasında iki gurub karşılaştırılmış, bir gruba trimetazidin verilmiş ve 4 hafta sonra bu grupta intima- media oranında doza bağımlı olarak ciddi bir azalma tespit edilmiş, bu da vasküler düz kas hücre proliferasyonunda azalma ve aksine re-endotelizasyonda artma ile ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak ta trimetazidin tedavisi sonrasında restenozdaki azalma antioksidatif ve antiinflamatuvar özelliklere bağılı olarak geliştiğı düşünülmektedir (117). Cristiana Vitale ve ark. 2011 de yayınlanan 100 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada egzersiz performansını karşılaştırmışlar. Trimetazidin ve plasebo verilen iki grup 3 ay süre ile takip edilmiş. Bu 3 ayın sonunda trimetazidin verilen grupta max.yürüme mesafesinde belirgin olarak bir artış olduğu, ABI değışiklik olmadığı ve sonuç olarak trimetazidin kullanan periferik arter hastalarında egzersiz performansında belirgin artış olduğu tespit edilmiş.(9)

6. SONUÇLAR

Bu çalışmamızda elde edilen bulgular aşağıdaki sonuçlara varmamızı sağlamıştır:

1. Tüm hastalarda tedavi öncesi ABI değerlerine bakıldığında en düşük ABI 0,50, en yüksek ABI 1,0, ortalama 0.72 idi. Tedavi sonrası ortalama ABI değeri de 0.72 olması nedeniyle istatistiksel olarak hesaplanamamıştır. Bu sonuçlar trimetazidin dihidroklorid tedavisiyle ABI'nın bir değişiklik olmadığını göstermiştir.
2. Hastalarda tedavi öncesi ck.ck-mm değerlerinde tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.
3. Hastalarda ağrısız yürüme mesafesinde anlamlı derecede ($p<0,05$) artış görülmüştür. Tedavi öncesinde ortalama ağrısız yürüme mesafesi 160 metre iken tedavi sonrasında 225 metre olarak ölçüldü.
4. Tedavi sonrasında maksimum yürüme mesafesinde de anlamlı derecede ($p<0,05$) artış görülmüştür. Tedavi öncesinde ortalama max. yürüme mesafesi 290 metre iken tedavi sonrasında 360 metre olarak ölçülmüştür.
5. Max. ve ağrısız yürüme mesafelerinde DM ve HT olan ve olmayan grup arasında istatistiki açıdan anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p:0,776$). Bunun nedenide diyabetik ve hipertansif hasta sayısının yeterli miktarda olmamasıdır.
6. Çalışmaya katılan 50 yaş ve altındaki 6 hastanın 4 ünde max. yürüme mesafesinde, 2 sinde de ağrısız yürüme mesafesinde artış saptanmışken, ABI değerlerinde değişiklik saptanmamıştır. 50 yaş üzeri 24 hastanın sadece birinde ABI değerlerinde artış tespit

edilmişken, 14 hastada max. yürüme mesafesinde, 17 hastada da ağrısız yürüme mesafesinde artış tespit edilmiştir.

7. Hastaları lokalizasyona göre değerlendirdiğimizde izole femoral arter tutulumu olan 8 hastanın sadece 5'inde max. ve ağrısız yürüme mesafesinde artış olurken, ABI de değişiklik olmadığı tespit edilmiştir, tedaviye yanıt ortalama olarak %62.5 olarak ölçülmüştür. İzole popliteal arter tutulumu olan 9 hastanın 5'inde max. yürüme mesafesinde, 4'ünde ağrısız yürüme mesafesinde ve birinde de ABI değerlerinde artış tespit edilmiştir, tedaviye yanıt ortalama olarak %55.5 olarak ölçülmüştür. Kurural arterler (tibialis ant.-post.) tutulumu olan 5 hastanın sadece birinde max. yürüme mesafesinde, 3'ünde de ağrısız yürüme mesafesinde artış tespit edilmişken, ABI değerlerinde değişiklik saptanmamıştır, yanıt ortalama olarak %60 olarak ölçülmüştür. Femoropopliteal tutulum olan 8 hastanın 7'sinde max. ve ağrısız yürüme mesafesinde artış tespit edilmişken, ABI değerlerinde değişiklik olmamıştır, tedaviye yanıt ortalama olarak %87.5 olarak ölçülmüştür. Buna göre femoropopliteal tutulumu olan hastaların tedaviye yanıtları daha iyi olmuştur. En az tedaviye yanıt oranları kurural arter tutulumu olan hastalarda tespit edilmiştir.

