

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

EĞİTİM VE İDARİ SORUMLU: DOÇ.DR.FUNDA M. TÜRKMEN

HASHİMOTO TİROİDİTİ TANILI HASTALARDA ASEPTOMATİK PERİFERİK
ARTER HASTALIĞININ ANKLE-BRACHIAL INDEX (ABI) İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

TEZ DANIŞMANI: PROF.DR.REFİK DEMİRTUNÇ

DR. KÜBRA KÖRDEMİR

İSTANBUL 2017

TEŞEKKÜRLER

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca benden bilgi ,tecrübe ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, mesleki duruşu ile bana örnek olmuş değerli hocam, tez danışmanım, İç Hastalıkları Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ’a

Klinikte ve poliklinikte bilgi ve tecrübelerini paylaşan değerli hocam Doç.Dr.Funda M.TÜRKMEN ve klinik uzmanımız Dr. Mahir Orhan BERKER’e

Eğitimim süresince tamamladığım rotasyonlarımda benden tecrübe ve bilgilerini esirgemeyen hastanemiz Gastroenteroloji Kliniği Eğitim sorumlusu Doç. Dr. Can GÖNEN’e, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Serpil EROL’a , hastanemiz Radyoloji Kliniği Eğitim sorumlusu Prof. Dr. M. Masum ŞİMŞEK’ e , Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Erkan CEYLAN’a

Emekleriyle beni bugünlere getiren saygıdeğer aileme , birlikte uyum içinde çalıştığım Dr. Tuba ÖZTÜRK HALİLOĞLU, Dr. Sezin KIROĞLU UZUN, Dr. Yasemin KALDIRIM, Dr. Melisa Sanem ULULAR, Dr. Feyza ŞAHAN GÜRPINAR, Dr.Nilüfer NAKİŞOĞLU, Dr.Ezgi YARCI, Dr. Muharrem YILDIRIM ve diğer tüm asistan arkadaşlarım, hemşire ve personel ekibimize teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Kübra KÖRDEMİR

İÇİNDEKİLER

• 1) GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
• 2) GENEL BİLGİLER.....	8
• Hashimoto tiroiditi.....	11
• Periferik arter hastalığı.....	15
• 3) MATERYAL VE METOD.....	37
• 4) BULGULAR.....	40
• 5) TARTIŞMA.....	52
• 6) SONUÇ.....	61
• 7) ÖZET.....	62
• 8) KAYNAKLAR.....	65

KISALTMALAR

AACE: American Association of Clinical Endocrinologist

ABİ:Ankle-brachial index

ACC: The American College of Cardiology

ADA: American Diabetes Association

AHA: Amerikan Kalp Cemiyeti

AIRE 1: Otoimmün regülatör gen 1

ATP: Adult Treatment Panel

ATP: Adenozin tri fosfat

CETP: Kolesterol ester transfer protein

CRP: C-reaktif protein

CTLA- 4: Sitotoksik T lenfosit antijen- 4

DIT: Diiyodotirozin

DM:Diabetes mellitus

FFA: Serbest Yağ Asiti

GDP: Guanozin di fosfat

GM-CSF: Granülosit makrofaj koloni stimulan faktör

IDF : Intrnational Diabetes Foundation

ITT : İnsülin Tolerans Testi

IVGTT : İntravenöz Glukoz Tolerans Testi

HDL: High Dansity Lipoprotein

HDL-K: High Dansity Lipoprotein Kolesterol

HLA: İnsan lökosit antijen

HOMA : Homeostasis model assesment

KAH:Koroner arter hastalık

KVH:Kardiyovasküler hastalık

ICA:Internal carotud artery

IDL: Orta dansiteli lipoprotein

IL: İnterlökkin

INF- γ : interferon gama

KBY:Kronik böbrek yetmezliği

L-NMMA:NG-monometil-L-arginin

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

MAC:Medial arter kalsifikasyonu

MCP1 : Monocyte Chemoattractant Protein-1

MIT: Monoiyodotirozin

MRA: Manyetik rezonans anjiyografi

NO: Nitrik Oksit

NOS: Nitrik Oksit sentetaz

PAH:Periferik arter hastalığı

PPAR γ : Peroksizom Proliferator Activated Reseptor Gamma

QUICK: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index

RAGE: Receptor for Advanced Glycation End products

sdLDL: Küçük Yoğunluklu düşük dansiteli lipoprotein

SOD:Süperoksit dismutaz

SVS/ISCVS:Society for vascular surgery/International society for cardiovascular surgery

TASC: Anjiyoplasti ve Stent Yerleştirme Girişimleri

TNF : Tumor nekrozis faktör

TSH:Tiroid Stimulan Hormon

Tg: Tioglobulin

TPO: Tiroid peroksidaz

T4: Tiroksin

T3: Triiodotironin

TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon

TNF- α : Tümör nekroze edici faktör alfa

USG: Ultrasonografi

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

HMG- Co A: Hidroksimetilglutaril koenzim A **MHC:** Majör histokompatibilite kompleksi

VCAM-1: Vasküler hücre adhezyon molekülü-1

VKİ:Vücut-kitle indeksi

VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

WHO : World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

GİRİŞ VE AMAÇ

Hashimoto tiroiditi otoimmün bir hastalık olup toplumda görülen hipotiroidinin en sık sebebidir. Kronik lenfositik tiroidit veya otoimmün tiroidit olarak da adlandırılan bu hastalık en sık orta yaş grubunda olmak üzere her yaş grubunda görülebilir. Genel populasyonun %2'sinden fazlasında görülen Hashimoto tiroiditi kadınlarda erkeklerden daha sıktır(1-3).

Genellikle asemptomatik seyreden bu hastalık şu şekillerde prezante olabilir: ötroidi ve guatr, subklinik hipotiroidi, adolesan guatr. Hipotiroidik hastalardaki en belirgin şikayetler; cilt kuruması, hafızada zayıflama, düşünce yavaşlaması, kas güçsüzlüğü, halsizlik, kas krampları, soğuk intoleransı, gözlerde şişlik, kabızlık, ses kabalaşması, depresyon, eklem ağrıları, menstrüel düzensizlikler olarak tespit edilmiştir. Hipotiroidi ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişki ise hormon replasman tedavisinden sonra endotele bağlı vazodilatasyonun iyileşmesiyle gösterilmiştir. Bu ilişki sadece tiroid hormonlarının direkt etkisi dışında aynı zamanda yüksek serum lipid seviyeleri, Hashimoto tiroiditindeki otoimmünite ve birtakım inflamasyon markerları ile de ilişkili olabilir.

Endotel fonksiyonunun bozulması, koroner arter hastalığını haber veren en erken bulgudur. Birçok çalışmada henüz aterom plağı oluşmadan erken evrede endotel fonksiyonlarının bozulduğu saptanmıştır. Endotel disfonksiyonu sonucunda nitrik oksidin (NO) sentez ve salınımının azalması aterom plağı oluşumundan koroner arter hastalığına ve akut koroner sendrom gelişmesine doğru hızla ilerleyen süreci başlatır. Hipotiroidinin endotel disfonksiyonuna neden olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir(4-8). Bu çalışmaların bazılarında Hashimoto tiroiditinin de ateroskleroz gelişimine katkıda bulunacak şekilde lipid metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri ana faktör olarak kabul edilmiştir. Bir grup çalışmada ise hipotiroidinin lipid profilinden bağımsız olarak endotele olan etkileri nedeniyle ateroskleroza yol açtığı gösterilmiştir(9).

Periferik arter hastalığı da (PAH) sık görülen, genellikle etiyolojisinde ateroskleroz olan, yüksek prevalansı ve morbiditesi olan bir hastalıktır (10). Ateroskleroz, koroner ve baş-boyun damarlarını da etkilemesine rağmen PAH tanımı sıklıkla alt ekstremitte arterlerinin aterosklerotik hastalığı olarak kullanılmaktadır (11).

Alt ekstremitte PAH, alt ekstremitede yara ve amputasyonlarla sonuçlanabilen sık karşılaşılan bir durumdur. Aynı zamanda tüm vücutta görülebilecek ateroskleroz ile de ilişkilidir. Bu nedenle PAH olan bireyler kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar açısından oldukça yüksek bir risk grubundadır(12).

Fizik muayenede cilt sıcaklığı, periferik nabızlar yada üfürüm gibi bulgular asemptomatik periferik arter hastalığı olan hastalarda oldukça düşük duyarlılığa sahiptir(13). Ankle – brachial index (ABI), alt ekstremitte ile üst ekstremitte sistolik kan basınçlarını doppler USG kullanılarak karşılaştırıldığı basit, doğru sonuçları yüksek ve ucuz bir testtir(14). Bu çalışmada Hashimoto tiroiditli hastalarda ABI kullanılarak PAH taranmış ve bu iki patolojik durumun birlikteliğinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

TİROİD BEZİ VE FONKSİYONLARI

Tiroid Hormonlarının Fizyolojisi:

Tiroid bezi tipik olarak boynun ön alt bölgesinde, tiroid kartilajının alt tarafı ile 3. veya 4. trakeal kartilajın arasına yerleşmiş, isthmusla birbirine bağlanan iki loblu büyük bir endokrin organdır. Başlıca tiroksin (T4) ve triiodotiroinin (T3) hormonlarını salgılayarak organizmada çeşitli metabolik olaylara aracılık eder.

Hipotalamustan tiotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve hipofizden tiroid stimulan hormon (TSH) salgılanması tiroid bezi fonksiyonlarının düzenlenmesinde ilk basamakları oluşturur. TSH hipofizin anteromedial bölgesinden pulsatil olarak diüenal varyasyon ile salgılanır. (15).

Tiroid bezinde hormon üretimi, beze iyot alımı ve tiroid bezinin büyümesi TSH'nın tiroid bezi üzerindeki etkilerine bağlıdır. Dolaşımdaki tiroid hormon düzeylerindeki herhangi bir değişikliğe, hipofiz TSH salınımını arttırarak veya azaltarak yanıt verir. TSH reseptörleri tiroid folikül hücre membranında bulunur (15).

Tiroid hormonlarının sentezinde ilk basamak iyodun plazmadan aktif transportla tiroid hücreleri içine alınmasıdır. Bu olayda tiroid hücre membranında bulunan “Na/I symporter” denilen bir protein görev yapar (16).

Sentezin ikinci basamağı iyodun okside olmasıdır. İyot, hücre içerisinde otokontrol mekanizmayla belli bir seviyeye ulaşmaya kadar oksitlenir. Elementer iyot tirozin amino asidinin aromatik zincirine bağlanır. Bu olaya organifikasyon denir. Tirozine bir iyodun bağlanmasıyla monoiyodotirozin (MIT), iki iyodun bağlanmasıyla diiyodotirozin (DIT) oluşur. MIT ve DIT hormonal olarak inaktiftir (17).

Sentezin üçüncü ve son basamağı eşleşmedir (coupling). MIT ve DIT molekülü birleşerek triiyodotironini (T3), iki tane DIT molekülü birleşerek tiroksini (T4) oluşturur (17). Dolaşımdaki T4'ün tamamı ve T3'ün %20'si tiroid bezinde üretilir. T3'ün büyük bir kısmı karaciğer ve böbrek gibi dokularda 5'-deiodinaz enzimi aracılığıyla T4'ün deiyodinasyonu sonucu ortaya çıkar. T3'ün tiroid hormon reseptörlerine olan etkisi T4'ten 4- 10 kat daha fazladır. Ayrıca tiroid hormonlarının biyolojik aktivitesinin büyük kısmı T3'ün nükleer reseptörlerine bağlanması ve sonrasında tiroid hormonuna yanıtı gen dizilerinin ekspresyonunun düzenlenmesi ile oluşur. Tiroid hormonlarının yarı ömrü T4 için 1 hafta, T3 için 1- 3 gündür (16,18, 19).

T3 ve T4 hormonlarının sentezi TSH uyarısı altında peroksidaz enzimi aracılığıyla olur. Tiroid peroksidaz enzimleri foliküler hücrelerde iyodun oksidasyonu, organifikasyonu ve eşleşmesini katalizler. Peroksidaz enziminin eksikliği hipotiroidizme yol açar (20).

Tiroid Hormonunun Genel Etkileri:

1-Kalorijenik etki: Tiroid hormonları enerji üretiminin ve termogenezin temel modülatörüdür. T3 direkt olarak mitokondrial solunumu ve ATP (Adenozin trifosfat) sentezini artırır. Hipertiroidide termogenez artarken hipotiroidide azalmaktadır (21,22)

2-Sempatik sinir sistemine etkiler: Tiroid hormonları beta adrenerjik reseptör sayısını artırır ve katekolaminlerin postreseptör etkilerini şiddetlendirir (16). Hipertiroidili hastalarda hiperadrenerjik durumdaki hastalara benzer klinik semptomlar gözlenirken, hipotiroidinin semptomları ise azalmış sempatik tonusu düşündürür (23). Birçok araştırmacı hipertiroidide katekolaminlere karşı artmış, hipotiroidide ise azalmış duyarlılık olduğunu öne sürmektedir (24).

3-Pulmoner etkiler: Tiroid hormonları solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye normal cevabın sürdürülmesini sağlar (16).

4-Hematopoetik etkiler: Tiroid hormonları kemik iliğinin eritropoietik aktivitesini ve serum eritropoietin düzeyini artırır. Ayrıca eritrosit 2,3 difosfoglisarat miktarını artırarak dokulara oksijen verilmesini kolaylaştırır. Hipertiroidide kemik iliği aktivitesi artıp eritrositoz görülürken, hipotiroidide anemi sıklıdır. Hipotiroidide demir emiliminin azalması ve menorajiye bağılı olarak mikrositik, B12 ve Folat malabsorbsiyonuna bağılı makrositik veya normositik anemi görülebilir. Pernisyöz anemi bu grupta genel popölasyona göre 20 kat daha sık görülür (25,26,27).

5-Gastrointestinal etkiler: Tiroid hormonları gastrointestinal sistem motilitesini gerek direkt gerekse katekolaminler aracılığı ile indirekt olarak, intestinal kas hücre reseptörleri üzerinden etkiler. Bunun sonucunda hipertiroidide motilite artışına bağılı olarak diyare ve malabsorbsiyon ortaya çıkarken, hipotiroidide motilitenin azalmasına bağılı olarak konstipasyon, şişkinlik, gaz, ileus, atoni ve dilatasyon sık olarak görülür (28,29).

6-Kemik metabolizmasına etkiler: Tiroid hormonları normal iskelet büyümesi ve kemik kütlesinin idamesi için gereklidir. Hipotiroidi büyümede gerileme ve kemik formasyonunda bozulmaya, hipertiroidi ise kemik kütlesinde azalma, kemik yaşında ilerleme, büyümede hızlanma ve osteoporotik fraktür riskinde artmaya neden olur (30).

7-Nöromusküler etkiler: Tiroid hormonları fizyolojik konsantrasyonlarda protein sentez ve degradasyonunu artırır. Ancak fizyolojik düzeyin üzerinde katabolizma daha belirgindir (31). Kas kontraksiyonu ve relaksasyonu hipertiroide hızlanır, hipotiroide yavaşlar. Tiroid hormonları sinir sisteminin normal gelişimi ve fonksiyonu için gereklidir. Fetal dönemde tiroid hormon yetersizliği mental retardasyona neden olur. Erişkinlerde hipertiroide hiperaktiviteye, hipotiroide hareketlerde yavaşlamaya yol açar (16).

8- Karbonhidrat ve lipid metabolizmasına etkiler: Tiroid hormonları hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glukoz emilimini artırır (21). Tiroid hormonları çeşitli yollardan lipid metabolizmasını düzenler: a-) HMG-CoA (3-hydroxy- 3-methylglutarylcoenzym A) redüktaz enzimi üzerinden hepatik denovo kolesterol sentezini artırır. Bu durum hipertiroide intrasellüler kolesterol konsantrasyonunu artırırken, hipotiroide azaltır. b-) LDL kolesterol reseptör sayısını ve böylece LDL kolesterol katabolizmasını artırır. c-) CETP (cholesteryl ester transfer protein)'ini stimüle eder. Bunun sonucunda kolesterol esterleri HDL2 kolesterolde VLDL ve IDL kolesterole transfer edilir. d-) Lipoprotein lipazı aktive ederek trigliseritten zengin lipoproteinlerin hidrolizini sağlar. e-) Hepatik lipazı stimüle eder. Böylece HDL2 kolesterol HDL3 kolesterole, IDL kolesterol LDL kolesterole katabolize edilir. f-) LDL kolesterolün oksidasyonunu inhibe eder. Bütün bunların sonucunda hipotiroide total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid ve lipoprotein(a) düzeyi artmış, HDL kolesterol normal veya artmıştır. Hipertiroide ise total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, apolipoprotein B ve lipoprotein(a) düzeyi azalmıştır (32).

9-Kardiyovasküler sistem üzerine etkiler: Tiroid hormonları kardiyovasküler sistemin önemli bir regülatörüdür. Fizyolojik aktif form olan triiodotironin (T3), nükleer reseptör proteinlerine bağlandıktan sonra birkaç önemli kardiyak genin ekspresyonuna aracılık eder. Ayrıca alfa miyozin ağır zincir ve sarkoplazmik retikulum ATPaz geninin transkripsiyonunu artırırken, beta miyozin ağır zinciri ve fosfolamban geninin transkripsiyonunu azaltır. T3 vasküler düz kasların gevşemesine yol açarak arteriyel direnci ve diyastolik kan basıncını azaltır. Hipertiroide kardiyak kontraktilite ve kardiyak output artar, kardiyak hipertrofi gelişir, sistemik vasküler direnç düşer ve supraventriküler taşiaritmi (atriyal fibrilasyon) sıklığı artar. Hipotiroide ise tam tersi durum söz konusudur (33).

HASHİMOTO TİROİDİTİ

Hashimoto tiroiditi otoimmün bir hastalık olup hipotiroidinin en sık sebebidir. Kronik lenfositik tiroidit veya otoimmün tiroidit olarak da isimlendirilen bu hastalık en sık orta yaş grubunda olmak üzere her yaş grubunda görülebilir. Genel populasyonun %2'sinden fazlasında görülen Hashimoto tiroiditi kadınlarda erkeklerden daha sıktır (34- 36).

Tablo-1 Otoimmün tiroidit tipleri (37)

Otoimmün tiroidit tipleri	Hastalığın seyri	Görünüm
Guatröz(Hashimoto) tiroidit	Kronik	Büyümüş guatr Lenfositik infiltrasyon Tiroid hücre hiperplazisi
Atrofik tiroidit (Pr. Miksödem)	Kronik	Atrofi Fibrozis
Juvenil tiroidit	Kronik	Lenfositik infiltrasyon
Postpartum tiroidit	Geçici Kronik tiroidite dönüşebilir	Küçük guatr Lenfositik infiltrasyon
Sessiz tiroidit	Geçici	Küçük guatr Lenfositik infiltrasyon
Fokal tiroidit	İlerleyebilir	Otopside %20 oranında

Otoimmün tiroidit, Hashimoto hastalığından (guatrlı) atrofik lenfositik tiroidite kadar (guatrsız) uzanan geniş bir spektrumu içerir. Bu hastalıklar arasındaki farklılık değişik tipte antitiroid antikorların üretimine bağlıdır (38).

T hücre aracılı otoimmünite ile oluşan Hashimoto tiroiditinde, birçok genetik ve çevresel faktör etiyojide önemli rol oynar (39).

Patolojik olarak hastalık tiroid bezinin lenfosit, plazma hücreleri ve nadiren multinükleer dev hücrelerin infiltrasyonu ile karakterizedir (40).

Etiyopatogenez:

Bütün otoimmün hastalıklarda olduğu gibi Hashimoto tiroiditinin oluşmasında genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi söz konusudur. Ancak genetik komponent bu kompleks hastalığın oluşmasında daha ağır basmaktadır (39).

Hashimoto tiroiditinde supressör T hücrelerindeki genetik defekt sonucunda hücresel immunitenin bozulması söz konusudur. Bu defekt sonucu supressör T lenfositleri, yardımcı T

lenfositlerini suprese edemez. Aktive olmuş yardımcı T lenfositleri B lenfositleri ile etkileşir ve interferon-gama (INF- γ)'yı da içeren birçok sitokin salgırlar. Bu sitokinler tirositleri uyarak MHC-II yüzey antijenlerinin oluşmasını sağlar. Ayrıca aktive olmuş B lenfositleri tiroid antijenleri ile reaksiyona giren antikorlar oluşturur (41).

Etiyolojide rol alması muhtemel çevresel faktörler arasında; diyetset iyot alımı, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, sitokin tedavisi ve gebelik yer almaktadır (39).

