

Periferik tıkaçıcı arter hastalığı olan vasküler cerrahi uygulanacak hastalarda koroner arter hastalığı riskinin ve sıklığının belirlenmesi

Determining the risk and frequency of coronary artery disease in patients who have peripheral vascular occlusive disease and who will have vascular surgery

H. Ali Tünel,¹ Şinasi Manduz,² Nurkay Katrancıoğlu,² Oğuz Karahan,² Öcal Berkan²

¹Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Adana;

²Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Sivas

Amaç: Çalışmamızda, periferik tıkaçıcı arter hastalığı (PTAH) semptomlarıyla başvuran fakat koroner arter hastalığı (KAH) yönünden asemptomatik hastalarda, KAH görülme sıklığı ve riski, ateroskleroz risk faktörlerinin şiddet ve oranının bu hastalarda farklı olup olmadığı ve yapılacak testlerle bu hastalıkların birlikteliğinin öngörülüp görülemeyeceği araştırıldı.

Çalışma planı: Mayıs 2005 tarihinden sonra PTAH ve KAH tanılarıyla kliniğimizde cerrahi ve tıbbi tedavi uygulanan 70 hasta çalışmaya alındı. Periferik tıkaçıcı arter hastalığı semptomlarıyla başvuranlar grup 1, PTAH olmayıp sadece KAH olanlar grup 2 olarak adlandırıldı. Grup 1'de PTAH'ye eşlik eden KAH'si olanlar grup 1a, olmayanlar grup 1b olarak ayrıldı. Grup 1'de 44 hasta (grup 1a, n=27; grup 1b, n=17), grup 2'de ise 26 hasta vardı. Gruplar, yaş, cinsiyet, ateroskleroz risk faktörleri, C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, demir, ferritin yönünden karşılaştırıldı.

Bulgular: Periferik tıkaçıcı arter hastalığı semptomlarıyla başvuranlarda, KAH görülme oranı %61.36 idi. Grup 1 ve 2 arasında, cinsiyet ve sigara kullanımı açısından anlamlı fark bulundu (p<0.05). Aterosklerozun diğer risk faktörleri açısından grup 1 ve 2 arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). C-reaktif protein seviyesi açısından, grup 1a ile grup 1b arasında anlamlı fark vardı. C-reaktif protein seviyesi açısından grup 1a ile grup 2 arasında da anlamlı fark vardı. Fibrinojen ve demir değerleri açısından grup 1a ve 1b arasında anlamlı fark vardı (p<0.05). Periferik tıkaçıcı arter hastalığı, KAH yönünden taşıdığı risk nedeniyle ciddi oranda mortalite ve morbidite nedeni olabilmektedir.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda CRP ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının, KAH riskinin öngörülmesinde belirteç olarak kullanılabilmesi ve cerrahi revaskülarizasyon planlanan periferik tıkaçıcı arter hastalarının KAH yönünden ayrıntılı olarak araştırılması gerektiği düşünüldü.

Anahtar sözcükler: Akut faz proteinleri; arteriyel tıkaçıcı hastalıklar; ateroskleroz; risk faktörleri.

Background: The purpose of our study was to observe risks and frequency of coronary artery disease (CAD) in patients who had peripheral occlusive vascular disease (POVD) but who did not have symptoms of CAD, to determine whether the severity and rate of atherosclerosis risk factors were different in these patients and whether it was possible to predict the concurrence of these diseases by means of tests.

Methods: Seventy patients who underwent medical or surgical treatment because of CAD and POVD after May 2005 were enrolled in the study. Patients with POVD was called group 1 and those who did not have POVD but only CAD were called group 2. Group 1 (n=44) was divided into two subgroups according to presence of additional CAD (group 1a, n=27) or absence of CAD (group 1b, n=17). There were 26 patients in group 2. Groups were compared with respect to age, gender, risk factors of atherosclerosis, C-reactive protein (CRP), fibrinogen, iron, ferritin.

Results: Frequency of CAD in patients who had POVD was 61.36%. There was a significant difference between group 1 and 2 in terms of smoking and gender (p<0.05). There was no significant difference between group 1 and 2 in terms of other risk factors of atherosclerosis (p>0.05). There was significant difference between group 1a and group 1b about CRP levels. C-reactive protein levels were also significantly different between group 1a and 2. There were significant differences between group 1a and group 1b with respect to fibrinogen and iron (p<0.05). Peripheral occlusive vascular disease can cause severe morbidity and mortality because of risk of CAD.