8. Fontain sınıflamasına göre evre II a olan 17 hastanın sadece birinde ABI de artış tespit edilmişken, 10 hastada da max. ve ağrısız yürüme mesafesinde artış tespit edilmiştir, tedaviye yanıt ortalama olarak %58 olarak ölçülmüştür, evre II b olan 13 hastanın 9'unda max. yürüme mesafesinde, 10'unda da ağrısız yürüme mesafesinde artış tespit edilmiştir, ABI değerlerinde değişiklik saptanmamıştır, tedaviye yanıt ortalama olarak %76 olarak ölçülmüştür. Evre II b olan hastaların tedaviye yanıtları daha iyi olmuştur.

9. Kısa süreli ve gecikmeli salınlı trimetazidin dihidroklorid tedavisiyle periferik arter hastalarında güvenli bir şekilde iyileşme mümkün olabilir.

10. Bu çalışmada elde edilen kısa süreli ve gecikmeli salınlı trimetazidin dihidroklorid tedavisinin sonuçları, her ne kadar yararlı ve güvenli olduğu konusunda sonuçlar ortaya koymakta ise de, bu hususta yapılacak daha geniş hasta serileri içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Hiatt WR. Atherogenesis and the medical management of atherosclerosis. In: Rutherford, ed. Vascular Surgery. Philadelphia: Elsevier Saunders Company; 2005.p.582-601.
2. Loosemore TM, Chalmers TC, Dormandy JA. A meta analysis of randomized placebo control trials in Fontaine stages III and IV peripheral occlusive arterial disease. *Int Angiol* 1994;13:133-42.
3. Kuyama T, Umemura H, Sudo T, et al. Clinical studies on various therapy for the intractable trauma of toes and fingers in cases of diabetes mellitus and peripheral ischaemic diseases. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 1988; 89:763-70.
4. Al-Khaldi A, Al-Sabti H, Galipeau J, Lachapelle K. Therapeutic angiogenesis using autologous bone marrow stromal cells: improved blood flow in a chronic limb ischaemia model. *Ann Thorac Surg*. 2003 Jan; 75(1):204-9.
5. Lavanchy N, Martin J, Rossi A. Anti-ischemic effects of trimetazidin: ³¹P-NMR spectroscopy in the isolated rat heart. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1987;286:97-110.
6. Belardinelli R. Trimetazidin and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol*. 2000;19(Suppl 5):V35-9.
7. Knight C, Fox K. From antianginal drugs to myocardial cytoprotective agents. *Am J Cardiol*. 1995;76:Abstract
8. Opie L, Preconditioning and metabolic anti-ischaemic agents *European Heart Journal* (2003) 24, 1854-1856
9. Cristiana V, Giuseppe M, Francesco P, et al. Trimetazidin improves exercise performance in patients with peripheral arterial diseases Centre for Clinical and Basic Research, Department of Medical Sciences, IRCCS San Raffaele Pisana, Via Della Pisana, 235, 00163 Rome, Italy, pharmacological research 2011 apr, 63(4):273-83.
10. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, et al: The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 71: 510-5, 1985.

11. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, et al: Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18: 185-92, 1998.
12. Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, et al: The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J.Epidemiol* 25:282-90,1996.
13. Ceylan İ. Arter hastalıkları In Ceylan İ. ed. Ankara: Cerrahi Türkiye Klinikleri Yayınevi; 1996.s. 596-601.
14. Jelnes R, Gaardsting O, Hougaard Jensen K, et al. Fate in intermittent claudication: outcome and risk factors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:1137-40.
15. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. Transatlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surgery* 2000;(1 Pt 2):S1-S296.
16. Tierney S, Fennessy F, Hayes D. ABC of arterial and vascular disease, secondary prevention of peripheral vascular disease. *BMJ* 2000;320:1262-5.
17. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006 Mar 21;113(11):e463-654.
18. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-5.
19. Stary HC. The histological classification of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.p.463-74.