Diyetset iyodun rolü birçok epidemiyolojik çalışmada ve hayvan modellerinde gösterilmiş olup en önemli çevresel faktör gibi görünmektedir (42-46). İyot fazlalığı tiroglobulin (Tg) moleküllerini direkt olarak etkiler ve yeni epitoplur yaratır. Yapılan çalışmalarda yüksek iyotlu Tg moleküllerinin düşük iyotlu olanlara göre daha iyi bir immunojen olduğu gösterilmiştir (47-49). Yüksek iyotlu Tg molekülü antijen uptake'ini uyarır. Ayrıca yüksek doz iyot direkt olarak makrofajları, dendritik hücreleri, B ve T lenfositlerini uyarır. Sonuçta makrofaj miyeloperoksidaz aktivitesinde artma, dendritik hücre maturasyonunda hızlanma, sirkülasyondaki T lenfositlerin sayısında ve B lenfositlerden immunglobulin üretiminde artma meydana gelir (50).

İmmun ve inflamatuvar cevapların regülasyonunda esas rol oynayan sitokinlerin birçok çalışmada otoimmunitede, patojenik apoptotik proseslerde ve Hashimoto tiroiditinin gelişmesinde rolü olduğu gösterilmiştir (50,51). GM-CSF ya da IL- 2 kullanımı geçici olarak tiroid otoantikorlarının gelişimini indükler ve hipotiroidi oluşturur. Bu bulgu hematopoetik büyüme faktörü ve sitokin kullanan hastaların hipotiroidi gelişimi açısından takibini gerektirir (39, 52,53).

Hashimoto tiroiditi etiyopatogeneğinde rol alan diğer moleküler mekanizma apoptozistır. Apoptozis (programlanmış hücre ölümü) masif tirosit yıkımında majör rol oynar. Fas reseptörünün Fas-L ligandı ile birleşmesi apoptozisi başlatır. Hashimoto tiroiditinde tirositlerde apoptozise yol açan Fas ve Fas L ligandının aşırı üretimi söz konusudur (54).

MHC (Major histocompatibility complex) molekülleri Hashimoto tiroiditi ve otoimmun tiroid hastalıklarının gelişmesinde önemli rol oynar. Yapılan çalışmalarda Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalarında tiroid epitelyal hücrelerinde HLA class II molekül ekspresyonunun arttığı saptanmıştır. (39). Genel popülasyona göre bazı HLA tipleri örneğin HLA-DR5 Hashimoto tiroiditinde daha sık görülür. Primer miks ödemi olan hastalarda HLA-DR3 prevalansı artmışken (55), hem Graves hastalığı hem de Hashimoto tiroiditinde HLA-AW30 prevalansı artmıştır (56).

Sitotoksik T lenfosit antijen- 4 (CTLA- 4) geni; T hücre aracılı immün cevabı baskılayan ve periferel immünolojik self toleransın devamında esas rol oynayan bir kostimülatör molekül kodlar (57). CTLA- 4 geni Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı ve tip1 diabetes mellitus gibi otoimmun hastalıkların patogeneğinde kritik rol oynamaktadır (58).

Autoimmun regulator gene (AIRE 1)'nin; otoimmun poliendokrinopati-kandidiyazisektodermal distrofi (APACED)'nin patogenezinde katkıda bulunduğu bilinmektedir. Nadiren tip1 diabetes mellitus, adrenal yetmezlik ve tiroid disfonksiyonu gibi otoimmun hastalıkların oluşmasında da rol alır (59).

Otoimmun tiroid hastalığı; Pernisiyöz anemi, SLE, RA, Sjögren sendromu, Kronik hepatit, Myastenia gravis gibi non-endokrin anomalilerde artmış ilişki mevcuttur.

Patoloji:

Patolojik olarak Hashimoto tiroiditi, tiroid bezinin lenfosit ve plazma hücreleri tarafından infiltrasyonu, foliküler yıkım, fibrozis ve kolloid eksikliği ile karakterizedir. Bazı hastalarda ise sadece izole alanlarda lenfositik infiltrasyon olabilir ki buna fokal tiroidit denilir. Bu Hashimoto tiroiditinin erken evresini yansıtır olabilir. Çünkü lenfositik infiltrasyon derecesi ile serumdaki antikorlar korelasyon gösterir (60). Özellikle yetişkin Hashimoto tiroiditli hastaların tiroid bezinde Hurtle ya da Askanazy hücreleri olarak bilinen karakteristik eozinofilik epitelyal hücreler bulunur (61).

Klinik Belirtiler:

Hashimoto tiroiditli hastalar aşağıdakilerden biri veya birkaçı ile prezente olabilir (62):

- Guatr veya tiroid nodülü
- Hipotiroidi
- Tirotoksikoz (Hashitoksikoz)

Hashimoto tiroiditinde en sık bulgu tiroid büyümesidir. Hastaların %75'inde ötiroid guatr vardır. Hastalar doktora boyunda şişlik, rahatsızlık hissi yakınması ile başvurabilir ya da başka bir nedenle yapılan muayenede guatr saptanabilir. Tiroid bezi genelde diffüz olarak büyümüştür, orta sertlikte ve lastik kıvamındadır. Bazı hastalarda multinodüler guatr olabilir ya da çok nadiren tek nodül görülebilir Piramidal lob belirgin olarak büyümüştür. Çoğu hastada guatr asemptomatik olsa da nadiren ağrı ve hassasiyet olabilir (16,34).

Tiroid bezinde ani büyüme ve ağrı varlığında tümör ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Otoimmun tiroiditin diffüz olması, hipotiroidi bulguları, piramidal lob büyümesi ayırım sağlamazsa ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) yapılır. Patolojik olarak lenfoma ve küçük hücreli tiroid kanserleri Hashimoto tiroiditi ile karışabileceği gibi uzun sürede Hashimoto tiroiditi lenfoma gelişimi için bir risk faktörüdür. Hashimoto tiroiditinde asimetrik bez büyümesi, ağrı, ses kısıklığı, lenf nodu gelişimi tiroid lenfomasını akla getirmelidir (16).

Kliniğe ilk başvuran hastaların %20'sinde hipotiroidi semptom ve bulguları mevcuttur ya da yıllar içinde gelişir (16). Önceleri Hashimoto tiroiditinden kaynaklanan hipotiroidizmin kalıcı olduğu düşünülürken yakın zamanda geçici hipotiroidi yapabileceği yönünde kanıtlar vardır. Yaklaşık %20 hastada tiroid hormon replasmanı alırken spontan iyileşme sağlanmıştır (63).

Hashimoto tiroiditinde hastaların %5'inden azında tipik hipotiroidi gelişimi öncesi tirotoksikoz semptomları görülebilir (16). Hashimoto tiroiditi olan hastalarda ve bunların yakınlarında diğer otoimmün hastalık prevalansı artmıştır. Örneğin; Addison hastalığı, tip1 diabetes mellitus, pernisiyöz anemi, romatoid artrit, myastenia gravis, multipl skleroz ve vitiligo Hashimoto tiroiditinde daha sık görülmektedir (34,39).

Laboratuvar Bulguları:

Hastaların büyük bir kısmı ilk değerlendirmede hipo ve ötiroidtir. Ancak nadiren tirotoksikoz ile gelirler. Hipotiroid hastalarda serum T3, T4 düzeyi ve T3 uptake'ı azalmış, TSH düzeyi artmıştır. Hipotiroidisi hafif olanlarda (subklinik hipotiroidi) ise sadece serum TSH konsantrasyonu artmıştır (64,65). Subklinik hipotiroididen aşikar hipotiroidiye geçiş yaklaşık %3- 5 oranında görülür (16).

Hashimoto tiroiditinin immunolojik teşhisi çeşitli yöntemlerle serumda anti mikrozomal (anti TPO) ve anti tiroglobulin (anti Tg) antikorlarının saptanması ile konulur. Anti tiroid peroksidaz (anti TPO) antikor en yardımcı laboratuvar testtir. Ancak antitiroid antikorlar düşük titrelerde diğer tiroid hastalıklarında ve hatta normal kişilerde de bulunabilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi rutin olarak tanıda gerekli değildir. Ancak antikor negatif olan hastalarda teşhiste yardımcı olur. Ayrıca tek nodülü olan hastalarda malignitenin ekarte edilmesi için gereklidir (66).

Diffüz guatrı veya hipotiroidisi olan pek çok hastada tiroid radyoaktif iyot uptake'ı değerlendirmede şart değildir. Ancak hasta tek bir nodül ile başvurduğunda ve yapılan nükleer değerlendirmede soğuk nodülün tespiti malignensi için yüksek bir risk oluşturur ve biyopsi yapılmasını gerektirir (34).

USG' de Hashimoto tiroiditinde tiroid ekojenitesinde azalma ve psödonodüller gözlenir (62).

Anti-Tiroid Peroksidaz (Anti-TPO) Otoantikorları

Tiroid Peroksidaz (TPO) tiroid otoantijenlerinin bir üyesidir. Anti-tiroid otoantikorlar, anti-TPO, tiroglobuline ve TSH reseptör otoantikorları, otoimmün tiroid hastalıklarının teşhisinde ve tedavinin etkinliği değerlendirmede önemlidir. Kronik tiroiditi teşhiste diğer üç anti-tiroid otoantikorları arasında en hassas olanı anti-TPO otoantikorlarıdır. Kronik tiroiditli hastalarda 85-95% oranında anti-TPO otoantikorları bulunur.).

Tedavi:

Hashimoto tiroiditinde tedavi fizyolojik dozda (0,1-0,15mg/gün) tiroid hormon (levotiroksin) uygulamasıdır. Yaşlı hipotiroidilerde ve koroner arter hastalığı olanlarda başlangıç doz daha düşük olmalıdır (0,0125- 0,025mg/gün).

Guatrı olan ancak hipotiroidisi olmayan hastalarda otörler tiroid hormon replasmanını önermektedir. Çünkü tiroid hormon replasmanı guatrın büyümesini sınırlandırır. Ayrıca Hashimoto tiroiditinin seyrinde hipotiroidi sonradan gelişebileceğinden erken tiroid replasmanı mantıklı görünmektedir (67,68).

Hashimoto tiroiditinin nadir, atipik ve hızlı tiroid büyümesi olan formunda lokal semptomları geriletmek amacıyla tedavide kortikosteroidler kullanılabilir. 60-80mg/gün prednizon ile başlanıp 3-4 hafta içinde doz azaltılarak tedaviye devam edilir.

Cerrahi tedavi Hashimoto tiroiditinde nadiren endikedir. Daha çok kortikosteroidlere cevapsız obstrüktif semptomları geriletmek için kullanılır (34).

PERİFERİK ARTER HASTALIĞI

Tanım

PAH , ateroskleroza bağlı olarak bir veya daha fazla periferik arteriyel yapının parsiyel veya tam obstrüksiyonu olarak tanımlanır. Üst ekstremité ve baş boyun damarları da aterosklerden etkilenmesine rağmen, PAH tanımı pratikte alt ekstremité arterlerinin aterosklerotik hastalığı için kullanılmaktadır.

Sıklık

PAH özellikle ileri yaşta görülen önemli kardiyovasküler mortalite ve morbiditeye sebep olan aterosklerotik hastalıktır. Dünyada 30 milyondan fazla insanın PAH'tan etkilendiğı tahmin edilmektedir. PAH yaygınlığı 65 yaş üzerindeki kadınlarda %17, erkeklerde ise %20 olarak bildirilmektedir (69).

Ülkemizde Batı Avrupa ülkelerine kıyasla, total kolesterol düzeyleri düşük bulunmakla beraber, yaygın sigara içimi, obezite ve metabolik sendrom görülme sıklığında artış, diyabet ve hipertansiyon gibi risk faktörleri önemli sorunlar olarak bildirilmektedir.[70] Ülkemiz genç bir nüfusa sahip olmasına karşın aterosklerotik hastalıkların yaygınlığı ve bunlara bağlı mortalite yüksek oranda gözlenmektedir. Bu nedenle ülkemizde PAH ile ilgili

geniş çaplı bir çalışma bulunmamakla beraber, bu oranın daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (71).

Patogenezi:

Periferik dolaşımda aterosklerotik plaklar, arterlerin dallanma noktalarından sonraki proksimal kesimlerde veya bifürkasyonlarda olma eğilimindedirler. Çok dal vermeyen arterler (mesela internal mammarian arter, radial arter gibi), ateroskleroza karşı kısmen korunmuşlardır. Lokal olarak az önce söz edilen bölgelerde bozulmuş kan akımı, erken aterogenezi kolaylaştıran bazı değişikliklere yol açabilir. Normal laminar akım, anti aterojenik mekanizmaları destekler. Normal laminar kan akımının oluşturduğu “shear stres”, ateroskleroza karşı koruyucu olan süperoksit dismutaz (SOD) ve nitrik oksitsentetaz (NOS) gibi enzimlerin ekspresyonunu artırır. Laminar akımın bozulduğu bölgelerde, endotelin, bu savunma mekanizmalarını kaybettiği ve aterosklerozun daha sık ortaya çıktığı düşünülmektedir. Aterosklerotik lezyonların bazı bölgelerde daha sık görülmesinin bir sebebi de, vücudun değişik bölgelerindeki vasküler düz kas hücrelerinin değişik embriyolojik kökenden geliyor olmaları olabilir (72).

Risk faktörleri:

Aterosklerotik zeminde gelişen PAH için bazı risk faktörleri belirlenmiştir. Bunlardan değiştirilebilir olanlar sigara, hiperlipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus ve metabolik sendrom olarak bildirilmektedir.

Hipertansiyon:

Hipertansiyon, sessiz bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Amerika’da hipertansif olduğu tahmin edilen 50 milyon kişiden sadece üçte biri hipertansif olduğundan haberdardır ve sadece dörtte biri etkin antihipertansif tedavi almaktadır (73). Türk toplumunda ise 1994 yılında, 40-69 yaş arası hipertansiyon prevalansı erkeklerde %43, kadınlarda ise %56 olarak saptanmıştır (74). 2000 yılı verilerine bakıldığında ise popülasyondaki ortalama kan basıncı değerlerinde hem sistolik hem de diastolik değerlerde erkeklerde ve kadınlarda anlamlı bir artış dikkati çekmektedir (75). Kronik kan basıncı yüksekliği olan kişilerde endotel disfonksiyonu tesbit edilmiştir. Bunun HT’un nedeni değil, sonucu olduğu düşünülmektedir. Damar rezistansının bozulmuş vazodilatatör cevabı, hipertansif vakaları içeren çalışmaların çoğunda gösterilmiştir. Bu durumun altında yatan sebepler arasında, NO’nin artmış üretimine rağmen, süperoksit anyonlarının üretimindeki artışa veya endotelin-1 üretimindeki artışa bağlı olarak NO üretiminin azalması sayılabilir(76). Framingham kalp çalışması ve alt grup analizlerinde kladikasyo ve PAH riski hipertansiyon varlığında daha yüksek bulunmuştur (77,78).

Sigara:

Birçok gözlemsel çalışmalardan edinilen verilere göre, sigara kullananlarda PAH riski içmeyenlere göre 2-5 kat arasında artmaktadır (79). PAH olan bireylerin %84 - %90' ı halen sigara içen veya geçmişte sigara içimi öyküsü olan bireylerdir (80). Sigara özellikle abdominal aort ve alt ekstremitte arterlerindeki aterom plaklarının sıklığını artırmaktadır.

Dislipidemi:

LDL düzeyleri KAH riskiyle doğru orantılı seyrederken, HDL düzeyleri ile KAH riski arasında negatif ilişki olduğu bulunmuştur. Bu lipoprotein ters kolesterol transferi yapar, yani damar duvarındaki kolesterolü yapısına alıp karaciğere geri taşır ve bugün için düşük HDL düzeyleri, KAH için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir (81). Lipoproteinlerin aterojenitesini belirleyen faktörlerin başında, büyüklükleri gelmektedir. Lipoprotein partiküllerinin boyutu büyüdükçe, aterojenitesi azalmaktadır, bu da damar duvarından geçemeyecek kadar büyük olan VLDL ve şilomikronun aterojenik özelliği olmamasını açıklamaktadır (82). Dislipidemi ile PAH arasındaki ilişki bu kadar net değildir. Bazı çalışmalarda total veya LDL kolesterolle PAH veya kladikasyo gelişimi arasında ilişki gösterilmiş olsa bile, diğer bazı çalışmalar bu görüşü desteklememiştir (83,84). Framingham kalp çalışmasına göre, kladikasyo riski, total kolesterol düzeyindeki her 40 mg/dl artış için 1.2 kat artmaktadır.

Diabetes mellitus:

Framingham çalışmasına göre PAH olanların %20' sinde diyabetes mellitus (DM) mevcuttur (85).Diyabetik hastalarda, PAH, daha yaygın ve ciddi olma eğilimindedir (86). Femoral ve popliteal arter tutulumu diyabetik olmayanlara benzer oranlardadır ancak tibial ve peroneal arterleri etkileyen distal hastalık diyabetiklerde daha sık olma eğilimindedir (87). PAH gelişme riski diyabetes mellitus varlığında 2-4 kat artar. PAH olanlarda ise, diyabetes mellitus varlığında, amputasyon riski, diyabetik olmayanlara göre daha yüksektir (88). Bu nedenle periferik arter hastalığının belirli risk gruplarında erken tanınması ve tedavilerin erken dönemde başlanması ekstremitte kayıplarını önlemede ve hastaların hayat kalitelerini artırmada etkili olacaktır.

Metabolik sendrom:

Metabolik sendrom gibi yüksek riskli bireylerin PAH açısından taranması ileride gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi ve bu hastaların hayat kalitelerinin artması için önem teşkil etmektedir.

Periferik damar hastalığı aşağıda sıralanan altı değiştirilebilir risk faktörü ile ilişkilendirilmiştir.

1. Dislipidemi.
2. Diyabet.
3. Hipertansiyon.
4. Obezite.
5. Sigara içme.
6. Artmış homosistein düzeyleri.

Yukarıda sayılan risk faktörlerinden 4 tanesinin aynı zamanda metabolik sendrom komponentleri olduğu görülmektedir. Bu nedenle metabolik sendrom ile PAH birlikteliği beklenen bir durum sayılabilir. Yine benzer şekilde hipotiroidi ve subklinik hipotroidi de dislipidemi yapmak suretiyle periferik arter hastalığına katkıda bulunmaktadır.

Hipertansiyonun kontrol altına alınması, lipidlerin izlenmesi, sıkı glisemik kontrol, aspirin ve klopidoğrelin etkin kullanımı, sigaranın ve diğer vazokonstriktör ajanların (kafein dahil) bırakılmasını içeren agresif risk faktörü modifikasyonu yaklaşımı PAH önlenmesinde ve hastalığın progresyonunun yavaşlamasında yararlıdır (89).

Diyabet ve sigara içme, arteriyosklerotik damar hastalığı riskini %25-50 oranında artırmaktadır ve önemli başvuru semptomlarını sıklıkla maskeleymektedir. Periferik damar hastalığının tedavi yaklaşımında katkıda bulunan risk faktörlerinin dikkatli bir biçimde kontrolü son derece önemlidir (90). Tip 2 diyabet hastaları aterojenik dislipidemiye ve metabolik sendroma daha yatkın olup PAH riski 4 kat artmıştır ve diyabetli hastalardaki semptomlar glisemik kontrolle doğrudan ilişkili değildir.

The American College of cardiology/american heart association (ACC/AHA) 'na ait PAH kılavuzlarında aşağıdaki gruplarda PAH prevelansının daha yüksek olduğu belirtilmiştir.

*70 yaş üzeri olanlar

*50-69 yaş arası , diabet veya sigara öyküsü olanlar

*40-49 yaş arası ,diabeti ve eşlik eden en az bir ateroskleroz risk faktörü olanlar

*egzersizle gelişen kladikasyo veya istirahatte iskemik ağrı yakınması olanlar

*alt ekstremitte nabız muayenesinde anormallik saptananlar

*koroner,karotis, veya renal arterler gibi başka bölgelerde de aterosklerotik hastalığı olanlar (91).

Fizik muayene:

Yalnız başına fizik muayene göreceli olarak düşük bir duyarlılık, özgüllük ve tekrarlanabilirliğe sahip olduğundan sistematik bir yaklaşım zorunludur. Bu yaklaşım en azından aşağıdakileri içermelidir:

- Her iki koldan kan basıncının ölçümü ve aradaki farkın kaydedilmesi
- Boyun ve supraklaviküler fossanın oskültasyon ve palpasyonu.
- Üst ekstremitelerde nabızların palpasyonu. Eller dikkatlice gözle muayene edilmelidir.
- Böğürler, göbek çevresi ve kalça bölgeleri olmak üzere karnın farklı düzeylerde palpasyon ve oskültasyonu yapılmalıdır.
- Kasık düzeyinde femoral atardamarların oskültasyonu yapılmalıdır.
- Uyluk, dizardı, ayak sırtı ve baldır arkası bölgeler elle muayene edilmelidir
- Ayaklar gözle muayene edilmeli, derisinin rengi, ısı ve bütünlüğü, ülserasyonların varlığı kaydedilmelidir.
- Baldır kıllarında seyrelme, deride değişiklikler gibi bulgular kaydedilmelidir.