Conclusion: We think CAD risk can be predicted measuring the levels of acute phase reactants such as CRP and fibrinogen, and we recommend that patients with POVD for whom revascularization is planned should be examined in detail about CAD.

Key words: Acute-phase proteins; arterial occlusive diseases; atherosclerosis; risk factors.

Geliş tarihi: 4 Mayıs 2009 Kabul tarihi: 21 Mayıs 2009

Yazışma adresi: Dr. Oğuz Karahan, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, 58140 Sivas.
Tel: 0346 - 258 19 41 e-posta: oguzk2002@gmail.com

Ateroskleroz, yaşamın erken dönemlerinde arteriyel duvarda yağlı çizgilenme olarak başlayan ve aterosklerotik plakların oluşmasıyla arter lümeninde daralma ile sonuçlanan patolojik bir süreçtir. Lezyonların yerleşim yerlerine göre anjina, miyokard infarktüsü, ciddi periferik tıkaçıcı arter hastalığı (PTAH) ve iskemik inme gibi klinik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir.^[1,2]

Aterosklerozun etiyojisinde genetik ve çevresel faktörlerin yanında inflamasyonun da önemli rol oynadığı son yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^[1,3] İnflamatuvar sürecin medyatörleri olan; tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10) gibi sitokinler ve C-reaktif protein (CRP), fibrinojen gibi akut faz reaktanları PTAH, koroner arter hastalığı (KAH) ve bunların sonucunda oluşabilecek komplikasyonlarda kuvvetli prediktörler olarak karşımıza çıkabilmektedir.^[3] Yapılan bir çalışmanın sonucunda, 17 aylık izlemde koroner mortalite riskinin yüksek CRP ve IL-6 düzeyi olanlarda altı kat, yüksek fibrinojen ve TNF- α düzeyi olanlarda 3.5 kat fazla olduğu saptanmıştır.^[4] Bunun yanı sıra ergen erkeklerde ve menapoz sonrası kadınlarda görülen demir depolarındaki artış, demirle indüklenen serbest oksijen radikallerinin aracılık ettiği lipid oksidasyonu yoluyla ateroskleroz etiyojisinde rol oynayabilmektedir.^[5]

Aterosklerozun sistemik doğası PTAH olanlarda KAH riskini de beraberinde getirmektedir. Bu durum, periferik vasküler cerrahi uygulanacak hastalarda ciddi mortalite ve morbidite nedeni olabilmektedir.^[6-8] Yapılan bir çalışmaya göre PTAH'de anjiyografik olarak önemli KAH prevalansı %37-78 arasında saptanmıştır.^[9]

Biz çalışmamızda, PTAH semptomlarıyla başvuran, KAH yönünden asemptomatik olan kişilerde KAH görülme sıklığı ve riskini, ateroskleroz risk faktörlerinin şiddet ve oranının bu hastalarda farklı olup olmadığını, yapılacak testlerle hastalığın beraber görülme ihtimalinin tahmin edilip edilemeyeceğini ortaya koymayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Mayıs 2005 tarihinden sonra kliniğimize PTAH semptomlarıyla başvuran, PTAH ve KAH tanılarıyla cerrahi veya tıbbi tedavi uygulanan 70 hasta çalışmaya alındı.

Periferik tıkaçıcı arter hastalığı öncelikle, yürümekle ortaya çıkan bacak ağrısı yakınması (klodikasyon), periferik nabız muayenesinde distal nabızların alınamaması ve ayak bileği-kol basınç indeksi (AB-KBI) ölçümleri ile tanımlandı. Ayak bileği-kol basınç indeksi, ERKA (ERKA, D-83646 Bad Tolz, PERFECT Aneroid, Germany) marka sfigomanometre ve Huntleigh Diagnostic Multidoplex II Doppler (Multidoplex MDI; Huntley Technology, Cardiff, UK) cihazı kullanılarak,