20. Hughson WG, Munn JI, Garrod A: Intermittent claudication: Prevalance and risk factors. *BMJ* 1: 1379, 1978.
21. Imparato AM, Kim GE, Davidson T, et al: Intermittent claudication: its natural course. *Surgery* 78: 795, 1975.
22. Lloyd M, Taylor Jr, M. D., Gregory L. Moneta, MD. Naturel history and nonoperative treatment of chronic lower extremity ischemia 929.
23. Hansson G, Nilsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology* 1st ed. USA. Elsevier Science Limited; 2001. p.1.1. 1-12.
24. Davies MJ. Pathology of Coronary Atherosclerosis. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart*. 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill 25- Medical Publishing Division; 2001. Ch36, p.1095-1105.
25. Jamrozik K. Epidemiology of Atherosclerotic Disease. Crawford M.H. Dimarco J.P (eds) *Cardiology*, 1st edition Mosby International Ltd. England. 2003. pp: 234-239.
26. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart*. 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. Ch35: p.1065-1093.
27. Yayınoğlu A. Periferik arter hastalıkları. In: Sayek İ, ed. *Temel Cerrahi*. Ankara Güneş Kitabevi Ltd. Şti; 1996.s.2095-121.
28. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. TASC II working group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33:1-75.
29. Dormandy J. Peripheral vascular disease. *Med North Am* 1994;353-60.
30. Orchard TJ, Strandness DE. Assessment of peripheral vascular disease in diabetes: report and recommendations of an international workshop sponsored by the American Diabetes Association and the American Heart Association September 18-20, 1992, New Orleans, Louisiana. *Circulation* 1993;88:819-28.
31. Çakır B, Ünlü E. Periferik Vasküler Hastalıklarda Radyolojik Görüntüleme. *Kalp ve Damar Cerrahisi*, Birinci baskı, Editör Duran E, Çapa Tıp Kitabevi, İstanbul, 569-608.

32. Regensteiner JG, Hiatt WR. Current Medical Therapies for patients with peripheral arterial disease: A critical review. *Am J Med* 2002; 112:49-57.
33. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood- glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-53.
34. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive bloodglucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
35. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
36. Burns P, Gough S, Bradbury AW. Management of peripheral arterial disease in primary care. *BMJ* 2003;326:584-8.
37. Heintzen MP, Strauer BE. Peripheral vascular effects of beta blockers. *Eur Heart J* 1994;15(suppl C):2-7.
38. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
39. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
40. Westendorp IC, in't Veld BA, Grobbee DE, Pols HA, Meijer WT, Hofman A, Witteman JC. Hormone replacement therapy and peripheral arterial disease: the Rotterdam study. *Arch Intern Med* 2000;160:2498-502.
41. Leng GC, Fowler B, Ernst E. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000990.
42. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain: a meta analysis. *JAMA* 1995;274:975-80.
43. Comerota AJ. Endovascular and surgical revascularization for patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol* 2001;87(12A):34D-43D.

44. Whyman MR, Fowkes FG, Kerracher EM, et al. Randomised controlled trial of percutaneous transluminal angioplasty for intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;12:167-72.
45. Johnston KW. Iliac arteries: reanalysis of results of balloon angioplasty. *Radiology* 1993;186:207-12.
46. Tegtmeier CJ, Hartwell GD, Selby JB, et al. Results and complications of angioplasty in aortoiliac disease. *Circulation* 1991;83(suppl I):153-I-60.
47. Cejna M, Thurnber S, Illiasch H, et al. PTA versus Palmaz Stent Placement in Femoropopliteal Artery Obstructions: A multicenter Prospective Randomized Study. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:23-31.
48. Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, et al. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *N Engl J Med*. 2006;354:1879-88.
49. Matsi PJ, Manninen HI, Vanninen RL, et al. Femoropopliteal angioplasty in patients with claudication: primary and secondary patency in 140 limbs with 1-3 year follow up. *Radiology* 1994;191:727-33.
50. Laxdal E, Jenssen GL, Pedersen G, Aune S. Subintimal angioplasty as a treatment of femoropopliteal artery occlusions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:578-82.
51. De Vries SO, Hunink MGM. Results of aortic bifurcation grafts for aortoiliac occlusive disease: A meta analysis. *J Vasc Surg* 1997;26:558-69.
52. Klinkert P, Schepers A, Burger DH, et al. Vein versus polytetrafluoroethylene in above-knee femoropopliteal bypass grafting: five-year results of a randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 2003;37:149-55.
53. Dökmenci İ. Kardiyovasküler Farmakoloji. Kalp ve Damar Cerrahisi, Birinci baskı, Editör Duran E, Çapa Tıp Kitabevi, İstanbul, 71-180.
54. Balsano F, Coccheri S, Libretti A, et al. Ticlopidine in the treatment of intermittent claudication: a 21-month double-blind trial. *J Lab Clin Med* 1989; 114:84-91.
55. Lindgarde F, Jernes R, Bjorkman H, et al. Conservative drug treatment in patients with moderately severe chronic occlusive peripheral arterial disease. Scandinavian Study Group. *Circulation*. 1989; 80:1549-56.