2008 yılında yayınlanmış bir metaanaliz karotis üfürümünün prognostik değerini vurgulamıştır. Sağlıklı kişilere göre karotis üfürümleri olan kişilerde miyokart enfarktüsü ve kardiyovasküler nedeni ölüm riski iki kat artmaktadır. Bu öngördürücü değer, alt ekstremitelerde femoral üfürüm, anormal nabız veya her iki koldan ölçülen kan basınçları arasında farklılık gibi diğer klinik belirtiler için de geçerli olabilir. Bu anormal bulguların tümü klinik asemptomatik bir damar hastalığının dışavurumu olabilir.

Klinik ve Tanı:

PAH olan hastaların genellikle yakınmaları yoktur. Ancak arteriyel damarlardaki incelmeye bağlı olarak kan akımında meydana gelen azalma ve perfüzyonun metabolik ihtiyaca yanıt verememesi durumunda semptomlar ortaya çıkar. Semptomların ciddiyeti vasküler daralmanın derecesine ,etkilenen arter sayısına ve hastanın aktivite düzeyine bağlıdır.PAH klinikte asemptomatik seyredebildiği gibi ,etkilenen kas gruplarına bağlı olarak intermittent kladikasyon, atipik ağrılar, istirahatatta ağrı, iyileşmeyen yara ve ülserasyonlar yada gangren veya ekstremitte amputasyonuna götüren kritik bacak, ayak iskemisi olarak da prezente olabilir (92).

2005 ACC/AHA kılavuzlarına göre 50 yaş üstü hastalarda PAH klinik prezentasyonları şöyle sıralanmıştır:

Aseptomatik - %20-50

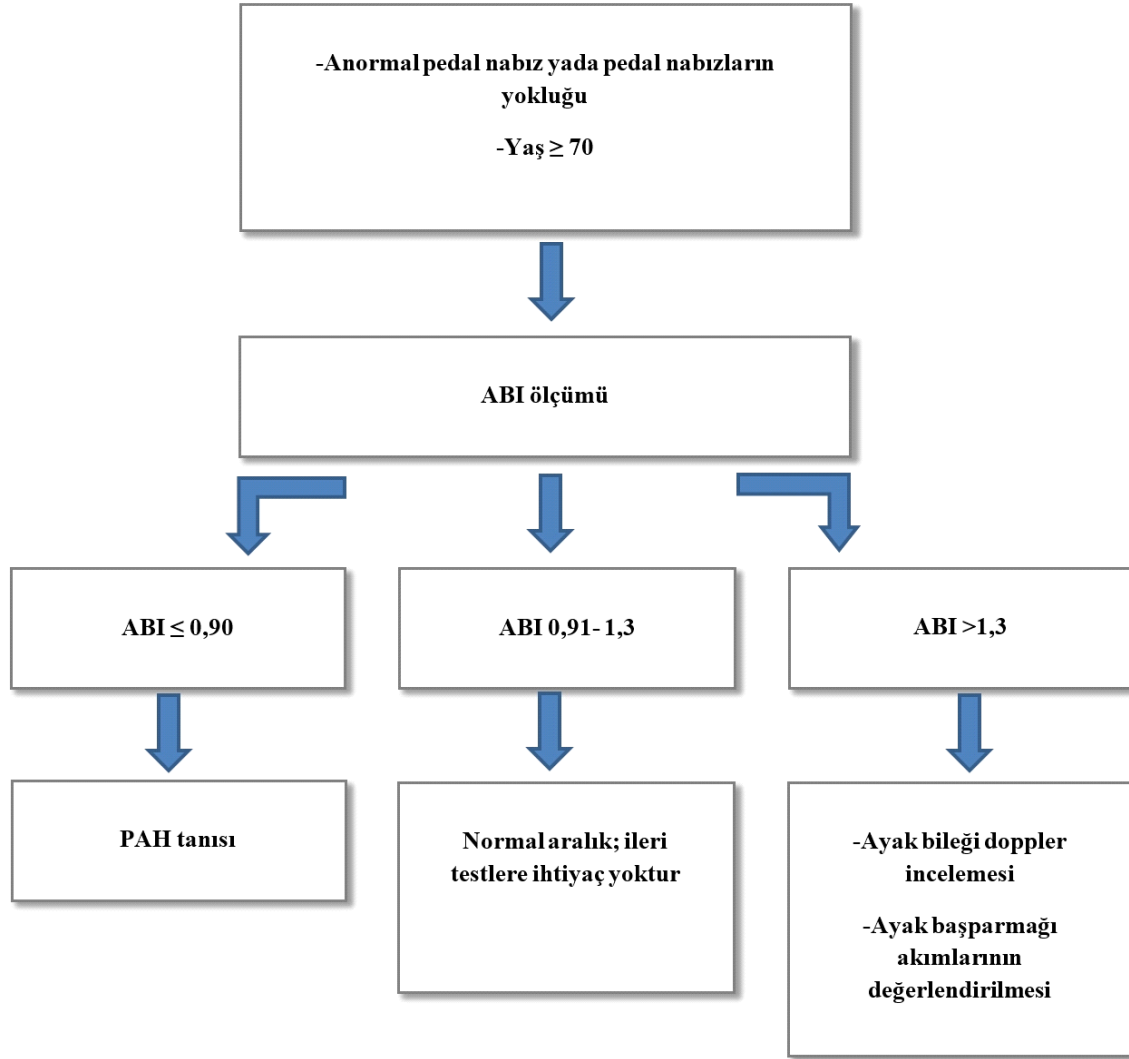
Atipik bacak ağrısı - %40-50

Klasik kladikasyo - %10-35

Ekstremitayı tehdit eden %1-2 (93)

PAH %50'ye varan oranlarda aseptomatik seyretmesine rağmen bu durum hastalığın dışlanması için yeterli değildir. Bu hastalık grubunda en sık görülen semptom olan kladikasyonun ortaya çıkması kompensatuar mekanizmalar tarafından gecikebilmektedir.

Klodikasyon egzersizle artan perfüzyon ihtiyacını karşılayamama ve toksik maddelerin birikimiyle ortaya çıkan klinik durumdur. Klodikasyonun ortaya çıkabilmesi için anlamlı oklüzyonun ve iskemi oluşabilecek kadar şiddetli egzersizin olması gerekir. Çünkü alt ekstremita arteriyel kan ağacı artan perfüzyon ihtiyacına cevap verebilecek yapıdadır. Bu nedenle sedanter yaşayan ve seyrek olarak bu kapasiteyi zorlayan kişiler arteriyel obstrüksiyonları çok ilerleyene kadar semptomsuzdur. Bu ters ilişki yani klodikasyonu olmadığı halde şiddetli arteriyel hastalığı olanlar değişik çalışmalarda araştırılmıştır. Örneğin tarım işçilerinde klodikasyon, ofis işçilerine göre daha iyi belirteç olmuştur (94).



Şekil 1: Asemtomatik hastalarda tanı algoritması

Bu grup hastaların tanısında alt ekstermite muayenesi ve ABI ön plandadır. Asemtomatik hastaların saptanması, bu gruptaki hastaların diğer vasküler yapılarındaki artmış ateroskleroza saptamada yardımcı olabileceği için değerlidir.

Periferik damar hastalığının tanısında önemli olan bir nokta alt ekstremitelerde arteriyel "doppler" ile ABİ ile birlikte arteriyosklerotik depolanmaların gösterilmesidir. ABİ genel nüfus için non-invaziv bir tarama yöntemidir ve anjiyografi ile tanı konmuş PAH'lerde %95 duyarlılık, %99 özgüllük gösterir. ABİ, dorsalis pedis ile posteriyor tibial arterlerde ölçülen basınçların brakiyal arterden alınan normal basınçlarla karşılaştırılmasıdır. ABİ oranının 1.0-1.3 arası normal olup $ABI \leq 0.9$ olması PAH için tanı koydurucudur . 0.89-0.75 arası hafif periferik damar hastalığını, 0.75-0.50 arası orta dereceli bir damar hastalığını ve <0.50 olması ise ağır hastalığı düşündürmektedir. Diyabet ve böbrek hastalığında ileri derecede kalsifik arterler, anormal yüksek ABİ değerlerine neden olabilir (95).

Tablo: 2 ABİ değerlendirme

DEĞERLENDİRME	KAN BASINCI İNDEKSİ
Damarda ciddi medial kalsifikasyon	$> 1,3$
Normal	0,91-1,3
iskemi	$\leq 0,9$
Ciddi iskemi	$<0,5$

Semptomatik hastalar ise sıklıkla ağrı şikayeti ile başvururlar. PAH'nın yaygın görüldüğü bölgeler kalça, uyluk ve gluteal bölgede iskemi oluşturan aortoiliyak arter tıkanıklığı; uyluk ve baldırda iskemi oluşturan femoral arter ya da dallarının tıkanıklığı; ve ayak, ayak bileği ve baldırda kendini gösteren popliteal arter tıkanıklıklarıdır.

Tablo:3 Arteryal obstruksiton seviyesi ve semptomlar arasındaki ilişki

SEMPATOM	%	TIKAYICI LOKALİZASYON
Kalça uyluk	30	Aorto - iliak
Uyluk ,baldır	80-90	Femoropopliteal
Baldır, ayak tabanı	40-50	Tibio-peroneal

Klodikasyon mesleki, kişisel ve sosyal aktivitelerde önemli değişikliklere, yürüme hızının azalmasına ve maksimum yürüme mesafesinde anlamlı azalmalara yol açmaktadır. Klodikasyonu olan hastaların %30'u blok çevresini dönme güçlüğü çekerken %65'i yarım blokluk ya da 50 metrelik yürüme mesafesinde önemli ölçüde güçlüğe maruz kalmaktadırlar. Hastalar damarlarla ilişkili öyküleri, fizik muayeneleri ve nabız palpasyonlarına göre risk açısından derecelendirilebilirler. Klodikasyonun klinik tanısı ABİ ölçümleri ve arteriyel doppler çalışmalarına bağlıdır (96).

Tablo 4: Fontaine Ratschkow Evrelemesi

Fontaine Ratschkow Evrelemesi
Evre 1 : Aseptomatik
Evre 2 : İntermittan klodikasyo 2a: Yürüme mesafesi > 200 m 2b: Yürüme mesafesi <200 m
Evre 3 : İstirahat ağrısı
Evre 4 : Nekroz / Gangren 4a :istirahat ağrısı (+) 4b :istirahat ağrısı (-)

Hiatt tarafından 2001 yılında yayınlanan verilere göre, PAH'na sahip hastaların yaklaşık olarak yarısı klodikasyona ait semptomlara sahiptir. Hastanın yaşı ilerledikçe bu hastalığa bağlı semptomlara sahip olma olasılığı artmakta olup, 70 yaşın üzerindeki hastalarda semptomların görülme oranı en yüksektir. Klodikasyon hücre düzeyinde aşağıda sıralanan bir çok anormallikle ilişkilidir:

- 1.Hiperplastik mitokondriler ve sinir liflerinin demiyelinasyonu.
- 2.Kontrollere göre kas liflerinde %50 azalma.
- 3.Lokal doku iskemisi ve anjiyotensin II salınımı ile birlikte oksijen akışı azalmasından kaynaklanan metabolik bozukluklar.
- 4.Daha küçük tip I ve tip II kas lifleriyle birlikte daha fazla arteriyel iskemi(97).

PAH'lı hastaların %1-2 arasında bir oranla özellikle 50 yaş ve üzer grupta ekstermiteyi tehdit eden klinik seyir gösterdiği izlenmiştir. Ekstremitenin yeterli perfüze olmaması nedenlerden biriyken etkilenen ekstremitede yara olması ve yaranın süresi / ciddiyeti ,eşlik eden enfeksiyon varlığı / süresi de diğer faktörler arasındadır.

PAH 'nda ağrı oluşumundaki temel mekanizma akut veya kronik süreçte gelişen iskemidir. 2007 InterSociety Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)'ye göre ekstermite perfüzyonundaki 2 hafta veya daha kısa sürede gelişen azalma 'akut'olarak tanımlanırken, 2 hafta ve üstü süre içinde gelişen iskemi'kronik iskemi'olarak tanımlanmaktadır (98).

Akut ekstermite iskemisi genellikle tromboembolik olaylara sekonder gelişirken daralmış aterosklerotik bir damarın ani trombotik tıkanması, proksimal damar segmenti kaynaklı bir ateroembolik bir debris nedenli tıkanma veya arteriyel diseksiyon da nedenler arasında sayılabilir.

Diffüz akut iskemi ekstremitelerde ani başlayan ağrı ile ortaya çıkar ve paralizi beraberinde solukluk, parestezi, soğukluk ve nabız yokluğu ile sonuçlanır. PAH'lı hastalarda diffüz iskem, ateroemboliye, stenotik arterin tromboembolisine yada diğer vasküler patolojilere sekonder gelişebilir (99).

Evre	Tanım	Kapiller Dolaşım	Duyu kaybı	Kas fonksiyon bozukluğu	Arteriyel Doppler	Venöz Doppler
I. Canlı	Acil tehdit yok	İyi	Yok	Yok	Var	Var
II.A. Marjinal Tehdit	Kurtarılabilir	Yavaş	Minimal (parmaklar)	Yok	Var,zayıf	Var
II. B Ciddi Tehdit	Çok Acil	Yavaş	Yaygın	Hafif,orta	Yok	Var
III. Geri Dönüşsüz	Amputasyon gerekir	Yok Mermer gibi	Derin, Anestezi	Derin, Paralizi	Yok	Yok

Şekil 2 : Akut iskemi semptomları ve fizik muayene bulguları

Kronik Arteriyel Yetmezlikte ise ağrı iskemik dinlenme ağrısı veya kladikasyon şeklindedir. Ekstremiteleri tehdit eden düzeyde kronik iskemi genellikle arteriyel ağacın birden fazla düzeyde stenozu veya oklüzyonu sonucu gelişir. Ancak izole tibial damarların etkilenmesi diabeti olanlarda ve yaşlı hastalarda ekstremiteleri tehdit eder boyutta etkileyebilir. Bu grupta genellikle aortailiak ve femoropopliteal segmentler yada femoropopliteal ve tibial segmentler etkilenir. Kollateral perfüzyonu artırılarak ve sistolik kan basıncı düşürerek doku perefüzyonu sağlanmaya çalışılır. Kronik iskeminin majör bulguları: ağrı iskemik ülserasyonlar ve gangrendir (100).

Alt ekstremitelerde ağrısı:

Alt ekstremitelerde ağrısı PAH'da predominant semptomdur. PAH'lı hastalar aktivite ile gelen ve istirahatle rahatlayan kalça, uyluk,bacak ağrısı tarifleyebilirler. Atipik veya

elevasyonlar artan bacak ağrıları olabilir.daha az sıklıkla akut ciddi alt ekstremitte iskemisine sekonder diffüz ağrıdan yakınabilirler

Akut arteriel oklüzyon için tanımlanmış 5 P kuralı mevcuttur. **Pain(ağrı):** Difüz bir ağrı mevcuttur. Ani gelişimli ve hızlı pik yapan türdedir. Etkilediği ekstremitayı zayıf bırakır, hastayı oturmaya zorlar, hatta yere düşmesine neden olabilir. Ancak nadiren ağrı hafif olabilir veya hiç olmayabilir. **Pallor(renkte beyazlama): Pulselessness(nabızların kaybolması): Paresthesia(parestezi):** Derin duyu ve basınç hislerinden önce hafif duyu, iki nokta ayırımı, vibrasyon ve proprioepsiyon duyuları yitirilir. **Paralysis(paralizi):** Muayenede önemli olan ayak hareketlerinin daha proksimalde bulunan kaslar tarafından yapılması nedeniyle özellikle distal tıkanıklıklarda motor defisit bakılması amaçlı ayağın intrinsik kaslarının hareketlerinin muayene edilmesidir. Bunlara ek olarak azalmış kapiller dolum, soğuk ekstremitte varlığı ve azalmış venöz dolum tanıda yol göstericidir. Diğer bir önemli anahtar nokta ise her zaman bulguların diğer ekstremitte ile karşılaştırılmasıdır. Akut arteriel tıkanıklıklarda emboli ile tromboz ayırıcı tanısında ağrının zaman içindeki durumu yardımcıdır. Trombotik durumlarda ağrı ilk oluşan vazospazm dalgasının geçmesiyle beraber azalır ve kolleteral varlığıyla ilgili olarak geçer yada kronik iskemik ağrı halini alır.

Kladikasyo:

İntermitan kladikasyo bir kas grubunun çalışmasıyla oluşan ve istirahatle gerileyen ağrı olarak tanımlanır.kladikasyo şiddeti stenzun derecesi, kollateral vasküler ouşumların yaygınlığı ve egzersizin şiddeti ile ilişkilidir. Bu semptomlar hastalar tarafından hafif bir rahatsızlıktan ,yaşam kalitesini ciddi anlamda olumsuz etkileyen bir duruma kadar geniş bir yelpazede değerlendirilebilir.

Kladikasyo klasik semptomları belirli bir mesafe yüründükten sonra ortaya çıkar ve yaklaşık 10 dk'lık bir dinlenme süresinden sonra düzelen ve hastanın tekrar yürümesine izin verir.

Tipik olarak aynı uzunluktaki mesafe yüründükten sonra ortaya çıkar. Kladikasyo tek taraflı veya bilateral olabilir, kalça , uyluk, bacak kasları ayrı ayrı veya gruplar halinde etkilenebilir.

PAH anatomik lokalizasyon ve ve ağrı lokasyonu arasındaki ilişki genellikle aşağıda belirtildiği şekilde gözlenmektedir.

Kalça: aortoiliak hastalığı olanlarda kalça ve bazı vakalarda uyluk ağrısı gözlenmiştir. Hastalar ağrıyla sıklıkla sızı olarak tanımlarlar ve kalça –uyluk kaslarındaki zayıflıkla ilişkili olabilir. Bilateral femoral nabızlar zayıflar. Bilateral aortoiliak PAH olan hastalarda ciddi alt ekstremité semptomları yanında eşlik eden erektil disfonksiyonda olabilir. 'Leriche sendromu' kladikasyon, femoral nabızların zayıflaması veya yokluğu, ve erektil disfonksiyon triadından oluşur (101,102).

Uyluk: Common femoral arter oklüzyonu uyluk , baldır veya her ikisinde de kladikasyo gelişmesine neden olabilir. superficial femoral ve popliteal arterlerin izole olarak etkilendiği durumlarda femoral nabızlar normal olarak alınırken , distal nabızlarda zayıflama olabilir.

Baldır: baldır ağrısı en sık yakımadır. Genellikle egzersizle artarak kendini gösteren ve istirahatle gerileyen bir ağrı şekli olarak tanımlanır. Baldırın 2/3 üst kısmında oluşan ağrılar genellikle yüzeysel femoral arter stenozuna bağlıyken 1/3 alt kısımda oluşan ağrılar popliteal tutulumla ilişkilidir.

Ayak : Ayak bölgesinde gelişen kladikasyo genellikle tibial ve peroneal arterlerin oklüziv hastalığı nedeniyle. İzole ayak bölgesi kladikasyonu PAH'da oldukça nadir görülür.

Atipik ekstremité ağrıları:

PAH tanısı alan hastalarda komorbidite, fiziksel inaktivite , ağrı duyarlılığına bağlı olarak klasik semptomlar yerine atipik ağrı bulguları ile seyredebilir. Çoklu komorbiditesi olan hastalarda PAH'na bağlı ağrı ile artrit, nöropati, spinal stenoz, fibromiyalji, statin

kullanımına bağılı ağrı gibi diğerk nedenlere bağılı ağrıyı ayırt etmek zor olabilir. PAH nedenli kas ağrıları tipik yada atipik olsun egzersizle indüklenen istirahat ile gerileyen bir döngü halinde seyreder.

İskemik istirahat ağrısı:

Ekstremitte perfüzyondaki ciddi derecelerdeki azalma diffüz alt ekstremitte ağrısı ile seyredebilir. iskemik ağrı tipik olarak ön ayak ve ayak parmaklarında olur ve analjeziklere yanıt vermez. istirahatte olan bu ağrı alt ekstremitenin elevasyonu veya hastanın yatar pozisyona geçmesiyle kötüleşir (103). Etkilenen hasta grubunda bacaklar yatak kenarından sarkıtmakla veya klodikasyonun tersine yürümekle ağrı hafifler. Bu yerçekimi etkisiyle perfüzyon artışına bağılıdır.