ayak bileği seviyesinde 'mmHg' birimiyle ölçülen sistolik basıncın, aynı yöntemle ölçülen brakial arter sistolik basıncına oranlanmasıyla bulundu. Ayak bileği-kol basınç indeksi ölçümleri 0.9'un altında olan ve vasküler cerrahi girişim planlanan hastalar periferik tıkaçıcı arter hastası olarak tanımlandı ve çalışmaya dahil edildi (grup 1). Daha sonra bu hastalar KAH yönünden sorgulandı ve koroner sineanjiyografi (KSAG) ile değerlendirildi. Sol ön inen arter (LAD), sirkumfleks (Cx) veya sağ koroner arterden (RCA) en az birinde %40 veya daha fazla darlık KAH olarak kabul edildi. koroner arter hastalığı tespit edilenler grup 1a, tespit edilmeyenler grup 1b olarak adlandırıldı. Periferik tıkaçıcı arter hastalığına ait semptom ve bulguları olmayan koroner arter hastaları grup 2 olarak adlandırıldı. Grup 2'deki hastaların periferik arter nabızları elle alınıyordu ve AB-KBI>1 idi.

Grup 1'de 44 hasta (grup 1a, n=27; grup 1b, n=17), grup 2'de 26 hasta bulunmaktadır.

Yaşın erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55 olması veya kadınlarda erken menopoz olması aterosklerotik kardiyovasküler sistem hastalıkları için risk olarak kabul edildi. Geçmişte, en az 10 yıl sigara içmiş olan veya halen içmekte olan hastalarda sigara kullanımı pozitif olarak değerlendirildi. Hastaların tansiyon ölçümleri, ERKA marka sfigomanometre ile yapıldı ve 140/90 mmHg'nın üzerindeki değerler ve antihipertansif ilaç kullanıyor olmak hipertansiyon (HT) olarak değerlendirildi. Daha önce diyabetes mellitus (DM) tanısı konmuş olanlar, diyet, oral antidiyabetik veya insülin kullanımı farkı gözetilmeksizin DM olarak kabul edildi. Trigliserid değerlerinin 118 mg/dl, kolesterolün 225 mg/dl, LDL (low density lipoprotein)'nin 125 mg/dl'nin üzerinde, HDL (high density lipoprotein)'nin 30 mg/dl altında saptanması veya daha önce tanı konularak antilipidemik ilaç kullanıyor olmak dislipidemi (DL) olarak değerlendirildi. Obezitenin değerlendirilmesi için vücut-kütle indeksi (VKİ) kullanıldı. Vücut-kütle indeksi, kilogram (kg) cinsinden ağırlığın, metrekare (m²) cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı. Vücut-kütle indeksi ≥ 30 kg/m² olan hastalar obez olarak kabul edildi. Birinci derece 55 yaş altındaki erkek akrabalarında veya 65 yaş altındaki kadın akrabalarında KAH öyküsü bulunan hastalarda aile öyküsü pozitif olarak değerlendirildi. Kronik alkol kullanımı olan hastalarda, alkol kullanımı pozitif olarak kabul edildi. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) değerlendirilmesinde, daha önce KOAH tanısı konmuş olmak ve spirometri ile ölçülen birinci sanıyedeki zorlu ekspiratuvar volümün (FEV1), zorlu vital kapasitenin (FVC) %75'inden düşük olması kriterleri esas alındı. Bütün hastalarda, kan lipid düzeyleri, CRP, fibrinojen, demir ve ferritin seviyeleri çalışıldı.

Enfeksiyöz hastalığı olanlar, ateş, sedimantasyon, beyaz küre yüksekliği ve kültür antibiyogram pozitifliği

Tablo 1. C-reaktif protein değerleri yönünden grupların ortalama değerleri

Grup 1	Grup 2	p
9.81 mg/l	4.58 mg/l	<0.05
1a	1b	p
12.93 mg/l	5.2 mg/l	<0.05

F=12.817; t=2.987; p<0.05.

göz önünde bulundurularak çalışma dışı bırakıldı. Hasta grupları, yaş, cinsiyet, risk faktörleri, CRP, fibrinojen, demir, ferritin ve lipid profilleri yönünden karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler, SPSS Windows versiyon 10.0 programı (SPSS Inc., Chicago, Illionis, USA) kullanılarak bilgisayar ortamında yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında t-testi, Anova varyans analizi, varyans analizinin anlamlı bulunduğu durumlarda alt karşılaştırma için Tukey testi, orantısal ilişkinin kıyaslanmasında Ki-kare testleri ve Fischer'in exact testi kullanıldı. İstatistiklerin hepsinde p<0.05 değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Periferik tıkaçıcı arter hastalığı semptomlarıyla başvuranlarda, KAH görülme oranı %61.4 olarak bulundu. Bu hastaların %40.7'sine koroner revaskülarizasyon, %22.2'sine koroner + periferik revaskülarizasyon, %14.8'ine periferik revaskülarizasyon, %11.1'ine perkütan koroner anjiyoplasti sonrası periferik revaskülarizasyon, %11.1'ine ise medikal tedavi uygulandı.