56. Porter JM, Cutler BS, Lee BY, et al. Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication: multicenter controlled double-blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients. *Am Heart J* 1982; 104:66-72.
57. Stone WM. Stroke prevention by cilostazol in patients with cerebrovascular disease, peripheral artery disease, and coronary stenting: A metaanalysis of clinical trials. The European Society for Vasc. Surg, 21th Meeting, September 2007, Madrid, Abstract No: 30.
58. Witt W, Baldus B, Müller B. Antithrombotic profile of iloprost in experimental models of arterial and venous thrombosis. In Gryglewski RJ, Stok G (eds). Prostacyclin and its stable analogue Iloprost. Springer Verlag, Berlin 1987;81-90.
59. Müller B, Krast T, Stürzebecher S, et al. Potential therapeutic mechanisms of stable prostacyclin (PGI₂) – mimetics in severe peripheral vascular disease. *Acta Biomed Biochim* 1988;47:40-4.
60. Lavanchy N, Martin J, Rossi A. Anti-ischemic effects of trimetazidin: ³¹P-NMR spectroscopy in the isolated rat heart. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1987;286:97-110.
61. Knight C, Fox K. From antianginal drugs to myocardial cytoprotective agents. *Am J Cardiol.* 1995;76:Abstract
62. Belardinelli R. Trimetazidin and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol.* 2000;19(Suppl 5):V35-9.
63. Knight C, Fox K. From antianginal drugs to myocardial cytoprotective agents. *Am J Cardiol.* 1995;76:Abstract
64. Opie L, Preconditioning and metabolic anti-ischaemic agents *European Heart Journal* (2003) 24, 1854-1856
65. Opie L, Preconditioning and metabolic anti-ischaemic agents *European Heart Journal* (2003) 24, 1854-1856
66. Singh B. Mechanism of action of a novel metabolically active antianginal agent (trimetazidin) delineated by PET. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:132 Abs

67. Mody FV, Singh BN, Mohiuddin IH, et al. Trimetazidin-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography. *Am J Cardiol* 1998;82:42-9
68. Reymond F, Steyaert G, Carrupt PA, et al. The pH-partition profile of the anti-ischemic drug trimetazidin may explain its reduction of intracellular acidosis. *Pharm Res* 1999;16:616-24. Abs
69. Renaud JF. Internal pH, Na⁺, and Ca²⁺ regulation by trimetazidin during cardiac cell acidosis. *Cardiovasc Drugs Ther* 1988;1:677-86. Abs
70. Blardi P, de Lalla A, Volpi L, et al. Increase of adenosine plasma levels after oral trimetazidin: a pharmacological preconditioning? *Pharmacol Res* 2002;45:69-72.
71. Ikizler M, Dernek S, Sevin B, Kural T. Trimetazidin improves recovery during reperfusion in isolated rat hearts after prolonged ischemia. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3:303-8.
72. Di Pasquale P, Lo Verso P, Bucca V, et al. Effects of trimetazidin administration before thrombolysis in patients with anterior myocardial infarction: short-term and long-term results. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999;13:423-8.
73. Veitch K, Maisin L, Hue L. Trimetazidin effects on the damage to mitochondrial functions caused by ischemia and reperfusion. *Am J Cardiol* 1995;76:25-30.
74. Argaud L, Gomez L, Gateau-Roesch O, et al. Trimetazidin inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and prevents lethal ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 2005;39:893-9.
75. Gambert S, Vergely C, Filomenko R, et al. Adverse effects of free fatty acid associated with increased oxidative stress in postischemic isolated rat hearts. *Mol Cell Biochem* 2006;283:147-52.
76. Abacı A, Kabakçı G, Trimetazidin Türkiye Klinikleri *J Cardiology* 1996;4:228-31.
77. Maridonneau Parini I, Harpey C. Effects of trimetazidin on membrane damage reduced by oxygen free radicals in human red cells. *Br J Clin Pharmacol* 1985;20:148-51.