Kronik vakalarda iskemik nöropatik ağrıda gelişebilir. Hastalar sıklıkla bu ağrıyı zonklayıcı- yanıcı olarak tarifler. Diyabetik hastalarda diyabetik nöropati ağrısı ile iskemik nöropati ağrısını ayırt etmek zordur.

İyileşmeyen yara ve ülserler:

İskemik ülser minör travmalarla başlayan yaralardır. Yeterli perfüzyonun olmaması nedeniyle yara iyileşmesi için gerekli artmış doku ihtiyaçları karşılanamaz ve yara iyileşmesi zorlaşır. İskemik ülserler sıklıkla ayata görülürve enfente olması durumunda osteomiyelit tablasuda eşlik edebilir. Yatağı bağımlı hastalarda basınç bölgelerinde dekübit yaraları gelişebilir ve standart tedavilere yanıt vermeyen durumlar görülebilir.

Cilt renginde değişiklik ve gangren:

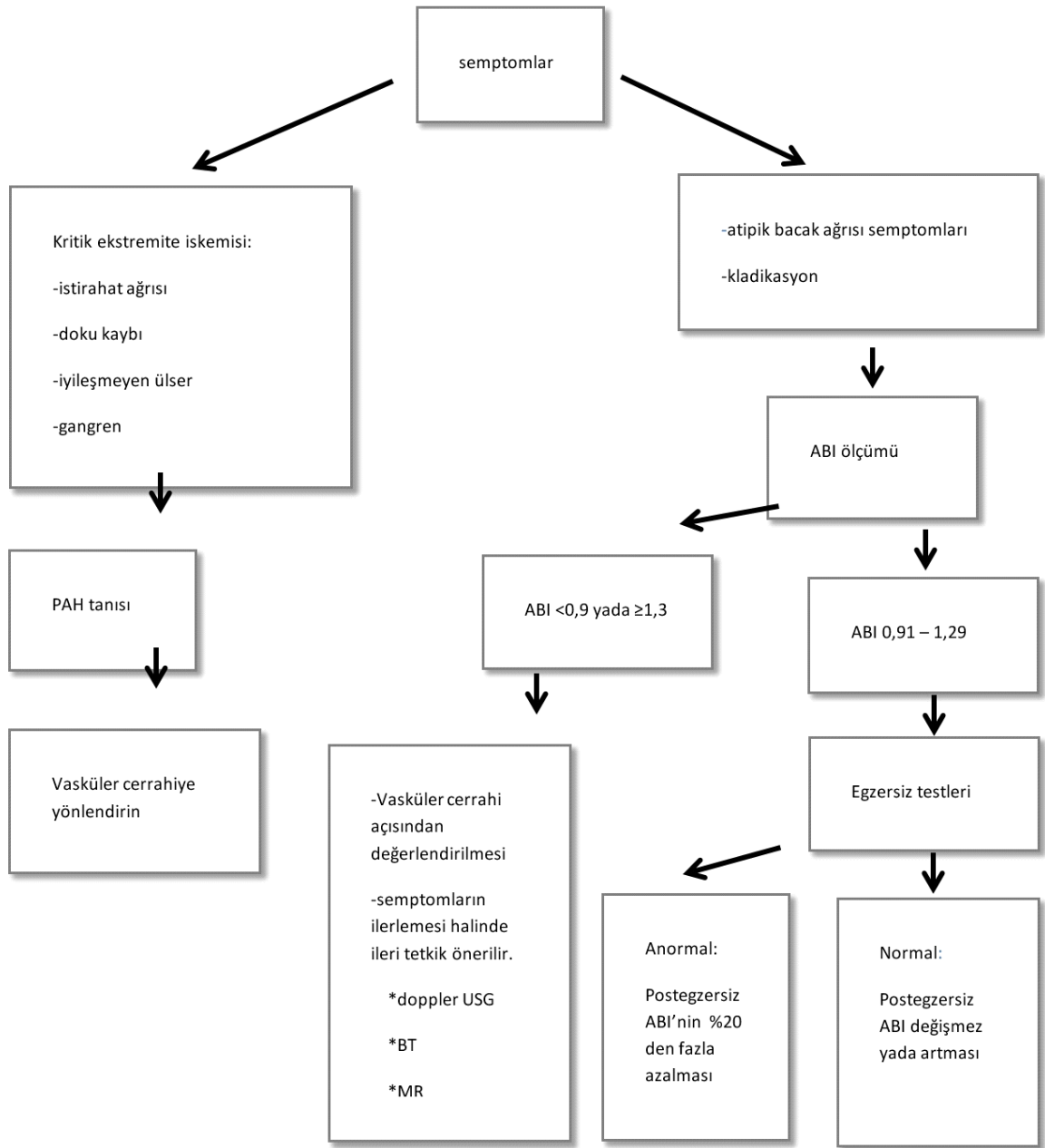
İskemide ciltte inspeksiyon ile fakedilebilen değişiklikler olabilir. Hastaların çoğı ekstermitye eleve ettiklerinde soluklaşan yada deprese ettiklerinde göllenmeye bağılı kırmızı

–mor renk değişikliği olan folkal alanlar farkedebilirler. Yeterli perfüzyonun sağlanamadığı durumlarda fokal iskemi alanlarında cilt rengine koyulaşma ve zaman içinde tam kat cilt nekrozu geişebilir.

Arteriyal yatak kaynaklı ateroembolik hadiselerle ayak parmaklarında görülen ve ‘mavi ayak (blue toe)’ sendromu ciddi PAH olan hastalarda iyileşmeyen ülserler veya fokal gangren alanlarına ilerleyebilir.

Semptomatik hasta grubunda tanı koymada izlenecek yol aşağıdaki tabloda verilmiştir. Hastanın semptomlarının özellikleri tanı koymada ve seçilecek görüntüleme yöntemine karar vermede yol gstrici olabilir.





Şekil 3: Semptomatik hasta grubunda tanı ve tedavi algoritması

PAH tanısı koymada yol gösteren testlerin başlıcaları şunlardır:

Periferik arteriyel değerlendirme:

Arteriyel hastalık normal basınç ve akımı bozar, dinlenme halinde veya egzersiz gibi ihtiyacın arttığı durumlarda akımı azaltır. Bu nedenle basınç, kan akım hızı, hacim-akım ölçümleri oldukça önemlidir.

ABİ, alt ekstremitenin aterosklerotik hastalığının tanısı için kullanılan, ucuz, basit ve güvenilir bir yöntemdir. Temel mantığı, üst ve alt ekstremitelerde ölçülen sistolik kan basınçlarının birbirlerine oranlanmasıdır. Eğitimli personel tarafından uygulandığında, alt ekstremitte arterlerinde izlenen %50' nin üzerindeki stenozun tanısında duyarlılığı %90, özgüllüğü ise %98 civarındadır (104,105).

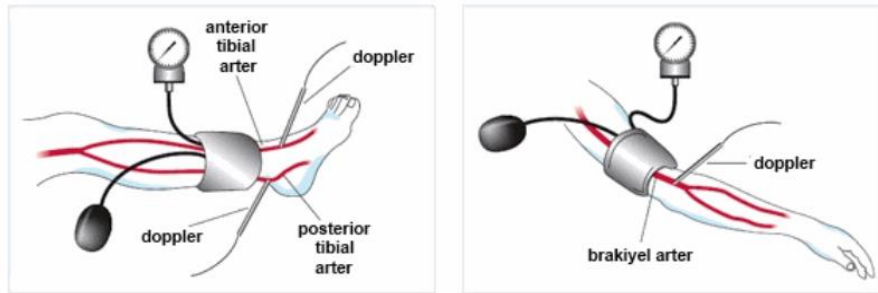
Doobay ve Anand gelecekteki kardiyovasküler sonuçları tahmin etmede ABI ölçümünün duyarlılığı ve özgüllüğünü değerlendirmek üzere literatürü gözden geçirmiştir. Değerlendirme sonucunda düşük ABI'nin duyarlılığı ve özgüllüğü koroner kalp hastalığı olaylarını tahmin etmede %16.5 ve %92.7 olarak bulunmuş, oranlar inme (stroke) olayları için %16.0 ve %92.2, kardiyovasküler mortalite için %41.0 ve %87.9 olarak saptanmıştır. Gelecekteki kardiyovasküler olayları tahmin etmek açısından ABI duyarlılığı yüksek, özgüllüğü ise düşük olarak yorumlanmıştır (106).

KVH'nin güçlü bir belirteci olup kardiyovasküler olaylar ve mortalitenin güçlü bir öngördücü faktörüdür. Düşük ABİ (0,90) değerleri KAH ve karotis atardamar hastalığı gibi ateroskleroza öngörmektedir. Birkaç çalışmada düşük ABİ oranı artmış kardiyovasküler morbidite ve ölüm ile ilişkili bulunmuştur (107). Ayrıca sertleşmiş atardamarların yüksek ABİ'si (>1,40) artan ölüm oranlarıyla ilişkilidir.

Ayak bileği-brakiyal indeksinin yüksek olması durumunun da (>1.3) duyarlılığı ve özgüllüğünün yüksek olması nedeniyle PAH tanısında yeri olduğu ve bu grup hastaların da PAH olarak değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir. Vasküler hastalık belirtileri ile başvuran 1762 hastanın incelendiği bir çalışmada ABI ölçümleri yapılmış ve %64.6'sında düşük, %27'sinde normal, %8.4'ünde yüksek (≥ 1.3) ABI değeri bulunmuştur. Dağılımın cinsiyet açısından özellik göstermediği, yaş arttıkça düşük ABI değeri yaygınlığının da arttığı gözlenmiştir. Yüksek ABI değeri yaygınlığı ise yaşla ilişkili bulunmamıştır. Aynı çalışmada yüksek ABI saptanan hastaların %62.2'sinde PAH olduğu belirtilerek yüksek ABI değeri

olanların PAH çalışmalarından çıkarılması nedeniyle bu durumun klinik öneminin de kesinlik kazanmadığı vurgulanmıştır (108).

Antekübital fossaya yerleştirilen bir Doppler probu aracılığıyla, brakial arterlerden her iki st ekstremitenin sistolik kan basıncı ölçülür ve iki ölçüm arasında 10 mmHg'dan az fark bulunursa bu iki ölçümün aritmetik ortalaması alınarak st ekstremitte kan basıncı bulunur. Eğer, her iki brakial arter sistolik kan basıncı arasında 10 mmHg'dan fazla fark varsa, ölçümlerden büyük olanı st ekstremitte sistolik kan basıncı olarak alınır. Ardından manşon ayak bileğine bağlanarak her iki alt ekstremitenin posterior tibial ve dorsalis pedis arterlerinden yine Doppler probu yardımıyla kan basıncı ölçülür. Her alt ekstremitte için ABI ayrı ayrı hesaplanır. Her ekstremitenin posterior tibial ve dorsalis pedis basınçlarından büyük olanı alınıp st ekstremitte basıncı olarak bulunan değere bölünür ve bu şekilde ABI hesaplanmış olur. Sağlıklı bireylerde ABI değerleri 0,9 üzerindedir. Hesaplanan ABI değeri 0.9' un altında bulunursa, bu veri PAH lehine yorumlanır ve bu değerin PAHnın ciddiyetiyle ters orantılı olarak değiştiği gösterilmiştir (109).



Yakın zamanda ABI'nin farklı etnik gruplarda klasik ve yeni risk faktörleri ve koroner atardamar kalsiyum skoru gibi başka ateroskleroz belirteçlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler risk değerlendirmesinin geçerli bir yöntemi olduğu gösterilmiştir (110). KVVH açısından yüksek risk altında oldukları düşünülen seçili popülasyonlarda bir ofis ölçümü olarak ABKİ önerilmektedir. Manüel bir Doppler cihazıyla uygulandığında ekonomik ve çok az zaman alan bir ölçümdür.

Dopplerli pnömotik kaf oklüzyon metodu:

Distal alt ve üst ekstremitelerde Korotkoff sesleri rahatça duyulamadığından Doppler kullanılarak kaf şişirilir ve kan basıncı ölçülür. Daha sonra 'ABI' ölçülür(Posterior Tibial ve Dorsalis Pedis'in yüksek olanı her iki kolda ölçülen sistolik basınçlardan yüksek olanına bölünür).

Tablo 5: Ekstremitelerde ölçüm bölgesine göre normal basınç değerleri

<u>Değerler</u>	<u>Uzuvlardaki Sistolik Basınçların Değerlendirilmesi Ölçüm Bölgesi</u>
Normali: > brakial basınç	Ayak bileği basıncı(AB)
Normali: 1,0-1,2; Hemodinamik anlamlı:<0,9	ABI
Bazalin %20'nden az	Egzersiz sonrası AB Basıncı
Normali: brakial basınçtan 30-40 mm Hg fazla	Proksimal Uyluk Basıncı
Normali: uzuvdaki 2 seviye arası fark 20 mm Hg'den az olmalı	Segmental Basınçlar
Normali: brakial basıncın %80-90'ı	Ayak parmak basıncı

PAH varlığında 0,5'den küçüktür. Ayak bileği basıncının 40 mm Hg'den az olduğu durumlarda kritik uzuv iskemisi vardır ve eğer doku kaybı varsa iyileşme olasılığı çok azdır. Özellikle tibial arterlerde kalsifikasyona bağlı olarak Doppler ile inkompresibilite

(Diabetiklerin %5-10 unda) söz konusu olduğunda fotopletismografi ile kalsifikasyondan korunmuş olan ayak parmaklarında basınç bakılması tercih edilir.

Dopplerde normal periferik arteriyel akım trifazik duyulabilir karakterdedir.

Tıkanıklığın proksimalinde sinyal sistolde daha yavaş akselerasyon ve daha yuvarlak pik ile karakterize bifazik bir hal alır. Ciddi iskemide ise sinyal minimal pulsatil monofazik hale gelir veya hiç olmaz.

Treadmill testi:

Hasta 2 mil/saatte yürütülür ve %12 lik artışlar yapılır. Özellikle atipik kladikasyon yakınmaları olan hastalarda semptomların vasküler nedenli olduğunun gösterilmesi ve intermitan kladikasyonun derecesinin belirlenmesi amaçlı kullanılır. Bu test ile klasik semptomları olan ancak relatif olarak normal ABI e sahip hastalar ortaya çıkarılır. Hastalar 5 dakika boyunca veya semptomlar hastayı durmaya zorlayana kadar yürütülür. Semptomların lokalizasyon ve karakteri, egzersiz sonrası AB da düşüş ve normal bazal değerlere dönüş zamanı önemli tanısal parametrelerdir. AB nin egzersiz sonrası 50 mm Hg nin altına düşmesi vasküler kladikasyonu tanımlar. Bazl değerlere dönüşün 5 dakikadan uzun sürmesi çoklu seviyede hastalık varlığı ve zayıf kolleteral varlığına işaret eder.

Pulse volume recording:

Pulse Volume Recording günümüzde pletismografi ile sinonim olarak kullanılmaktadır. Ekstremitenin çeşitli seviyelerine hava dolu kaflar yerleştirilir(Yüksek uyluk, dizüstü, dizaltı, ayak bileği, transmetatarsal, ayak birinci parmak), bu kaflar yaklaşık 65 mm Hg ya kadar şişirilir ve 1 mm Hg lık basınç değişiklikleri kağıtta 20 mm lik sapmalara neden olur. Teknik kan akımının endirek ölçülmesine olanak sağlar ve amplitüt de dalgalanmalar lokal doku perfüzyonunu gösterir. Normal segmental volüm palsı sert yükseliş, sivri sitolik pik, bazal çizgiye doğru aşağı eğim ve bu eğimin hemen ortasında dikrotik dalga şeklindedir. Bu dikrotik dalganın varlığı oklüsiv hastalığı ekarte ettirir. Obstrüksiyonun

distalinde yükseliş daha yumuşak, pik gecikmiş ve yuvarlaklaşmış, aşağı eğim bazal çizgiden uzaklaşır tazda ve dikrotik dalga kaybolmuştur. Obstrüksiyon arttıkça yükseliş ve düşüş zamanları eşitlenir ve amplitüt azalır. Obstrüktif hastalığın lokasyon ve şiddeti hakkında bilgi verir.

Doku perfüzyonunun ölçülmesi:

Deriye difüze olabilecek oksijen miktarının ölçülmesi ülserlerin iyileşme potansiyellerinin değerlendirilmesi, amputasyon seviyesinin belirlenmesi ve doku canlılığının saptanması (muskülokutenöz flepler, doku transferi) için yardımcı olabilir. En sık kullanılan teknik Transkutan Parsiyel Oksijen gerilimi(TcPO2) nin ölçülmesidir. Stratum korneuma geçen oksijen miktarını ölçer. TcPO2 probu kontrol için göğüs veya kolun proksimaline ve araştırılacak bölgeye yerleştirilir. Probun 43-45°C a ısıtılması oksijen difüzyonunu artırır ve vazodilatasyona sebep olur. Normal bireylerde alt ekstremité proksimal ve distalinde gradient alınmaz(kontrolün %90 ı)ve yaklaşık 60 mm Hg dır. Kladikasyon tarifleyenlerde ise uyluk ve ayakta dinlenme değerleri arasında fark vardır. Egzersiz bu farkı daha da artırır. Kritik uzuv iskemisi olanlarda 40 mm Hg nın altındadır. Eğer 24 mm Hg nın üzerinde ise yara iyileşmesi için yeterlidir.

Duplex ultrasonografi:

Yüksek çözünürlüklü 'Real-time B mode görüntüleme' ile 'Pulsed Wave Dopler spektral analizin kombinasyonudur. Hastalık morfolojisi(stenoz, oklüzyon, anevrizma) gibi spesifik konularda, damar çapını ölçmek amaçlı, stenozun şiddetinin derecelendirilmesi veya re-entry kolleterallerin belirlenmesi amaçlı kullanılmalıdır. Renkli Dopler teknolojisi ile ultrasonik enerjinin ulaşabildiği vücut bölgelerinde arteriografideki gibi vasküler haritanın çıkartılmasını sağlar. Renkli akım görüntülemesi stenozun lokalizasyonu, anevrizmal

dilatasyon veya oklüzyonun tanımlanması sağlar. Arteriografi ile karşılaştırıldığında %50 nin üzerindeki stenozlarda veya tıkanıklıklarda %80 nin üzerinde tanısal keskinliği vardır.

Manyetik rezonans görüntüleme(MRG):

Arteriyel ağacın 3 boyutlu olarak rekonstrüksiyonunu yapabilir. MRG tecrübesi olan merkezlerde cerrahi bypass ları sadece bu tekniğe dayanılarak yapılması güvenli ve efektif olarak kabul edilmiştir ve bu ilerde çoğu hastada anjiografinin yerini alacağına işaret eder. MRG anjiografi ile iyi görüntülenemeyen alt ekstremité damarlarını görüntüleyebilir. Enstrüman yetersizliği, uzun tarama zamanı ve hasta hareketi, ciddi bozuk kan akımı ve damar düzensizliği varlığının neden olduğu artefaktlar sebebiyle kullanımını kısıtlanır.