Grup 1a (26 erkek, 1 kadın; ort. yaş 61.7±7.9 yıl); grup 1b (17 erkek; ort. yaş 58.9±9.4 yıl) ve grup 2 (16 erkek, 10 kadın; ort. yaş 62.5±9.6 yıl) arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı fark yoktu (F=0.861; p>0.05).

Fischer'in exact testi ile yapılan analizde, cinsiyet dağılımı yönünden grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı fark bulundu (p<0.05). Bu açıdan risk oranları değerlendirildiğinde, erkek cinsiyete sahip olanların grup 1'de yer alma riski, yani PTAH'ye yakalanma olasılığı kadınlara göre 26.875 kat fazla bulundu [OR=26.875 (3.180-227.113)].

Sigara içimi yönünden Ki-kare testi ile yapılan karşılaştırma sonucunda grup 1 ve 2 arasında istatistiksel

olarak anlamlı fark saptandı (X²=25.105, p<0.05). Grup 1'dekilerin %95.5'inin sigara içmesine karşın grup 2'dekilerin %42.3'ü sigara içiyordu. Risk açısından yapılan değerlendirmede, sigara içenlerin grup 1'de yer alma riski 28.636 kat fazla bulundu [OR=28.636 (5.679-144.295)].

Diğer risk faktörlerinden DM (p>0.05), DL (p>0.05), obezite (p>0.05), aile öyküsü (p>0.05), alkol kullanımı (p>0.05) ve KOAH (p>0.05) yönünden gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

C-reaktif protein yönünden t-testi ile grup 1 ve grup 2, varyans analizi (ANOVA) ile grup 1a, 1b ve grup 2 ortalamaları karşılaştırıldı. Ortalama CRP değerleri yönünden gruplar arasında anlamlı fark bulundu (F=12.817; p<0.05). Gruplar arası alt karşılaştırmalar, Tukey testine göre yapıldı. Grup 1a ile 1b ve grup 1a ile grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0.05; Tablo 1).

Fibrinojen değerleri yönünden gruplar arasında t-testi ve Anova testi ile anlamlı fark yokken (F=2.891; p>0.05), Tukey testi ile yapılan alt karşılaştırmada, grup 1a ve grup 1b arasında anlamlı fark bulundu (p<0.05; Tablo 2).

Demir yönünden varyans analizi (Anova) ile karşılaştırma yapıldığında grup 1a ve grup 2 arasında anlamlı fark bulundu (F=4.107; p<0.05). T-testi ile grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05). İkişerli alt karşılaştırmalar Tukey testi ile yapıldı. Grup 1a ile grup 1b arasında ve grup 1a ile grup 2 arasında anlamlı fark bulunurken (p<0.05), grup 1b ile grup 2 arasındaki fark anlamlı bulunmadı (p>0.05; Tablo 3).

Ferritin değerleri yönünden t-testi ve Anova varyans analizi ile gruplar arasında anlamlı fark yoktu (F=1.787; p>0.05).

TARTIŞMA

Aterosklerozun sistemik bir hastalık olması, lezyonların yerleşim yerlerine göre farklı klinik tabloların ortaya çıkması ile sonuçlanmaktadır.^[1] İntermittan klotikasyon ile karakterize PTAH'de bu klinik tablolardan biridir. Semptomatik PTAH'de KAH insidansı kesin olarak bilinmemekle birlikte, 1545 hastaya rekonstrüksiyon öncesinde koroner anjiyografi (KAG) çekilerek

Tablo 2. Fibrinojen değerleri yönünden grupların ortalama değerleri

Grup 1	Grup 2	p
365.65 mg/dl	368.65 mg/dl	>0.05
1a	1b	p
390.07 mg/dl	326.88 mg/dl	<0.05

F=2.891; t=0.138; p<0.05.