78. Patnos C, Bescond-Jacquet A, Tzeis S, et al. Trimetazidin protects isolated rat hearts against ischemia-reperfusion injury in an experimental timing – dependent manner. *Basic Res Cardiol* 100: 154-160 (2005).
79. Williams FM, Tanda K, Kus M, Williams TJ. Trimetazidin inhibits neutrophil accumulation after myocardial ischaemia and reperfusion in rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:828-33. Abs
80. Tritto I, Wang P, Kuppusamy P, et al. The antianginal drug trimetazidin reduces neutrophilmediated cardiac reperfusion injury. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;46:89-98.
81. Marzilli M, Klein W, Efficacy and tolerability of trimetazidin in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials, *Coronary Artery Disease* 2003;14:171-179.
82. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, et al. Trimetazidin in Angina Combination Therapy--the TACT study: trimetazidin versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther* 2005;12:35-42.
83. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T, Hastalıkların Patogenez ve Tedavisinde Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidanlar, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1997;3-4:96-101.
84. Lavanchy N, Martin J, Rossi A. Anti-ischemic effects or trimetazidin: ³¹P-NMR spectroscopy in the isolated rat heart. *Arch. İnt. Pharmacodyn. Ther* 1987;286:97-110.
85. Mody FV, Singh BN, Mohuiddin IH, et al. Trimetazidin induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography. *Am.J.Cardiol* 1998;82:42-49 Abs
86. Fantini E, Athias P, Demaison L, Gynberg A., Protective effects of trimetazidin on hypoxic cardiac myocytes from the rat. *Funda Clin Pharmacol* 1997;11:427-439.
87. Lagadic-Gossman D, Prigent KLE, Feuvray D. Effects of trimetazidin on Ph regulation in the rat isolated ventricular myocyte. *Br. J. Pharmacol* 1996;117:831-838.

88. Young Cha C, Oka C, Earm Y, Wakabayashi S, Noma A, A Model of Na/H Exchanger and Its Central Role in Regulation of pH and Na in Cardiac Myocytes *Biophysical Journal* 97; 2009 2674-2683.
89. Davies, K.J.A., Goldberg, A.L. Proteins damaged by oxygen radicals are rapidly degraded in extracts of red blood cells. *J.Biol. Chem*, 1987;262:8227-8234.
90. Davies, K.J.A., Lin, S.W., Pacifici, R.E. Protein damage and degradation by oxygen radicals: IV Degradation of denaturated protein. *J.Biol. Chem.* 1987; 262:9914- 9920.
91. Maridonneau-Parini I, Garay RP, Braguet P. The effect of lipid peroxidation on transport function in human erythrocytes. *Biomed. Biochem. Acta.* 1983;42:58-62.
92. Lavanchy N, Martin J, Rossi A. Trimetazidin preservation of the energy potential of the myocardium during ischemia and reperfusion. Phosphorus NMR spectroscopy study of the isolated heart. *Presse Med.* 1984;31:324-328 Abs.
93. Kay L, Finelli C, Aussedat J. Improvement of long term presservation of the isolated arrested rat heart by trimetazidin: effects on the energy state and mitochondrial function. *Am*; 1999;26: 791-810 Abs.
94. Lopaschuk G, Barr R, Thomas P, et al. Effects of Trimetazidin in Ex Vivo Working Ischemic Hearts Are Due to a Stimulation of Glucose Oxidation Secondary to Inhibition of Long-Chain 3-Ketoacyl Coenzyme A Thiolase *Circulation Research* 2003;93;33-37.
95. Tuunanen H, Engblom E, Naum A, et al. Trimetazidin, a Metabolic Modulator, Has Cardiac and Extracardiac Benefits in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118;1250-1258.
96. Ercan B, Tamer L, Atik U. Kreatin Kinaz izoenzimleri ve klinik önemleri. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;3:236-245.
97. Lundell A, Lindblad B, Berqvist D, et al. Femoropopliteal-cural graft patency is improved by an intensive surveillance program: A prospective randomized study. *J Vasc Surg* 1995;21:26-33.

98. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1925-34.
99. Wolf JHN. The definition of critical ischaemia-is this a concept of value? In: Greenhalgh RM, Jamieson CW, Nicolaides AN, eds. *Limb salvage and amputation for vascular disease*. London: Saunders WB, 1988;3-10.
100. Balzer K, Bechara G, Bisler H, et al. Reduction of ischaemic rest pain in advanced peripheral arterial occlusive disease. A double blind placebo controlled trial with iloprost. *Int Angiol*. 1991;10:229-32.
101. Antiplatelet trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
102. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
103. Girolami B, Bernardi E, Prins M, et al. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis, *Arch Intern Med* 159 (4) (1999), pp. 337-45.
104. Hood SC, Moher D, Barber GG. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomised controlled trials, *CMAJ* 155 (8) (1996), pp. 713-717.
105. Harpey C, Clauser P, Labrid C. Trimetazidin, a cellular anti ischemic agent. *Cadiovasc. Drugs Rev.* 1989;6,292-312.
106. Yukselen V, Karaoglu AO, Yenisey C, et al. Trimetazidin reduces the degree of fibrosis in alkali burns of the esophagus. *Journal of surgery* 2005;13: 505 –509.
107. Aubert A, Bernard C, Clauser P, et al. Cellular anti -ischemic agent, trimetazidin prevents the deleterious effects of oxygen free -radicals on the internal ear. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1990;107: 122 -127.
108. Devinder Singh, Kanwaljit Chopra. Effect of trimetazidin on renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Pharmacological Research* 2004;50:623-629.

109. Renaud JF. Internal pH, Na⁺, and Ca²⁺ regulation by trimetazidin during cardiac cell acidosis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1988;1:677-686.
110. Lavanchy N, Martin J, Rossi A. Anti -ischemic effects of trimetazidin: ³¹P - NMR spectroscopy in the isolated rat heart. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1997;286:97-110.
111. Lagadic-Gossman D, Prigent KLE, Feuvray D. Effects of trimetazidin on Ph regulation in the rat isolated ventricular myocyte. *Br. J. Pharmacol.* 1996;117:831-838.
112. Guarnieri C, Muscari C. Beneficial effects of trimetazidin on mitochondrial function and superoxide production in the cardiac muscle of monocrotaline - treated rats. *Biochem Pharmacol.* 1988;24:4685-4688.
113. Perletti G, monti E, Paracchini L. Et al. Effect of trimetazidin on early and delayed doxorubicin myocardial toxicity. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1989; 302:280-289.
114. Bellardinelli R, Purcario A. Effects of trimetazidin on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001; 23:2164-2170.
115. Buzin AG, Baranov AP, Sharkova NE, et al. evaluation of modified release trimetazidin effects in 12 months study in peripheral artery disease patients, Russian state medical university.
116. Mary M. McDermott, MDa, b, Kiang Liu, et al. Relation of Interleukin-6 and Vascular Cellular Adhesion Molecule-1 Levels to Functional Decline in Patients With Lower Extremity Peripheral Arterial Disease *Am J Cardiol* 2011;107:1392-1398.
117. Yoon JW, Cho BJ, Park HS, et al. Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Republic of Korea; Differential effects of trimetazidin on vascular smooth muscle cell and endothelial cell in response to carotid artery balloon injury in diabetic rats *Int J Cardiol.* 2012 Jan 10.

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Hasan Fatih Güzeldağ'a ait "Alt Ekstremitte Distal Tıp Periferik Arteriyel Tıkanıklığı Olan Hastalarda Kısa Süreli Trimetazidin Dihidroklorid Tedavisinin Klinik İyileşme Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 12/09/ 2013

Prof.Dr.H.Cemal KAHRAMAN
Kalp Damar Cerrahisi ABD-Başkanı

Prof.Dr.Yiğit F. AKÇALI
Kalp Damar Cerrahisi ABD Öğrt.Üyesi

Prof.Dr.H.Kutay TAŞDEMİR
Kalp Damar Cerrahisi ABD Öğrt.Üyesi