Bilgisayarlı tomografi(BT):

Lezyonların boyutunu, yaygınlığını ve karakterini belirlemede ve endovasküler tedaviye aday hastaları belirlemede oldukça yararlıdır. KAH'nın şiddeti ile orantılı olan koroner kalsifikasyonu belirleyebilmesi nedeniyle eşlik eden kardiovasküler riski belirlemede de yararlıdır. Koroner arter greft patensisi değerlendirilebilir. 3 boyutlu rekonstrüksiyon mümkündür.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Eylül 2016 ile Ocak 2017 arasında iç hastalıkları polikliniğine genel semptom ve bulgularla başvuran hastalar alındı. Başvuran hastalar Anti TPO veya Anti TG pozitifliğine göre Hashimoto troiditi olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Antikor pozitifliği olmayan grup kontrol grubu olarak adlandırıldı. Aşağıdaki dışlanma kriterleri göz önünde bulundurularak çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri;

-Herhangi bir nedenle alt ekstremitelerin birinde veya her ikisinde ülser, nekrotik lezyon bulunmaması

-Herhangi bir nedenle üst ekstremitelerin birinde veya her ikisinde ülser, nekrotik lezyon bulunmaması

- Çalışmaya katılan bireylerin periferik arter hastalığı tanısı olmaması ve PAH tedavisi almaması

-Gebe olmaması

-Anti TPO, Anti TG pozitif olup TSH 0,5-10 arasında olanlar

-Boyun ağrısı olmayanlar

-CRP negatif hastalar(0,8 mg/dl altı)

Dışlama kriterleri;

-Gebe olması,

-PAH semptomları olması

-PAH tedavisi alıyor olması

-Alt ve üst ekstremitelerinde ülser, nekrotik alan bulunması

-Boyun ağrısı olması

-CRP pozitif hastalar

Hastalar hashimoto tiroiditi bulunup bulunmamasına göre iki gruba ayrıldı. Hashimoto tiroiditi tanısı koymak için hastaların hepsinde anti TPO ve anti TG bakıldı. Bu verilerle antikorlardan herhangi biri pozitif olup TSH 2,5-10 arasında olan ve akut tiroidit düşündürecek boyun ağrısı ve akut faz reaktan pozitifliği bulunmayan 73 hasta bulundu.Negatif olan 100 birey de kontrol grubu olarak belirlendi. Çalışmaya alınan 173 bireyin ABİ ölçümü,lipid değerleri,HOMA-IR ölçümü,VKİ ölçümü,ek hastalık bulguları kaydedildi.Sigara ve alkol kullanma öyküsü,tiroid preparatı alıp almadığı sorgulandı.Hashimoto tiroiditi olan ve olmayan bu iki grubun ölçümleri ve ek hastalık bulguları karşılaştırıldı.

HOMA IR hesaplanırken açlık kan şekeri (mg/dl) $\times$ eş zamanlı açlık insülin değeri(uU/ml) / 405 formülü kullanıldı.

VKİ hesaplaması ise kg cinsinden vücut ağırlığının , metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle elde edildi.

ABİ ölçümü için Bidop Es-100V3 cihazı kullanıldı.Hastalar ABİ ölçümü öncesi yaklaşık 10 dakika dinlendirildi.Üst ekstremitede her iki brakial arterden ölçüm alındı.Dorsalis pedis ve tibialis posterior bilateral olarak ölçüldü.Bu ölçümlerden alt ekstremitede en büyük sistolik basınç, üst ekstremitedeki en büyük sistolik basınca oranlandı.ABİ ölçümü ≤ 0.9 olan değerler PAH tanısı için anlamlı kabul edildi. ABİ ölçümü >1.3 olan değerler ise PAH göstergesi olan mikrokalsifikasyon açısından anlamlı kabul edildi.

Ek hastalık olarak çalışma grubumuzdaki bireylerde aşağıdaki durumlar sorgulandı.

- Koroner arter hastalığı

- Tip1/2 Diabetes mellitus
- İnme
- Periferik arter hastalığı
- Hipertansiyon
- Koroner Bypass öyküsü ve stent varlığı

Çalışmamızda tüm bireylerin sigara kullanıp kullanmadığı da sorgulandı.

İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Sürekli değişkenleri tanımlamak için deskriptif istatistikler kullanılmıştır. (ortalama, standart sapma, minimum, medyan, maksimum)

Bağımsız ve normal dağılan iki sürekli değişkenin karşılaştırması Student t testi ile, bağımsız ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki değişkenin karşılaştırması Mann Whitney u testi ile yapılmıştır.

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla Ki-Kare (ya da uygun yerlerde Fisher Exact test) kullanılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir. Analizler MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013) Programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç hastalıkları polikliniğine Eylül 2016 ile Ocak 2017 arasında başvuran %46,2'si (80) erkek, %53,8'i (93) kadın toplam 173 olgu ile yapılmıştır. Çalışmaya katılan olguların yaşları 21 ile 75 yıl arasında değişmekte olup, ortalama $51,2 \pm 11$ yıl olarak saptanmıştır.

Tablo 6:Dermografikler

	Grup	N	Ort.	Medyan	St.Sapma	Min.	Maks.	p
Yaş (yıl)	Toplam	173	51,2	52	11,0	21	75	
	Kontrol	100	53,6	54	9,1	23	71	<0,05*
	Hasta	73	47,9	51	12,6	21	75	
Boy(cm)	Toplam	173	164,2	164	8,8	146	185	
	Kontrol	100	166	165	8,6	146	185	<0,05**
	Hasta	73	161,7	162	8,5	146	182	
Kilo(kg)	Toplam	173	80,8	80	17,2	50	182	
	Kontrol	100	81,2	80	18,1	50	182	0,641*
	Hasta	73	80,2	80	16,1	54	123	
VKİ	Toplam	173	30,2	29,6	6,2	18,6	60	
(kg/cm ²)	Kontrol	100	29,3	29,4	5,4	19,6	60	0,051*
	Hasta	73	31,4	31,1	6,9	18,6	53,3	

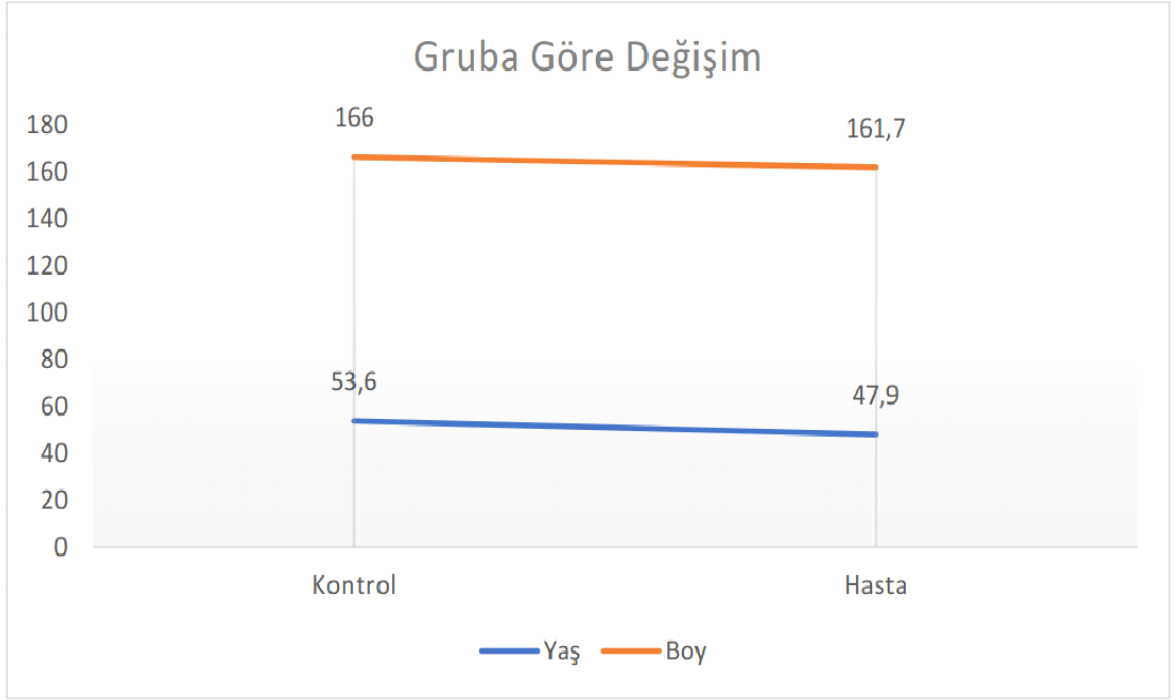
*Mann-Whitney U p ** Student t p

Çalışmaya katılan bireylerin hastaların yaş ortalaması $51,2 \pm 11,0$ 'dir. Hasta grubundaki bireylerin yaş ortlaması $47,9 \pm 12,6$ iken, kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması $53,6 \pm 9,1$ 'dir. Gruba göre yaş dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Mann-Whitney U $p < 0,05$)

Çalışmaya katılan bireylerin boy ortalaması $164,2 \pm 8,8$ cm'dir. Hasta grubundaki bireylerin boy ortlaması $161,7 \pm 8,5$ cm iken, kontrol grubundaki bireylerin boy ortalaması $166 \pm 8,6$ cm'dir. Gruba göre boy dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Student t $p < 0,05$)

Çalışmaya katılan bireylerin kilo ortalaması $80,8 \pm 17,2$ kg'dır. Hasta grubundaki bireylerin kilo ortlaması $80,2 \pm 16,1$ kg iken, kontrol grubundaki bireylerin kilo ortalaması $81,2 \pm 18,1$ kg'dır.

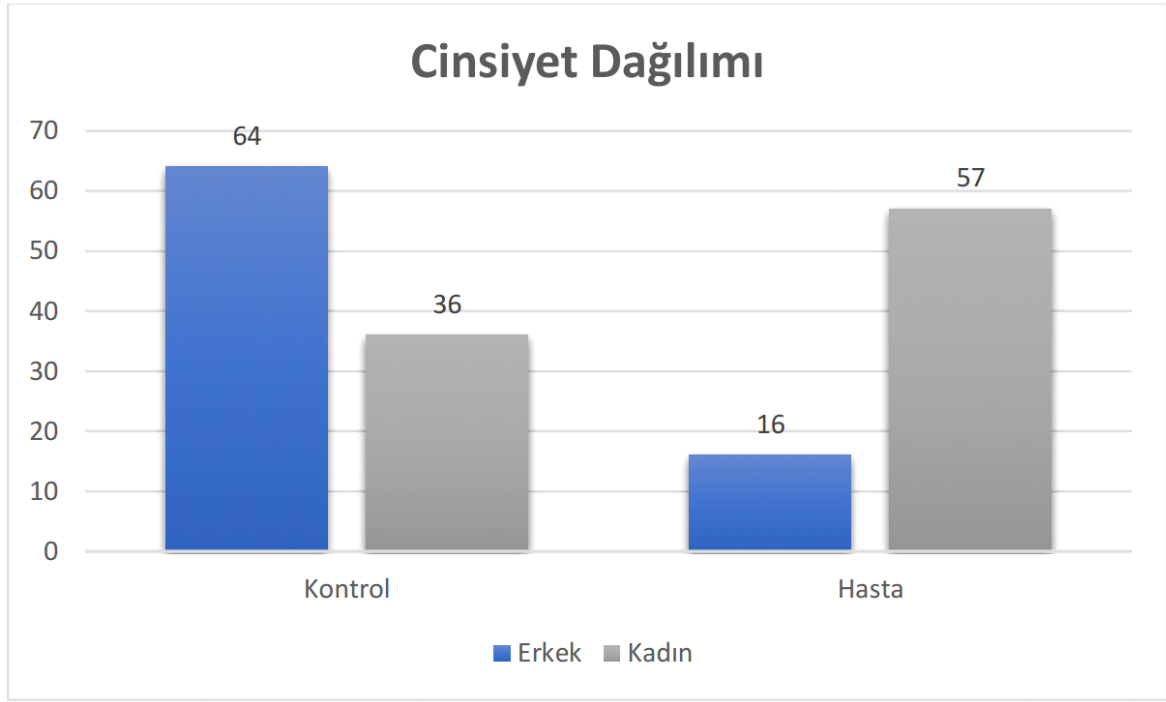
Çalışmaya katılan bireylerin VKİ ortalaması $30,2 \pm 6,2$ kg/cm²'dir. Hasta grubundaki bireylerin VKİ ortlaması $31,4 \pm 6,9$ kg/cm² iken, kontrol grubundaki bireylerin VKİ ortalaması $29,3 \pm 5,4$ kg/cm²'dir.



		Toplam		Kontrol		Hasta	
		N	%	N	%	N	%
Cinsiyet	Erkek	80	46,2	64	80,0	16	20,0
	Kadın	93	53,8	36	38,7	57	61,3
	Toplam	173	100,0	100	57,8	73	42,2

Çalışmaya katılan erkeklerin 64'ü (%80) kontrol grubunda, 16'sı (%20) hasta grubundadır.

Çalışmaya katılan kadınların 36'sı (%38,7) kontrol grubunda, 57'si (%61,3) hasta grubundadır.



Tablo7:Cinsiyete Göre Periferik Arter Hastalığı Ve Mikrokalsifikasyon İçin Karşılaştırma

Grup	Cinsiyet	Periferik Arter Hastalığı		p	Mikrokalsifikasyon		p
		Yok	Var		Yok	Var	
Kontrol	Erkek	63 (63,6)	1 (100,0)	1,00*	40 (64,5)	24 (63,2)	1,00*
	Kadın	36 (36,4)	0 (0,0)		22 (35,5)	14 (36,8)	
Hasta	Erkek	15 (21,1)	1 (50,0)	0,393*	4 (13,8)	12 (27,3)	0,249*
	Kadın	56 (78,9)	1 (50,0)		25 (86,2)	32 (72,7)	
Tüm Grup	Erkek	78 (45,9)	2 (66,7)	0,472*	44 (48,4)	36 (43,9)	0,647*
	Kadın	92 (54,1)	1 (33,3)		47 (51,6)	46 (56,1)	

*Fisher's Exact p

Kontrol ve hasta gruplarında cinsiyete göre periferik arter hastalığı dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktur. (Fisher's Exact $p>0,05$)

Kontrol ve hasta gruplarında cinsiyete göre mikrokalsifikasyon dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktur. (Fisher's Exact $p>0,05$)

Tüm grupta cinsiyete göre mikrokalsifikasyon dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktur. (Fisher's Exact $p>0,05$)

Tablo 8:Eşlik Eden Hastalıklar

		Toplam		Kontrol		Hasta	
		N	%	N	%	N	%
DM	Yok	138	79,8	77	55,8	61	44,2
	Var	35	20,2	23	65,7	12	34,3
Hipertansiyon	Yok	128	74,0	71	55,5	57	44,5
	Var	45	26,0	29	64,4	16	35,6
KAH	Yok	162	93,6	91	56,2	71	43,8
	Var	11	6,4	9	81,8	2	18,2
PAH	Yok	170	98,3	99	58,2	71	41,8
	Var	3	1,7	1	33,3	2	66,7
İnsulin Direnci	Yok	166	96,0	100	60,2	66	39,8
	Var	7	4,0	0	0,0	7	100,0

Diyabet hastası olan bireylerin 23'ü (%65,7) kontrol grubunda, 12'si (%34,3) hasta grubundadır.

Hipertansiyonu olan bireylerin 29'u (%64,4) kontrol grubunda, 16'sı (%35,6) hasta grubundadır.

Koroner arter hastalığı olan bireylerin 9'u (%81,8) kontrol grubunda, 2'si (%18,2) hasta grubundadır.

Periferik arter hastalığı olan bireylerin 1'i (%33,3) kontrol grubunda, 2'si (%66,7) hasta grubundadır.

İnsulin direnci olan hastaların tamamı 7'si (%100) hasta grubundadır.

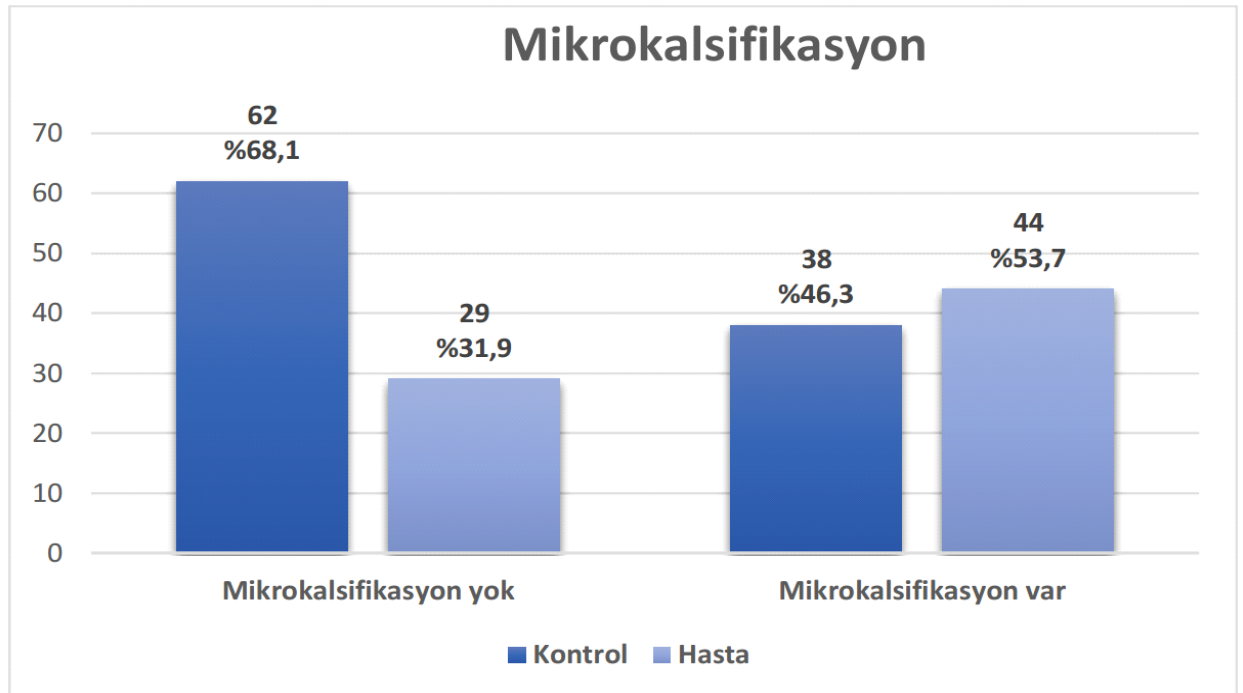
Tablo 9:Hasta Ve Kontrol Grubunda Periferik Arter Hastalığı Ve Mikrokalsifikasyon Karşılaştırması

Grup	Periferik Arter Hastalığı		p	Mikrokalsifikasyon		p
	Yok	Var		Yok	Var	
Kontrol	99 (58,2)	1 (33,3)	0,574*	62 (68,1)	38 (46,3)	<0,05*
Hasta	71 (41,8)	2 (66,7)		29 (31,9)	44 (53,7)	

*Fisher's Exact p

Gruba göre PAH dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktur. (Fisher's Exact $p>0,05$)

Gruba göre Mikrokalsifikasyon dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır.Mikrokalsifikasyon hasta grupta anlamlı yüksek bulunmuştur. (Fisher's Exact $p<0,05$)



Tablo 10:Gruba Göre Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.	Medyan	St.Sapma	Min.	Maks.	p
LDL(mg/dL)	Kontrol	100	131,3	133	43,9	35	309	0,590*
	Hasta	73	136,5	131	45,3	55	259	
HDL(mg/dL)	Kontrol	100	40,8	39	10,7	18	81	0,017*
	Hasta	73	44,5	43	10,5	26	69	
Trigliserit(mg/dL)	Kontrol	100	179,1	157	113,8	49	655	0,022*
	Hasta	73	141,5	122	81,8	45	632	
Total Kolesterol (mg/dL)	Kontrol	100	207,4	202	51,7	126	451	0,694*
	Hasta	73	210,5	199	51,9	118	358	
TSH (uIU/mL)	Kontrol	100	1,4	1,1	0,9	0,2	5,3	<0,05*
	Hasta	73	3,4	2,6	3,1	0,4	19	
T4 (ng/dL)	Kontrol	100	0,9	0,9	0,1	0,4	1,3	0,101*
	Hasta	73	0,9	0,9	0,2	0,6	1,5	
HOMA-IR	Kontrol	100	3,6	2,2	4,2	0,4	33	0,582*
	Hasta	73	2,8	2,2	2,1	0,7	12,6	
AKŞ (mg/dL)	Kontrol	100	118,3	104	43,7	73	310	<0,05*
	Hasta	73	104,6	95	34,2	50	246	
Kreatinin(mg/dL)	Kontrol	100	0,85	0,8	0,5	0,5	6	<0,05*
	Hasta	73	0,76	0,7	0,3	0,4	2,9	
CRP (mg/dL)	Kontrol	100	0,4	0,1	0,9	0,1	6,9	0,859*
	Hasta	73	0,4	0,1	0,5	0,1	3,0	
Ürik Asit (mg/dL)	Kontrol	100	5,3	5,1	1,5	1,5	8,8	0,289*
	Hasta	73	5,0	4,8	1,3	2,3	8,5	
ABI	Kontrol	100	1,3	1,2	0,2	0,9	1,9	0,182*
	Hasta	73	1,3	1,4	0,2	0,9	2,1	