Tablo 3. Demir değerleri yönünden grupların ortalama değerleri

Grup 1	Grup 2	p
58.85mg/dl	70.57 mg/dl	>0.05
1a	1b	p
51.28 mg/dl	70.88 mg/dl	<0.05

F=4.017; t=1.539; p<0.05

yapılan bir araştırmanın sonuçlarına göre en az bir majör koroner arteri tutan, hemodinamik olarak anlamlı KAH insidansı %77, üç damarı tutan KAH insidansı ise %44 olarak saptanmıştır.^[10] Önceden KAH öyküsü olmayan periferik tıkaçıcı arter hastalarının %40'ında en azından bir koroner arterde önemli oranda (>%50) stenoz olduğu görülmüştür.^[10]

Biz çalışmamızın sonucunda, PTAH semptomlarıyla başvuran hastalarda, KAH oranını %61.36 olarak bulduk. Bu hastaların %74'üne revaskülarizasyon yaptık. Periferik tıkaçıcı arter hastalığı semptomlarıyla başvuran hastalarda koroner arter cerrahisi yapılması gereken hastaların çokluğu, bu hastaların KAH yönünden çok ciddi oranda risk taşıdığını ve ayrıntılı olarak incelenmesi gerektiğini açıkça ortaya koydu.

Erkeklerde 45 ve üstü, kadınlarda 55 ve üstü yaşlarda, kardiyovasküler sistem hastalıkları riskinin arttığı bilinmektedir.^[11] Bizim çalışmamızda, üç grup ele alındığında anlamlı fark olmamakla beraber ($p>0.05$), yaş ortalamaları literatürle uyumluuydu.

Kronik PTAH'de, erkek cinsiyet predominansı vardır.^[12] Bununla birlikte son yıllarda, kadınlarda sigara içme oranının artması, erken menopoza veya menopoza sonrası dönemde, aortiliyak aterosklerotik hastalık görülme sıklığını artıran etkenlerdir.^[13] Çalışmamızda, grup 1'de erkek hasta sayısı daha fazlaydı ve grup 1 ile grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Bu bulgu, PTAH'nin, erkek nüfusunda kadınlara göre daha sık görüldüğü bilgisini desteklemektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde koroner kalp hastalığından kaynaklanan tüm ölümlerin %30'u sigara içimine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.^[14] Sigara içimi ile ateroskleroz arasındaki ilişki iyi bilinmesine rağmen altta yatan mekanizma halen tam olarak aydınlatılamamıştır. HDL'yi (High density lipoprotein) düşürmesi, plazma fibrinojen düzeyini artırması, gibi birçok mekanizma ile aterogenezi stimüle etmektedir. Sigara özellikle abdominal aort ve alt ekstremitelerde arterlerdeki aterosklerotik plaklarının sıklığını artırmaktadır. Alt ekstremitelerde arteriyel hastalığı ile sigara arasındaki ilişki, KAH ile olan ilişkisinden daha belirgindir.^[15] Bizim çalışmamızda, sigara içimi yönünden PTAH grubunun alt grupları arasında önemli fark yoktu ($p>0.05$). Bunun aksine, grup 1 ve 2 karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Bu da sigara kullanımı ile PTAH arasındaki yakın ilişkiyi gözler önüne sermektedir.

Aterosklerozun kabul gören diğer risk faktörleri olan HT ve DM; endotel disfonksiyonuna yol açar,^[16-19] DL aterosklerotik plaklarında lipid depositleri oluşumuna neden olur, obezite DM, DL ve solunum sistemi hastalıklarına zemin hazırlar,^[20] pozitif aile öyküsü çeşitli multifak-

töryel bozukluklara neden olur,^[21] KOAH polisitemi oluşturup tromboza eğilimi artırır, böylece kardiyovasküler sistem hastalıklarının patogenezinde ve prognozunda önemli rol oynar. Alkolün HDL'yi yükselttiği bilinmesine rağmen farklı subfraksiyonların artışına da neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır.^[22] Bizim çalışmamızda HT %60, DM %35, DL %15.7, pozitif aile öyküsü %15.1, alkol kullanımı ve KOAH %5.7 oranında tespit edildi. Gruplar arasında bu risk faktörleri yönünden anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Bununla birlikte risk faktörleri ile yapılacak etkin mücadelenin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltacağı açıktır.