*Mann-Whitney U p

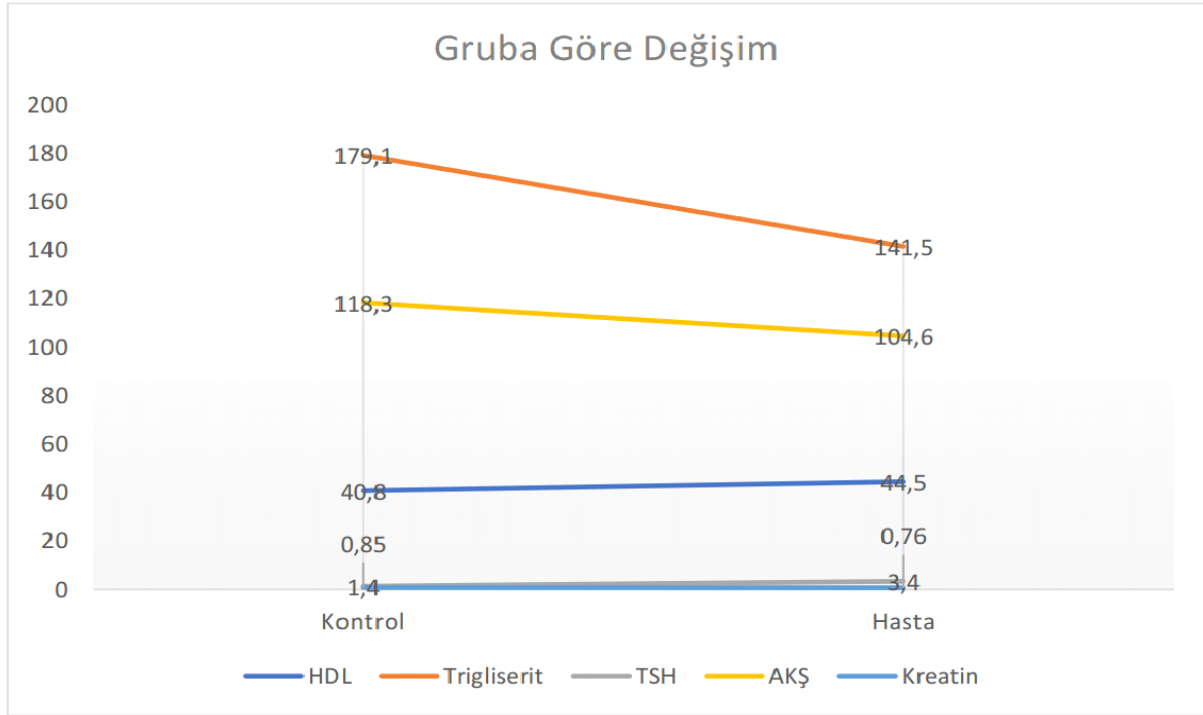
Gruba göre HDL dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Mann-Whitney U p=0,017)

Gruba göre Trigliserit dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Mann-Whitney U p=0,022)

Gruba göre TSH dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Mann-Whitney U p<0,05)

Gruba göre AKŞ dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Mann-Whitney U p<0,05)

Gruba göre Kreatin dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Mann-Whitney U p<0,05)



Tüm hastalar	Periferik Arter Hastalığı		p	Mikrokalsifikasyon		p
	Yok	Var		Yok	Var	
HOMA<2,5	102 (60,0)	1 (33,3)	0,566*	52 (57,1)	51 (62,2)	0,537*
HOMA>2,5	68 (40,0)	2 (66,7)		39 (42,9)	31 (37,8)	

*Fisher's Exact p

HOMA (2,5) ile PAH arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktur. (Fisher's Exact $p>0,05$)

HOMA (2,5) ile Mikrokalsifikasyon arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktur. (Fisher's Exact $p>0,05$)

Tablo 11:Lojistik Regresyon Analizi

Lojistik Regresyon Analizine bağımlı değişken olarak Grup hasta/kontrol, bağımsız değişkenler olarak da Mikrokalsifikasyon, HDL, Trigliserid, TSH, AKŞ, Kreatin değişkenleri alınmıştır.

Lojistik regresyon analizine göre model anlamlı ($p<0,05$) bulunmuştur.Hosmer-Lemeshow testine göre model yoruma uygun bulunmamıştır. ($p=0,967>0,05$).

	Sig.	OR	Lower %95 CI	Upper %95 CI
Mikrokalsifikasyon (1)	0,359	0,712	0,345	1,469
HDL	0,395	1,016	0,979	1,054
Trigliserid	0,294	0,998	0,994	1,002
TSH	<0,05	2,243	1,608	3,129
AKŞ	0,403	0,996	0,986	1,006
Kreatin	0,517	0,651	0,177	2,391
Constant	0,365	0,287		

Tablo 12:Tiroid Hormon Alımına Göre Periferik Arter Hastalığı ve Mikrokalsifikasyon Karşılaştırması

Grup	Troid Preparatı	Periferik Arter Hastalığı		p	Mikrokalsifikasyon		p
		Yok	Var		Yok	Var	
Hasta	Almayan	35 (49,3)	1 (50,0)	1,00*	17 (58,6)	19 (43,2)	0,236*
	Alan	36 (50,7)	1 (50,0)		12 (41,4)	25 (56,8)	

*Fisher's Exact p

Hasta grubunda troid hormon replasman tedavisi alan ve almayanlara göre periferik arter hastalığı ve mikrokalsifikasyon dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktur. (Fisher's Exact $p>0,05$)

Tablo 13: DM'e Göre Periferik Arter Hastalığı Ve Mikrokalsifikasyon İçin Karşılaştırma

Grup	DM	Periferik Arter Hastalığı		p	Mikrokalsifikasyon		p
		Yok	Var		Yok	Var	
Kontrol	Yok	76 (98,7)	1 (1,3)	1,00*	48 (62,3)	29 (37,7)	1,00*
	Var	23 (100,0)	0 (0,0)		14 (60,9)	9 (39,1)	
Hasta	Yok	60 (98,4)	1 (1,6)	0,304*	21 (34,4)	40 (65,6)	0,053*
	Var	11 (91,7)	1 (8,3)		8 (66,7)	4 (33,3)	
Tüm Grup	Yok	136 (98,6)	2 (1,4)	0,495*	69 (50)	69 (50)	0,190*
	Var	34 (97,1)	1 (2,9)		22 (62,9)	13 (37,1)	

*Fisher's Exact p

Kontrol ve hasta gruplarında DM'e göre periferik arter hastalığı dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktur. (Fisher's Exact $p>0,05$)

Kontrol ve hasta gruplarında DM'e göre mikrokalsifikasyon dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktur. (Fisher's Exact $p>0,05$)

Tüm grupta DM'e göre periferik arter hastalığı dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktur. (Fisher's Exact $p>0,05$)

Tüm grupta DM'e göre mikrokalsifikasyon dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktur. (Fisher's Exact $p>0,05$)

Tablo 14: Periferik Arter Hastalığı ve Mikrokalsifikasyon Risk Faktörleri İçin Karşılaştırma

Grup	Sigara	Periferik Arter Hastalığı		p	Mikrokalsifikasyon		p
		Yok	Var		Yok	Var	
Kontrol	Yok	50 (100,0)	0 (0,0)	1,00*	32 (51,6)	18 (47,4)	0,837*
	Var	49 (98,0)	1 (2,0)		30 (48,4)	20 (52,6)	
Hasta	Yok	49 (96,1)	2 (3,9)	1,00*	23 (79,3)	28 (63,6)	0,197*
	Var	22 (100,0)	0 (0,0)		6 (20,7)	16 (36,4)	
Tüm Grup	Yok	99 (58,2)	2 (66,7)	1,00*	55 (60,4)	46 (56,1)	0,644*
	Var	71 (41,8)	1 (33,3)		36 (39,6)	36 (43,9)	

*Fisher's Exact p

Kontrol ve hasta gruplarında sigara içme durumuna göre periferik arter hastalığı dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktur. (Fisher's Exact $p>0,05$)

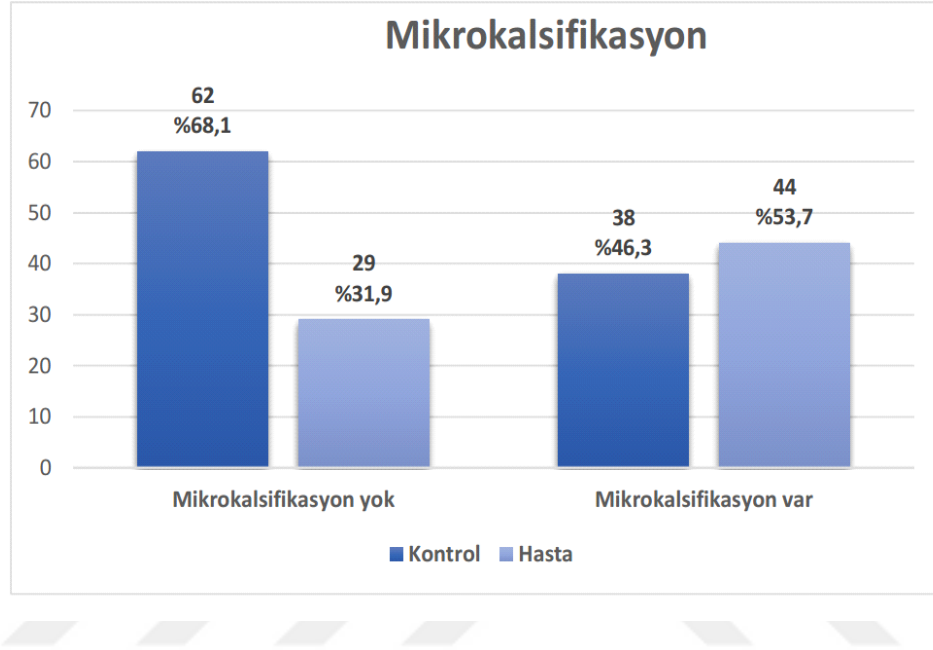
Tüm hastalarda sigara içme durumuna göre periferik arter hastalığı ve mikrokalsifikasyon dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktur. (Fisher's Exact $p>0,05$)

Grup	Hipertansiyon	Periferik Arter Hastalığı		p	Mikrokalsifikasyon		p
		Yok	Var		Yok	Var	
Kontrol	Yok	70 (98,6)	1 (1,4)	1,00*	45 (72,6)	26 (68,4)	0,821*
	Var	29 (100,0)	0 (0,0)		17 (27,4)	12 (31,6)	
Hasta	Yok	56 (98,2)	1 (1,8)	0,393*	19 (65,5)	38 (86,4)	0,046*
	Var	15 (93,8)	1 (6,3)		10 (34,5)	6 (13,6)	
Tüm Grup	Yok	126 (74,1)	2 (66,7)	1,00*	64 (70,3)	64 (78,0)	0,299*
	Var	44 (25,9)	1 (33,3)		27 (29,7)	18 (22,0)	

*Fisher's Exact p

Kontrol ve hasta gruplarında hipertansiyona göre periferik arter hastalığı dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktur. (Fisher's Exact $p>0,05$)

Tüm hastalarda hipertansiyona göre mikrokalsifikasyon dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Fisher's Exact $p<0,05$)



Tablo 15: Laboratuvar Parametrelerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması

Grup	LDL		p
	≥ 130	< 130	
Kontrol	55 (57,9)	45 (57,7)	0,979*
Hasta	40 (42,1)	33 (42,3)	

*Ki-Kare p

Gruba göre LDL dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktur. (Ki-Kare $p=0,979$)

Grup	HDL		p
	<40	>40	
Kontrol	60 (65,2)	40 (49,4)	0,035*
Hasta	32 (34,8)	41 (50,6)	

*Ki-Kare p

Gruba göre HDL dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Ki-Kare p=0,035)

Grup	Trigliserid		p
	≥150	<150	
Kontrol	54 (67,5)	46 (49,5)	0,017*
Hasta	26 (32,5)	47 (50,5)	

*Ki-Kare p

Gruba göre Trigliserid dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Ki-Kare p=0,035)

Grup	Total Kolesterol		p
	≥200	<200	
Kontrol	53 (59,6)	47 (56,0)	0,647*
Hasta	36 (40,4)	37 (44,0)	

*Fisher's Exact p

Gruba göre Total Kolesterol dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktur. (Fisher's Exact p=0,647)

TARTIŞMA

Bu çalışmamızda hastanemiz polikliniğine başvuran 80'i erkek 93'i kadın olmak üzere toplam 173 hastada Hashimoto tiroiditi taranmış ve pozitif saptanan grupta PAH eşlik edip etmediği saptanmaya çalışılmıştır. PAH taranmasında el doppleri ile kolaylıkla hesaplanabilen ABI kullanılmıştır. Bu sayede Hashimoto tiroiditi tanısı alan bireylerde, basit ve ucuz bir yöntem olan ABI ölçümü ile henüz asemptomatik dönemdeyken PAH'nın ve /veya öncüllerinin tespiti amaçlanmıştır.

Çalışmamıza alınan grubun %46,2'si (n=80) erkek, % 53,8'i (n=93) kadınlardan oluşmaktadır. Bu olguların yaşları ise 21 ile 75 yıl arasında değişmekte olup ortalama $51,2 \pm 11$ yıl olarak saptanmıştır.

Hashimoto tiroiditi grubunu oluşturmak için hastaların hepsinde anti TPO ve anti TG tarandı. Bu verilerle antikorlardan herhangi biri pozitif bulunan 73 hasta bulundu. Negatif olan 100 birey de kontrol grubu olarak belirlendi.

Periferik arter hastalığı (PAH) asemptomatik olduğu durumlarda fizik muayene sırasında alt ekstremitte nabızlarının kontrol edilmesi ve ABI ölçümü ile saptanabilir. Ayak bileği-brakiyal indeksi $\leq 0,9$ olduğunda anormaldir ve PAH'ye işaret eder (111).

PAH tanısında ABI kullanıldığı durumlarda oranın $\leq 0,9$ olması tanısal kabul edilirken $>1,3$ değerler ileri derecede kalsifik damarları ve aterosklerotik damar hastalığının göstergesi sayılmaktadır. Ayak bileği-brakiyal indeksinin yüksek olması durumunun da ($>1,3$) duyarlılığı ve özgüllüğünün yüksek olması nedeniyle PAH tanısında yeri olduğu ve bu grup hastaların da PAH olarak değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir (85). Çalışmamızda taradığımız olgularda ABI $\leq 0,9$ olan 3 olgu saptanmıştır, bu gruba ek olarak ABI $>1,3$ olan olgular da PAH/ arteriyel mikrokalsifikasyon açısından anlamlı kabul

edilmiştir. Literatürde 1423 hastanın ABI ölçümü ile PAH taraması yapılan bir çalışmada da PAH prevalansı %19.76 olarak bulunurken prevalans $ABI \leq 0.90$ olanlar için %8.27 iken, $ABI > 1.30$ olanlar için %11.49 idi (131).

Hashimoto tiriditi olan hasta grubundaki 73 birey ile kontrol grubundaki 100 birey demografik olarak karşılaştırıldığında yaş, boy, cinsiyet, kilo ve VKI açısından benzer iki grup oluşturulmaya çalışılmıştır.

Tüm bireylerde cinsiyete göre mikrokalsifikasyon dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamasına rağmen ,hasta grubunun %72,7'si kadınlardan oluşmaktadır.(Tablo 7) Kontrol grubunda ise bu oran %36,8 'da kalmıştır. Literatüre bakıldığında da hashimoto tiroiditin otoimmün kökenli bir hastalık olduğundan kadınlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir ve bu nedenle bizim hasta grubumuzdaki kadın sayısının fazlalığının da bu nedenle olduğu düşünülmektedir(34-36). NHANES III çalışmasında (16.353 kişi, 12 yaş ve üzeri) tiroid peroksidaz (TPO) antikoru tiroid yetmezliği ile anlamlı derecede ilişkili bulunup, TPO antikoru, kadınlarda erkeklerden, beyazlarda siyahlardan daha fazla bulunmuş ve yaşla artış göstermiştir (112)

Yaptığımız çalışmada Hashimoto tiroiditi olan grupla kontrol grup karşılaştırıldığında periferik arter hastalığı açısından anlamlı fark bulunmasa da mikrokalsifikasyon dağılımı hasta grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(%53,7 $p < 0,05$)(Tablo 9). Tüm grupta PAH tanısı alan ABI değeri $\leq 0,9$ olan 3 birey bulunmaktadır ve bunun 2'si (%66,7) hasta grubunda yer alırken geri kalan 1(%33,3) kişi kontrol grubunda bulunmuştur. Grupta PAH sıklığının düşük saptanmasının pür asemptomik hastaların seçilmesine bağlı olduğu ve sayıca yetersiz olduğu için istatistiksel anlamlılık saptanmadığı düşünülmüştür. Mikrokalsifikasyon dağılımının hasta grupta anlamlı yüksek saptanması hipotiroidi ve subklinik hipotroidide oluşan

dislipidemi ve bunun da neden olduğu aterosklerozun yanı sıra bu hastalarda lipid düzeylerinden bağımsız olarak NO(nitrik oksit) ile ilişkili endotelyal disfonksiyon oluşumunu destekler niteliktedir.Çeşitli klinik çalışmalarda,kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile tiroid disfonksiyonu arasında ilişkiler olduğu gösterilmiştir.

Tiroid hormonları lipid ve lipoprotein metabolizmasında önemli rol oynar. Hipotiroidizm, genellikle LDL'nin artışı ile karakterize dislipidemiye eşlik eder. Ayrıca ateroskleroz riskinin artmasında etkili olan LDL oksidasyonunda artışa neden olur. Bunun yanı sıra hiperkolesterolemi oksidatif strese neden olup NO aktivitesini azaltarak paradoksal vasokonstriksiyon meydana getirebilmektedir (113). Bindels ve arkadaşlarının orta yaşlı hastalarla yaptığı kesitsel bir çalışmada ; TSH düzeyindeki 1 mIU/L artışın serum total kolesterolünde; kadınlarda 3.5 mg/dL'lik, erkeklerde 6.2 mg/dL'lik artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (114). Bu çalışmaya göre yaklaşık 20 mg/dL'lik bir farkın subklinik hipotiroidiye bağlanabileceği belirtilmiştir. Subklinik hipotiroidi ve lipid paterni ile ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır.

Literatürde hipotiroidinin dolaşımdaki lipoproteinlerde kantitatif değişimlerin yanı sıra kalitatif değişikliklere de neden olduğunu ve böylece aterojenitelerini arttırdığını gösteren çalışmalar vardır (115). Hipotiroidili hastalarda LDL'nin oksidasyona daha yatkın olduğu ve ötiroidi sağlandıktan sonra bu durumun ortadan kalktığı gösterilmiştir (116,117). Lp (a) düzeyindeki artış, trombüs gelişimine yatkınlık sağlayıp ateroskleroz gelişiminde rol oynamaktadır(118). Kovalent bağlanması sonucu oluşan ve daha aterojenik bir LDL varyantı olan Lp (a) düzeyleri hipotiroidi hastalarında ötiroid kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır (119-121). Subklinik hipotiroidinin ateroskleroz ve miyokard infarktüsü arasındaki ilişkinin incelendiği Rotterdam çalışmasında ise, TSH düzeyi 4 mIU/L'nin üzerinde olan subklinik hipotiroidi grubunda (%10.8) ateroskleroz riski (odds oranı 1.7, %95 güven aralığı, 1.1-2.6) ve miyokard infarktüs öyküsü (odds oranı 2.3, %95 güven aralığı, 1.3-4.0)

artmış olarak bulunurken Whickham çalışmasında (2779 hasta, 18 yaş üstü kadın ve erkek) çalışma başlangıcındaki otoimmün tiroid hastalığı ile iskemik kalp hastalığından ölüm arasında ilişki bulunmamıştır. Rotterdam çalışmasında 55 yaş üzeri 1149 kadın incelenmiştir. Ötiroid kadınlar ile karşılaştırıldığında subklinik hipotiroidili kadınlarda göğüs filmi ile saptanan aortik ateroskleroz oranı ve myokard infarktüsü prevalansı yaş, vücut kitle indeksi, serum HDL düzeyi, total kolesterol, kan basıncı ve sigara içiminden bağımsız olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla %95 güven aralığında odds ratio (OR) 1,9 ve 2,3). Bu risk artımı tiroid otoantikörleri pozitif olan kadınlarda daha belirgin bulunmuştur (aortik ateroskleroz için OR:2,2 myokard infarktüsü prevalansı için OR:3,5). Bununla birlikte tiroid fonksiyonları normal olan ancak otoantikör pozitifliği bulunan kadınlar ile ötiroid ve otoantikörleri negatif olan kadınlar karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmamıştır. Bu bulgu artmış ateroskleroz riskinin immun disfonksiyon yerine rölatif T4 eksikliği ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Serolojik otoimmün tiroidit kanıtları altta yatan hipotiroidinin uzun süreli olduğunun bir kanıtı olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle otoimmün antikör pozitifliği saptanan hipotiroid hastalarda artmış hipotiroidi süresiyle ilişkili olarak kardiyovasküler risk oranları daha yüksek saptanmış olabilir. Uzun süreli takip edilen (>4,6 yıl) subklinik hipotiroidili kadınların myokard infarktüsü riskinin arttığı gözlenmiştir. (122,123)

Papaioannou ve arkadaşlarının hipotiroidili hastalarda endotel disfonksiyonunu inceledikleri çalışmalarında hipotiroidili hastaları T4 tedavisi öncesi ve sonrasında değerlendirmişler ve doppler ultrasonografi ile brakiyal arter reaktivitesini araştırmışlardır. T4 tedavisi sonrasında endotel bağımlı vazodilatasyonda anlamlı oranlarda düzelme elde edilirken endotel bağımsız vazodilatasyonda ve lipid parametrelerinde anlamlı değişiklik elde edilmemiştir. Yazarlar bu bulgulara dayanarak T4 tedavisinin lipid profilinden bağımsız olarak endotel bağımlı vasküler reaktiviteyi düzelttiğini ileri sürmektedirler (124).

Taddei ve arkadaşları ise subklinik hipotiroidili hastalarda endotel disfonksiyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında pletismografi yöntemi ile ön kol kan akımı ölçmüşler, bazal olarak ve nitrik oksit sentez inhibitörü NG-monometil-L-arginin (L-NMMA) infüzyonu sırasında endotel bağımlı vazodilatör asetikolin uygulamasına yanıtı incelemişlerdir. Ayrıca sodyum nitroprussid uygulamasına yanıt ve minimal ön kol vasküler resistansları değerlendirilmiştir. Sonuçta elde edilen bulgular subklinik hipotiroidili hastalarda NO ile ilişkili olarak endotelial disfonksiyonun oluştuğunu, bu bozukluğun serum lipid düzeylerinden bağımsız olduğunu ve T4 tedavisi ile endotelial disfonksiyon parametrelerinin düzeldiğini ortaya koymuştur (125).

Hashimoto tiroiditi olan 73 olgunun AKŞ, HOMA-IR , HDL, trigliserid, LDL, TSH, T4, CRP ölçümleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; hasta grubunda kontrol grubuna göre HDL ve TSH değerlerinde anlamlı yükseklik saptanırken; trigliserid ve AKŞ kontrol grubunda anlamlı yüksek bulundu. Aynı grupta bakılan LDL, total kolesterol ve ABI değerleri arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 10). Çalışmamız lipid parametreleri açısından değerlendirildiğinde hasta grubunda LDL ve total kolesterol düzeyleri kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum tiroid hormon eksikliğinin hafif olması ile ilişkili olabilir. Bu durumda aradaki farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşabilmesi için daha büyük hasta grupları gerekmektedir. Literatürde de bu grubu içeren bir çok çalışmada benzer şekilde bulgular istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır (126,127). Bunun yanında subklinik hipotroidili olgularda HDL kolesterol düzeyinde azalma tespit edilirken bizim çalışmamızda hasta grupta HDL anlamlı yüksek bulunmuştur. Literatürde HDL'deki azalmayı destekleyen birçok çalışma olmasına rağmen Caron ve ark. T4 tedavisi ile TSH düzeyleri normale döndükten sonra HDL kolesterol düzeyinde anlamlı bir artış tespit ettikleri çalışma(128) bizim hasta grubumuzdaki ilaç kullanım oranının da göz önünde bulundurulduğunda HDL deki bu anlamlı artışı açıklayabileceği düşünülmüştür.

Hipotiroidide tiroksin tedavisinden sonra, HDL kolesterol düzeylerinde hafif derecede azalma olduğu (129) veya değişmediği de(130) çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Yine kontrol grubunda trigliserit ve açlık kan şekeri değerlerinin hasta gruba göre daha yüksek saptanmasının kontrol grubundaki diyabetli birey sayısının daha fazla olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda insülin direnci göstergesi olarak kabul edip hesapladığımız HOMA-IR değerinin 2,5'un üstünde yada altında olmak üzere iki grup oluşturup karşılaştırdığımızda; HOMA 2,5 üzerinde olan 70 hastadan 2'sinde periferik arter hastalığı saptanırken 31'inde mikrokalsifikasyon saptanmıştır ancak grubun geri kalanıyla karşılaştırıldığında istatistiksel bir anlam oluşturmamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda insülin rezistansı ile KAH ve ateroskleroz arasında pozitif korelasyon gösterilirken(132,133) bazı çalışmalarda da HOMA-IR cutoff değerleri farklı alınmasına rağmen ilişki bulunamamıştır. 2008 yılında Mersin üniversitesi tıp fakültesinde Özcan ve ark.nın yaptıkları insülin direnci ve akıma bağlı dilatasyonun koroner ateroskleroz şiddeti ilişkisini ortaya koymak için yaptıkları çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde HOMA-IR değeri ile ateroskleroz arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Satoh ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise hasta olan koroner arter sayısı ile HOMA-IR arasında önemli bir ilişki bulunamamıştır.(134) Yakın zamanda yapılan büyük ölçekli IRAS çalışmasında KAH risk faktörü olarak insülin rezistansının insülin konsantrasyonlarından daha güçlü ve bağımsız olduğunu rapor etmişlerdir(135) Öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği insülin rezistansının değerlendirilmesinde referans metod olarak değerlendirilmektedir ancak bu teknik çok pahalı ve uygulaması zordur. Bu nedenle günümüzde daha kolay, ucuz ve pratik olması nedeni ile HOMA model kullanılmaktadır. HOMA modelinin insülin klemp tekniği ile ölçüldüğünde insülin sensitivitesi ile orta derecede korele olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte HOMA-IR periferik insülin

direncinden daha çok hepatik insülin direnci ile ilişkilidir. İnsülin rezistansı ile koroner aterosklerozun karakteristiği hakkında birkaç çalışma mevcuttur.

Bressler ve ark.nın yaptığı küçük bir çalışmada normal glukoz toleranslı, klemp tekniği ile insülin direnci saptanan 13 kişide insülin direnci ile koroner arter hastalığı şiddeti arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır(136). Sasso ve arkadaşlarının normal glukoz toleranslı 234 erkek hastada yaptığı çalışmada HOMA-IR ile daralmış koroner arter sayısı ile arasında korelasyon göstermişlerdir(137). Bundan başka Yanase ve ark. normal glukoz toleranslı ve KAH öyküsü olanlarda HOMA-IR'nin yeni kardiyovasküler olaylar için bağımsız risk faktörü olduğunu rapor etmişlerdir(138) M.Granér ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabeti olmayan hastalarda ciddi insülin direnci olanlarda insülin direnci az olanlara göre distal tip KAH'nın daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada da HOMA-IR değeri 1,8'in altında ve üstünde olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. HOMA-IR için birçok çalışmada farklı cutoff değerleri kullanılmıştır(139) Kyeong Ho Yun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yine diyabeti olmayan hastalarda HOMA-IR değeri için 2,6 cut-off olarak kabul edilmiş ve HOMA-IR > 2,6 olan hastalarda perkütan koroner girişim sonrasında hastane içi ve 30 günlük major kardiyak olay daha yüksek bulunmuştur.(140)

Çalışmamızda hastaları kendi arasında tiroid hormon replasman tedavisi alan ve almayanlar olarak iki gruba ayırıp PAH ve mikrokalsifikasyon açısından karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlı sonuç elde edilememiştir(Tablo 12) Bulunan bu sonucun Hashimoto troiditi saptanan ve TSH değeri 4,5-10 arasında olan hastalara erken dönemde tiroid hormon replasman tedavisinin başlanmasına ve TSH,T4 değerlerinin normal aralıkta tutularak aterosklerotik süreçlerden uzak tutulmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Subklinik hipotroidide tedavi başlangıcı kararı net olmamakla birlikte üç endokrin kuruluşunun (Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği, Amerikan Tiroid Birliği, Endokrin Topluluğu) bir araya gelerek yaptığı açıklamada, tedavi etmenin faydasına yönelik kanıtın eksik olmasının, tedavinin yararlı olmadığına dair kanıt anlamını taşımadığı vurgulanmıştır (141). TSH 4.5-10 mIU/L arasında olan hastalar için tedavinin kişiselleştirilmesi önerilmektedir. Kişiselleştirme açısından; hastanın yaşı (genç hastalarda öncelikli), eşlik eden hastalık öyküsü, TSH yüksekliğinin derecesi, TSH yüksekliğinin kalıcı olması, antitiroid antikorların varlığı, guatr ve hipotiroidi semptomlarının varlığı dikkate alınmalıdır (141). Hafif derecedeki tiroid yetmezliği tiroid hastalığının erken evresidir ve zaman içerisinde aşikar hipotiroidiye ilerleyebilir. Aşikar hipotiroidiye ilerleme oranı subklinik hipotiroidisi olan hastalarda yılda %3-18'dir (142). Whickham kohortunda, 20 yıllık takipte artmış serum TSH düzeyi aşikar hipotiroidiye progresyonu öngörücü bir etmen olarak belirtilmiştir (143). İleri yaş, kadın cinsiyet, TPO antikor pozitifliği aşikar hipotiroidiye geçişle ilişkili bulunmuştur. Artmış TSH ve antikor varlığında yıllık aşikar hipotiroidiye geçiş hızı kadınlarda %4.3 iken, sadece TSH yüksekliğinde bu oran %3, sadece antikor pozitifliğinde %2 olarak tespit edilmiştir. Rosenthal, dört yıllık takip sonrasında geriatrik hastaların 1/3'ünün aşikar hipotiroidi geliştirdiğini belirtmektedir (144). Bu çalışmada başlangıç TSH'si 20 mIU/L'nin üzerinde olanların hepsi aşikar hipotiroidi geliştirmişlerdir. Başlangıç serum TSH düzeylerinden bağımsız olarak yüksek tiroid antikor varlığı olanların %80'i aşikar hipotiroidi geliştirmişlerdir (144).

Ateroskleroz multifaktoriyel bir hastalık olup diyabetteki insülin direnci, endotel disfonksiyonu, enflamasyon varlığı, renin-anjiyotensin aldosteron sisteminin aktivasyonu, ileri glikasyon son ürünlerinin artışı ve genetik faktörler ateroskleroz gelişimini hızlandırmaktadır. Diabetes mellitusa bağlı kronik hiperglisemi, uzun dönemde çeşitli organların özellikle göz, böbrekler, kalp ve kan damarlarında fonksiyon bozukluklarına neden

olabilmektedir(145). Ayrıca hiperglisemi arter duvarında doğrudan da nitrik oksit salınmasını inhibe etmekte ve buna bağlı olarak da vasküler yapılarda trombosit aktivasyonu, trombogenez ve inflamasyon oluşmaktadır (146,147). Yaptığımız çalışmada(Tablo 13) tüm grupta PAH, mikrokalsifikasyon ve DM birlikteliği açısından bakıldığında; PAH olup DM eşlik eden 1 olgu saptanırken mikrokalsifikasyon DM birlikteliği olan 13 olgu bulundu.Literatürde DM ve ateroskleroz ilişkisi bu kadar net değerlendirilmişken çalışmamızda istatistiksel anlamlılığa ulaşamamızın nedeni küçük bir toplulukla çalışmış olmamız ve DM li birey sayısının yetersiz olmuş olması olabilir. Bu veriler ışığında daha geniş hasta grubuyla çalışıldığında literatürü destekler veriler elde edilebileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunu hipertansiyon eşlik edip etmemesine göre PAH ve mikrokalsifikasyon açısından karşılaştırdığımızda PAH için anlamlı farklılık saptanmazken, Hashimoto grubunda mikrokalsifikasyon hipertansiyon eşlik etmeyen bireylerde hipertansiyonlulara göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı(p:0,046)(Tablo 14).Hastalar hipertansiyon koluna dahil edilirken anlık tansiyon ölçümü yerine antihipertansif tedavi alan tanıli hastalar belirlendi. Hipertansiyonun koroner arter hastalığı ve ateroskleroz açısından güçlü bir risk faktörü olmasına karşın Hashimoto olup hipertansiyon saptanmayan grupta mikrokalsifikasyonun daha yüksek saptamamızın nedeni hipertansiyon koluna dahil edilen hastaların antihipertansif tedavi almalarından dolayı gerçek tansiyon değerlerinin maskelenmiş olması olabilir. Aynı şekilde sigara içme durumuna göre karşılaştırma yapıldığında da anlamlı bi sonuca ulaşamamıştır. Escobedo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkeklerde düşük ABİ değeri ile SKB ve DKB arasında anlamlı ilişki bulunurken(149), Türkiye’de Uzun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hipertansiyon varlığı ile PAH arasında ilişki bulunamamıştır(150)

SONUÇ

PAH sıklıkla asemptomatik seyreden , semptomatik olduğu dönemde de ciddi ekstremitte perfüzyon bozukluklarına neden olan bir hastalıktır. PAH etkilenen bireylerde hayat kalitesini ciddi anlamda düşürmekte ve ekstremitte kayıplarına kadar varan hasara neden olmaktadır. PAH'nın erken dönemde farkedilmesi , tedavisinin erken dönemde başlanması bu sorunların önüne geçebilmede önemli bir yer teşkil etmektedir.

PAH'nın asemptomatik dönemde riskli bulunan bireylerde taranması birçok araştırmanın konusu olmuştur. Hashimoto tiroiditli hasta grubu için de PAH na zemin hazırlayan risk faktörleri (dislipidemi, endotel disfonksiyonu gibi) söz konusu olduğundan otoimmün tiroiditli hastalarda asemptomatik PAH taranması literatürde bir kaç çalışmaya konu olmuştur.

Bu çalışmalar içinde otoimmün tiroidit PAH beraberliğini destekleyen veriler olduğu kadar, desteklemeyen çalışmalara da rastlanmaktadır. Farklı yayınlarda bu farklılıkların çalışmaya dahil edilen hasta grupları, hastalık süresi, antikor titresi, TSH seviyesi ve eşlik eden hastalıklar ile ilişkili olabileceğine dikkat çekilmiştir. Hastaların eşlik eden diyabet tanılarının olmaları anlamlı sonuçlara neden olurken diyabet tanısı olmayanların olduğu çalışmalarda istatistiki açıdan anlamlı farklılık saptanamayabilmektedir. Aynı şekilde Hashimoto seçilen gruplarda PAH semptomlarının olup olmaması, kronik renal yetmezlik , serebral periferik arter hastalığı gibi diğer tutulum şekillerinin eşlik edip etmemesi de sonuçları etkileyebilmektedir.

Bu çalışmamızda Hashimoto tiroiditli hasta grubunda asemptomatik dönemde PAH'nı tarayarak otoimmün tiroiditin PAH için bir risk oluşturup oluşturmadığını araştırdık. PAH

taramasını klinik uygulamalarda rahatça kullanılabilecek basit ve ucuz bir yöntem olan ABI ölçümü ile yaptık. Taramamız sonucunda PAH tanısı koyduran ABI $\leq 0,9$ değerine sadece 3 olguda rastlarken, yüksek oranda arteriyel mikrokalsifikasyon ile ilişkili ABI $>1,3$ değerine ulaştık. Hashimoto tiroiditi tanılı grupta yüksek ABI değerlerini kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlı verilere ulaştık.

Sonuç olarak PAH'nın asemptomatik dönemde yakalanması hasta hayatına olumlu katkı sağlayabilecek tıbbi müdahalelerin yapılabilmesine olanak sağlar. Hashimoto tiroiditi gibi yüksek riskli gruplarda da bu taramanın faydasının gösterilmesi için de literatürde çalışmalar yayınlanmaya devam etmektedir.

ÖZET

GİRİŞ

Hashimoto tiroiditi otoimmün bir hastalık olup toplumda görülen hipotiroidinin en sık sebebidir. Kronik lenfositik tiroidit veya otoimmün tiroidit olarak da adlandırılan bu hastalık en sık orta yaş grubunda olmak üzere her yaş grubunda görülebilir. Genel populasyonun %2'sinden fazlasında görülen Hashimoto tiroiditi kadınlarda erkeklerden daha sıktır.

Periferik arter hastalığı uzunca bir dönem asemptomatik olabilen, tanı aldığında ise çoğu zaman ileri evrede saptanan aterosklerotik süreç zemininde gelişen bir hastalıktır. Tanının erken dönemde koyulmasının klinik faydası birçok çalışmada ve klinik takiplerde gösterilmiştir.

AMAÇ

Çalışmamızın amacı Hashimoto tiroiditinin sık görülen bir hastalık olması ve gerek lipoprotein metabolizması üzerinden gerekse direk endotele bağlı vazodilatasyonu etkilemesi nedeniyle katkıda bulunduğu aterosklerotik süreçler olduğundan bu hastalarda asemptomatik dönemde periferik arter hastalığı olup olmadığını araştırmaktır.

MATERYAL METOD

Çalışmamız iç hastalıkları polikliniğine başvuran 80 erkek, 93 kadın toplam 173 olgu ile yapılmıştır. Olgular seçilirken bilinen bir periferik arter hastalığı olması yada tedavi alması, nekrotik / ülser yarası olması, gebe olması, muayenede palpasyonla boyun ağrısı olması ve CRP yüksek saptanması dışlama kriteri olarak belirlenmiştir. Periferik arter hastalığına ABI hesaplanarak karar verilmiştir. . ABI genel nüfus için non-invaziv bir tarama yöntemidir ve anjiyografi ile tanı konmuş PAH'lerde %95 duyarlılık, %99 özgüllük gösterir. ABI, dorsalis pedis ile posteriyor tibial arterlerde ölçülen basınçların brakiyal arterden alınan normal basınçlarla karşılaştırılmasıdır. ABI oranının 1.0-1.3 arası normal olup $ABI \leq 0.9$ olması PAH için tanı koydurucudur Kontrol grubu ve hasta grubu arasında kan şekeri, kan lipidleri, eşlik eden hastalıklar, HOMA-IR, ABI açısından karşılaştırılmıştır. Olgular arasında $ABI \leq 0,9$ olan 3 olgu saptanırken arterlerde mikrokalsifikasyon göstergesi olan $ABI > 1,3$ değeri periferik arter hastalığı açısından anlamlı kabul edilmiştir. Hasta grubu ve kontrol grubu tüm parametreler açısından kıyaslanmıştır.

BULGULAR

Bulgular incelendiğinde Hashimotolu grup ve kontrol grubu arasında PAH ($ABI \leq 0,9$) açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmazken, mikrokalsifikasyon ($ABI > 1,3$) hasta grupta anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu yüzden bu hasta grubunda ABI gibi ucuz, pratik ve non invaziv yöntemlerle tarama önermekteyiz.

SONUÇ

Literatür tarandığında hipotiroidi ile periferik arter hastalığı arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren yayınlar olduğu gibi ilişki saptanmayan yayınlarda mevcuttur. Seçilen hasta grubu ve dışlanma kriterleri sonuçları etkilemektedir. Bu faktörlerden bazıları hastalık süresi, antikor titresi, TSH seviyesi ve eşlik eden hastalıklar, periferik arter hastalığı semptomlarının olması, kronik böbrek yetmezliği veya geçirilmiş serebrovasküler hastalık olup olmadığıdır.

Daha büyük hasta gruplarında yapılacak olan yeni çalışmalar Hashimoto tiroiditi ve periferik arter hastalığı ilişkisini göstermede yol gösterici olabilir.



KAYNAKLAR

- 1) Jackson IMD, Hennessey JV, Thyroiditis. In: Becker KL, editors. Principles and practice of endocrinology and metabolism. Third edition. Lippincott Williams& Wilkins. S. 456-458.
- 2) Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 189- 218.
- 3) Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 239- 253.
- 4)Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC 2000 The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 160:526-534
- 5) Ross DS 2000 Subclinical hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RU (eds) *Werner and Ingbar's the thyroid*, Eight Edition, LippincottWilliams&Wilkins, New York, p:1001-1006. ”
- 6) Kahaly GJ 2000 Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 10:665-679
- 7) Tanis BC, Westendorp RGJ, Smelt AHM 1996 Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol* 44:643-649
- 8) Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL; Powe NR 2000 Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with thyroid failure: a quantitative review of the literature *J Clin Endocrinol Metab* 85:2993- 3001
- 9) Sellitti DF, Dennison D, Akamizu T, Doi SQ, Kohn LD,Koshiyama H 2000 Thyrotropin regulation of cyclic adenosine monophosphate production in human coronary artery smooth muscle cells. *Thyroid* 10:219-225
- 10)Tiwari A, Salacinski H, Seifalian AM, Hamilton G. New prostheses for use in bypass grafts with special emphasis on polyurethanes. *Cardiovasc Surg* 2002;10:191-7.
- 11)Gaylis H. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease. *JAMA* 2002;287(3):313.
- 12) Uptodate Literature review current through: Feb 2016. ; Screening for lower extremity peripheral artery disease

- 13) Khan NA, Rahim SA, Anand SS, et al. Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? JAMA 2006; 295:536.
- 14) Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. Circulation 1996; 94:3026.
- 15) Masters PA, Simons RJ. Clinical use of sensitive assays of thyroid stimulating hormone. J Gen Intern Med 1996; 11: 115- 27.
- 16) İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G, Dç Hastalıkları cilt 2 2. Baskı Ankara: Güneş Kitabevi ISBN 975- 8531- 78- 6. S:2217- 2219.
- 17) Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, editors. Çeviri editörü: Sağlıkler Y. Harrison Dç Hastalıkları Prensipieri (15. Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004. S.2060-2075
- 18) Glass CK, Holloway JM. Regulation of gene expression by the thyroid hormone receptor. Biochem Biophys Acta 1990; 1032: 157- 76.
- 19) Brent GA, Moore DD, Larsen PR. Thyroid hormone regulation of gene expression. Ann Rev Physiol 1991; 53: 17- 35.
- 20) Falk SA. Thyroid disease. New York, Raven Pres 1990; 27- 35.
- 21) Müller MJ, Seitz HJ. Thyroid hormone action on intermediary metabolism Part I: respiration, thermogenesis and carbonhydrate metabolism. Klin Wochenschr 1984; 62: 11- 8.
- 22) Silvestri E, Schiavo L, Lombardi A. Thyroid hormones as molecular determinant of termogenesis. Acta Physiol Scand 2005; 184: 265- 83.
- 23) Polihar R, Kennedy P, Ziegler M. Plasma norepinephrine kinetics, dopamine, beta hydroxylase and chromogranine-A5 in hypothyroid patients before and following replacement therapy. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 277- 81.
- 24) Level GS. Catecholamine sensitivity, thyroid hormone and the heart: A reevaluation. Am J Med 1971; 50: 413- 20.
- 25) Das KC, Mukherjee M, Sarkar TK. Erythropoiesis and erythropoietin in hypo- and hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1975; 40: 211- 20.
- 26) Fein HG, Rivlin RS. Anemia in thyroid diseases. Med Clin North Am 1975; 59: 1133- 45.
- 27) Poliklinika Vizim, Beograd. Anemia in hypothyroidism. Med Pregl 1999; 52:136- 40.
- 28) Pustorino S, Foti M, Calipari G. Thyroid – intestinal motility interactions summary. Minerva Gastroenterol Dietol 2004; 50: 305- 15.
- 29) Kukolja K, Dvorscak D, Beer Z. Intestinal pseudoobstruction in hypothyroidism. Lijec Vjesn 1990; 112: 165- 7.

- 30) Galliford TM, Murphy E, Williams AJ. Effect of thyroid hormone status on bone metabolism: a primary role for thyroid stimulating hormone or thyroid hormone? *Minerva Endocrinol* 2005; 30: 237- 46.
- 31) Müller MJ, Seitz HJ. Thyroid hormone action on intermediary metabolism. Part III: Protein metabolism in hyper- and hyothyroidism. *Klin Wochenschr* 1984; 62: 97- 102. 32) Liberopoulos EN, Elisaf MS. Dyslipidemia in patients with thyroid disorders. *Hormones* 2002; 1: 218- 223.
- 33) Fazio S, Palmieri AE, Lombardi G. Effect of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Progress in Hormone Reseach* 2004; 59: 31- 50.
- 34) Jackson IMD, Hennessey JV, Thyroiditis. In: Becker KL, editors. Principles and practice of endocrinology and metabolism. Third edition. Lippincott Williams& Wilkins. S. 456-458.
- 35) Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 189- 218.
- 36) Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 239- 253. 47
- 37) Weetman PA, Section B: Causes of hypothyroidism, chronic autoimmune thyroiditis, In: Lewis E.B, Robert D.U,eds, Werner's & Ingbar's, The Thyroid, Philadelphia, Baltimore, New York. Lippincott Williams& Wilkins, 8.edition 2000; S. 731- 732.
- 38) Drexhage H, Bottazzo G, Bitensky L. Thyroid growth- blocking antibodies in primary myxedema. *Nature* 1981; 289: 594.
- 39) Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis* 2005; 2: 1.
- 40) Devendra D, Eisenbarth GS. Immunological endocrine disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:624- 36.
- 41) Volpe R. Autoimmune thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner and Ingbar's the thyroid, 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1991: S. 921.
- 42) Boukis MA, Koutras DA, Souvatzoglou A. Thyroid hormone and immunologic studies in endemic goitre. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 859- 62.
- 43) Harach HR, Eslacante DA, Onativia A. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. *Acta Endocrinol* 1985; 108: 55- 60.
- 44) Allen EM, Apel MC, Braverman LE. The effect of iodide ingestion on the development of spontaneous lympholytic thyroiditis in the diabetesprone BB/W rat. *Endocrinology* 1986; 118:1977- 81.
- 45) Rasooly L, Burek CL, Rose NR. Iodine- induced autoimmune thyroiditis in NOD-H- 2h4 mice. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 81: 287- 92.

- 46) Ruwhof C, Draxhage HA. Iodine and thyroid autoimmune disease in animal models. *Thyroid* 2001; 11: 427- 36.
- 47) Champion BR, Page KR, Parish N. Identification of a thyroxine- containing selfepitope of thyroglobulin which triggers thyroid autoreactive T cell. *J Exp Med* 1991; 174: 363- 70.
- 48) Rasooly L, Rose NR, Saboori AM. Iodine is essential for human T cell recognition of human thyroglobulin. *Autoimmunity* 1998; 27: 213-19.
- 49) Ebner SA, Lueprasitsakul W, Alex S. Iodine content of rat thyroglobuline affects its autogenicity in inducing lympholytic thyroiditis in the BB/Wor rat. *Autoimmunity* 1992; 13: 209- 214.
- 50) Bretz JD, Baker JR Jr. Apoptosis and autoimmune thyroid disease: following a trail to thyroid destruction? *Clin Endocrinol* 2001; 55: 1- 11.
- 51) Rasmussen AK. Cytokine actions on the thyroid gland. *Dan Med Bull* 2000; 47: 94- 114. 48
- 52) Hoekmank K, von Blomberg- van Der Flier BM, Wagstaff J, Drexhage HA, Pinedo HM. Reversible thyroid dysfunction during treatment with GM-CSF. *Lancet* 1991; 338: 541-2.
- 53) Atkins MB, Mier JW, Parkinson DR, Goul JA, Berkman EM, Kaplan MM. Hypothyroidism after treatment with interleukin- 2 and lymphokine- activated killer cell. *N Eng J Med* 1988; 318: 1557- 63.
- 54) Limachi F, Basso S. Apoptosis: life trough planned cellular death regulating mechanisms, control systems, and relations with thyroid disease. *Thyroid* 2002; 12. 27- 34.
- 55) Doniach D. Hashimoto's thyroiditis and primary myxedema viewed as separate entities. *Eur J Clin Invest* 1981; 11: 245- 9.
- 56) Brown J, Solomon DH, Beall GN. Autoimmune thyroid disease: Graves and Hashimoto's. *Ann Intern Med* 1978; 88: 379- 82.
- 57) Ostrov DA, Shi W, Schwartz JC, Almo SC, Nathenson SG. Structure of murine CTLA- 4 and its role in modulating T cell responsiveness. *Science* 2000; 290: 816- 9.
- 58) Ueda H, Howson JM, Esposito L. Association of the T- cell regulatory gene CTLA- 4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 2003; 423: 506- 511.
- 59) Pearce SH, Cheetham T, Imrie H, Vaidya B, Barnes ND, Bilous RW, et al. A common and recurrent 13-bp deletion in the autoimmune regulatory gene in British kindreds with autoimmune polyendocrinopathy type I. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1675- 84.
- 60) Yashida H, Amino N, Yagawa K, Uemura K, Satoh M, Miyai K, et al. Association of serum antithyroid antibodies and lymphocytic infiltration of the thyroid gland: studies of 70 autopsied cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46: 859- 62.

- 61) Okamoto Y, Hamada N, Saito H, Ohno M, Noh J, Ito K, et al. Thyroid peroxidase activity- inhibiting immunglobulins in patients with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 730- 4.
- 62) Lorini R, Gastaldi R, Traggiai C, Perucchin PP, Hashimoto's Thyroiditis. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003; 1 Suppl 2: 205- 11.
- 63) Takasu N, Komiya I, Asawa T, Nagasawa Y, Yamada T. Test for recovery from hypothyroidism during thyroxine therapy in Hashimoto's thyroiditis. *Lancet* 1990; 336: 1084- 6.
- 64) Baker JR Jr, Saunders NB, Wartofsky L, Tseng YC, Burman KD. Seronegative Hashimoto's thyroiditis with thyroid autoantibody production lokalized to the thyroid. *Ann Inter Med* 1988; 108: 26- 30.
- 65) Hueston WJ. Treatment of hypothyroidism. *Am Fam Physician* 2001; 64: 1717- 24. 49
- 66) Pederson OM, Aordal NP, Larssen TB, Varhauq JE, Myking O, Vik-Mo H. The value of ultrosonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2000; 10: 251- 9.
- 67) Hegedüs L, Hansen JM, Feldt- Rasmussen U, Hansen BM, Hoier-Madsen M. Influence of thyroxine treatment on thyroid size and antithyroid peroxidase antibodies in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35: 235- 8.
- 68) Svensson J, Ericsson UB, Nilsson P, Olsson C, Jonsson B, Lindberg B, et al. Levothyroxine treatment reduce thyroid size in children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91: 1729- 34.
- 69) Welten GM, Schouten O, Chonchol M, Hoeks SE, Bax JJ, Van Domburg RT, et al. Prognosis of patients with peripheral arterial disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2009;50:109-21
- 70) Uptodate Literature review current through: Feb 2016. ; Screening for lower extremity peripheral artery disease
- 71) Tokgözoğlu L, Bariş Kaya E. Atherosclerotic vascular disease and risk factors in Turkey: from past to present. *J Atheroscler Thromb* 2008;15:286-91
- 72) Tomlinson JE, Topper JN. New insights into endothelial diversity. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5:223-9 64.Liu C, Bhattacharjee V, Boisvert W. In vivo interrogation of the molecular display of atherosclerotic lesion surfaces. *AM J Pathol* 2003; 163:1859-71
- 73) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR. National Hearth, Lung and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289:2560-72

- 74) Onat A, Sansoy V, Yildirim B. Blood pressure levels in Turkish adults: 8-years trends, rate of treatment, relationship to other risk factors and to coronary disease. *Arch Turk Soc Cardiol* 1999; 27:136-42
- 75) Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001; 156:1-10
- 76) Watts GF, Playford DA. Dyslipoproteinemia and hyperoxidative stress in the pathogenesis of endothelial dysfunction in non-insulin dependent diabetes mellitus: an hypothesis. *Atherosclerosis* 1998; 141:17-3
- 77) Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelial dependent vasodilatation. *Circulation* 2001; 104:1905-10.
- 78) Peto R, Lopez AD, Boreham J. Mortality from smoking worldwide. *Br Med Bull* , 1996; 52:12-21
- 79) Annual smoking attributable mortality, years of potential life lost, and economic costs- United States, 1995-1999. *MMWR Morb Mprtal Wkly Rep* 51:300-3, 2002.
- 80) Otsuka R, Watanebe H, Hirata K. Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. *JAMA* 2001; 286:436-41
- 81) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-94.
- 82) Wood D, Backer GD, Faergeman O. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1998; 19:1434-503
- 83) Rea TD, Heckbert SD, Kaplan RC. Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2002; 137:494-500
- 84) Al-Delaimy WK, Manson JE, Solomon CG. Smoking and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2002; 162:2739
- 85) Murabito JM, D'agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittant claudication: A risk profile from the Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96:44-9.
- 86) Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: Epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 2002; 287:2570-81.
- 87) Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and non diabetic patients: A comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001; 24:1433-7.
- 88) Beckman JA, Creager MA. Management of Peripheral Arterial Disease(Creager M, ed). 1st edition. London, ReMEDICA Publishing, 2000; 19-42.

- 89) Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000; 109:523-530
- 90) Attman PO. Progression of renal failure and lipids is there evidence for a link in humans? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:545-547.
- 91) Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:1555.
- 92) Aronow WS. Peripheral arterial disease. *Geriatrics*. 2007;62:19-25. 1. Aronow WS. Management of peripheral arterial disease of the lower extremities in elderly patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004 ;59:172-7
- 93) 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
- 94) Andrew W, Polly S, Donald E. Physical activity is a predictor of all- case mortality in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2007;47(1):117–2
- 95) Type 2 Diabetes, Pre-Diabetes, and the metabolik sendrome: The Primary Guide to Diagnosis and Management By: R.A. Codario Humana pres Inc., Totowa, NJ 8:117-131
- 96) Dormandy JA, Rutherford RG. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Concensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000; 31(1 Pt 2):1-296.
- 97) Hiatt WR. New treatment options in intermittent claudication: the US experience. *Int J Clin Pract Suppl* 2001; 119:20-2
- 98) Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. InterSociety Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45 Suppl S:S5
- 99) DeWeese JA, Leather R, Porter J. Practice guidelines: lower extremity revascularization. *J Vasc Surg* 1993; 18:280
- 100) Hirsch AT, Criqui MH, TreatJacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286:1317

- 101)Frederick M, Newman J, Kohlwes J. Leriche syndrome. *J Gen Intern Med* 2010; 25:1102.
- 102)Leriche R, Morel A. The Syndrome of Thrombotic Obliteration of the Aortic Bifurcation. *Ann Surg* 1948; 127:193.
- 103)Cranley JJ. Ischemic rest pain. *Arch Surg* 1969; 98:187
- 104)Yao ST, Hobs JT, Irvine WT. Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. *Br J Surg* 1969; 56:676-9.
- 105)Ouriel K, McDonnell AE, Metz CE, Zarins CK. Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Surgery* 1982; 91:686-93
- 106)Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1463-9.
- 107)Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, Sandercock PA, Fox KA, Lowe GD, Murray GD. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ABI: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:841–848
- 108)Suominen V, Rantanen T, Venermo M, Saarinen J, Salenius J. Prevalence and risk factors of PAD among patients with elevated ABI. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:709-14
- 109)Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP. Prevention Conference V: Beyond Secondary Prevention: Non Invasive Tests of Atherosclerotic Burden: Writing Group III. *Circulation* 2000; 101:16-22
- 110)Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, Ix JH, Burke GL, Liu K, Shea S. The ankle–brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1506–1512
- 111)Shammas NW. Epidemiology, classification, and modifiable risk factors of peripheral arterial disease. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:229-34
- 112) Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 488-99.
- 113) Sundaram V, Hanna AN, Koneru L, Newman H.A, Falko J.M. Both hypothyroidism and hyperthyroidism enhance low density lipoprotein oxidation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997;82: 3421–4.
- 114) Bindels AJ, Westendorp RG, Frolich M, Seidell JC, Blokstra A, Smelt AH. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case finding? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 217-20.

- 115) Staub JJ, Althaus BU, Engler H 1992 Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and its impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 92:631-642
- 116) Sundaram V, Hana AT, Koneru L, Newman HAI, Hypothyroidism and Hyperthyroidism Enhance Low Density Lipoprotein Oxidation. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3421-3424
- 117) Diekman T, Demacker PN, Kaste Increased oxidizability of low-density lipoproteins in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1752-5
- 118) Hajjar KA, Nachman RL 1996 The role of thrombosis. *Annu Rev Med.* 47:423-42
- 119) Pazos F, Alvarez JJ, Rubies-Prat J, Varela C, Lasuncion MA 1995 Long-term thyroid replacement therapy and levels of lipoprotein Clin Endocrinol Metab 80:562-6
- 120) Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, Bougoulia M 2000 Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. *Thyroid* 10:803-8
- 121) Yildirimkaya M, Ozata M, Yilmaz K, Kilinc C, Gundogan MA, Kutluay T 1996 Lipoprotein(a) concentration in subclinical hypothyroidism before and after levo-thyroxine therapy. *Endocr J* 43:731-6
- 122) Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20 year follow-up study of an English community. *Thyroid* 1996; 6: 1550-60.
- 123) Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism as an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-8.
- 124) Papaioannou GI, Lagasse M 2004 Treating Hypothyroidism Improves Endothelial Function. *Metabolism* 53:278-279
- 125) Taddei S, Caraccio N, Virdis A, et al. 2003 Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3731-7
- 126) Cappola AR, Ladenson PW 2003 Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2438-44
- 127) Lewin 2002 Evidence Report: Management of subclinical thyroid disease. The Endocrine Society, pp 1-85
- 128) Caron P, Calazel C, Parra HJ 1990 Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy. *Clin Endocrinol* 33:519-523
- 129) Meier C, Staub JJ, Roth CB, et al. 2001 TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 86:4860-6

- 130) Packard CJ, Sheppard J, Lindsay GM 1993 Thyroid replacement therapy and its influence on postheparin lipases and apolipoprotein-B metabolism in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 76:1209-16
- 131) <http://tgkdc.dergisi.org/text.php3?id=1593>
- 132) Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 1996; 93:1809-17.
- 133) Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334:952-57
- 134) Satoh H, Terada H, Uehara A, et al. Post-challenge hyperinsulinemia rather than hyperglycemia is associated with the severity of coronary artery disease in patients without a previous diagnosis of diabetes mellitus. *Heart*. 2005; 91:731-36
- 135) Rewers M, Zaccaro D, D'Agostino R, et al. Insulin Resistance Atherosclerosis Study Investigators. Insulin sensitivity, insulinemia, and coronary artery disease: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2004; 27:781- 87.
- 136) Bressler P, Bailey SR, Matsuda M, et al. Insulin resistance and coronary artery disease. *Diabetologia*. 1996; 39:1345-50.
- 137) Sasso FC, Carbonara O, Nasti R, et al. Glucose metabolism and coronary heart Insulin resistance, severity and extent of CAD disease in patients with normal glucose tolerance. *JAMA*. 2004; 291:1857-63.
- 138) Yanase M, Takatsu F, Tagawa T, et al. Insulin resistance and fasting hyperinsulinemia are risk factors for new cardiovascular events in patients with prior coronary artery disease and normal glucose tolerance. *Circ J* 2004; 68:47-52.
- 139) Marit G, Mikko S, et al. Insulin resistance as predictor of the angiographic severity and extent of coronary artery disease. *Annals of Medicine* 2007; 39: 137-44.
- 140) Kyeong Ho Yun, Myung Ho Jeong, et al. The Effect of Insulin Resistance on Prognosis of NonDiabetic Patients Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. *J Korean Med Sci* 2006; 21:212-16.
- 141) Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Singer PA, McDermott MT. Consensus statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 581-5.
- 142) McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocr Metab* 2001; 86: 4585-90.
- 143) Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disease in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55-68.

144) Rosenthal MJ, Hunt WC, Garry PJ, Goodwin JS. Thyroid failure in the elderly. Microsomal antibodies as discriminant for therapy. JAMA 1987; 258: 209-13.

145) Laakso M. Tip 2 Diyabetin epidemiyolojisi ve tanısı. In: Goldstein BJ, Wieland DM (Eds). Tip 2 Diyabet. 1th Ed, AND Danışmanlık, Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şti.: İstanbul; 2004:1-12.

146) Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Cardiovascular Disease. The Framingham Study. JAMA 1979; 241: 2035–8.

147) Bernstein RK. 2008 American Diabetes Association Clinical Guidelines Comments. Available from: <http://www.diabetesbook.com/cms/articles/9-diabetes-in-control/5576-richardk-bernstein-md-face-facn-fccws-> Last access: 16th May 2011.

148) Buse JB, Gindberg HN, Bakris GL, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in People With Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation 2007; 115: 114–26.

149) . Association Between Albuminuria and Duration of Diabetes and Myocardial Dysfunction and Peripheral Arterial Disease Among Patients With Stable Coronary Artery Disease in the BARI 2D Study Jorge Escobedo, MD, MSc; Jamal S. Rana, MD, PhD; Manuel S. Lombardero, MS; Stewart G. Albert, MD; Andrew M. Davis, MD, MPH; Frank P. Kennedy, MD; Arshag D. Mooradian, MD; David G. Robertson, MD; V. S. Srinivas, MBBS; and Suzanne S. P. Gebhart, MD; for the BARI 2D Study Group 134.

150) Gülhane Tıp Dergisi 2005; 47: 279-281 Koroner kalp hastalığı ciddiyetinin tahmininde kolay bir fiziksel değerlendirme bulgusu olan ayak bileği-kol indeksinin kullanılması Şenay Uzun, Huriye Vural, Mehmet Uzun, Önen Baysan