Bir akut faz reaktanı olan CRP, sistemik inflamatuvar yanıtın bir göstergesidir. Yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışma, CRP'nin, ateroskleroz ve KAH için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.^[23] Yüksek CRP düzeyleri aynı zamanda, stabil ve stabil olmayan anjinal hastalardaki artmış koroner olay riski ile de ilişkili bulunmuştur. Geniş ileriye yönelik çalışmalar, bazı hastalık gruplarında CRP'nin prognostik bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Bunlar; her iki cinsiyette de yaşlılarda kardiyovasküler hastalık riski, ateroskleroz yönünden multipl risk faktörlerine sahip sigara içen erkeklerde fatal koroner hastalık riski, periferik vasküler hastalık gelişimi ve sağlıklı orta yaş erkeklerde koroner kalp hastalığı riskidir.^[24]

Yüksek CRP düzeylerinin, koroner olay riski ile ilişkili olduğunun gösterilmesine karşın, bu ilişkinin temel mekanizmaları açık değildir. C-reaktif protein belki, aterosklerozun patogenezinde spesifik rolü olmayan bir inflamatuvar belirteç olabilir. Fakat yapılan bir çalışma CRP'nin ateroskleroz patogenezinde direkt rol oynadığını gösteren bulgular ortaya koymuştur.^[25] Bu çalışmaya göre, CRP aterosklerotik plaklarda bulunmuş ve endotelial hücrelerden ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (vascular adhesion molecule-1), E-selektin gibi faktörlerin, monositlerden doku faktörlerinin ekspresyonunu artırdığı, kompleman aktivasyonuna neden olduğu, lökosit adezyonunu artırdığını düşündüren bulgular ortaya konmuştur. Açık olan, CRP düzeylerinin ateroskleroz ve artmış kardiyovasküler hastalık riski ile birlikte olduğudur.

Bizim çalışmamızda ortalama CRP değerlerinin, grup 1'de daha yüksek olması ve gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmesi, PTAH ile başvuranlarda CRP'nin KAH riskinin ve aterosklerotik hastalığın yaygınlığının kuvvetli bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir ($p<0.05$). Buna göre, çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, diğer birçok çalışmayla uyumlu olarak; yüksek CRP düzeylerinin, iskemik kalp hastalığı, periferik vasküler hastalık ve iskemik inme hastalarda, bağımsız bir prediktif ve prognostik faktör olabileceğini düşündürmektedir.^[26-28]

Akut miyokard infarktüsli hastaların hemen hepsinde ve ani kardiyak ölüm sonrası nekropsî materyallerinde tıkaçıcı trombüs varlığı gösterilmiştir. Dolayısı ile KAH patofizyolojisinde hemostatik faktörlerin rolü şüphe götürmemektedir.^[29] Meade ve ark.^[30] ilk kez 1980 yılında artmış fibrinojen düzeyi ile kardiyovasküler ölüm arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Bin beş yüz on beş orta yaşlı erkek hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, iskemik kalp hastalığı olan ve olmayan hasta grupları arasında serum fibrinojen düzeyleri yönünden anlamlı fark saptamışlardır. Yapılan diğer bir çalışmada KAH'li olanlarda fibrinojen düzeyleri, olmayanlardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.^[31]

Bizim çalışmamızda, ortalama fibrinojen değerleri, grup 1a'da daha yüksekti. Varyans analizi ile gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Buna karşın ikişerli alt karşılaştırmada, grup 1a ve grup 1b arasında, güven düzeyi düşük olmakla beraber anlamlı fark bulundu. Güven düzeyinin azlığı, gruplardaki hasta sayılarının düşüklüğüne bağlı olabilir. Doweik ve ark.^[32] yaptığı çalışmaya göre, yüksek fibrinojen düzeylerine sahip PTAH'li hastaların %70'i, yedi yıllık takiplerinde kardiyovasküler komplikasyonlar sonucu hayatlarını kaybetmişlerdir. Bu çalışma ve diğer literatür bulgularına paralel olarak çalışmamız, PTAH'li hastalardaki yüksek fibrinojen düzeyleri ile KAH riski arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir ($p<0.05$).

Demir, hem esansiyel bir mineral hem de çevresel bir toksindir. Demir depolarındaki birikimin yaşla birlikte fizyolojik gereksinimlerin üzerine çıkması ateroskleroz patogeneğinde rol almasına neden olabilir.^[33] Depolanmış demirin bilinen fizyolojik bir rolü yoktur, fakat ferritinden hızlı bir şekilde serbestleşebilir. Biyomoleküller için çok toksik olan, serbest oksijen radikalleri oluşturarak aterogeneşte rol alan lipid oksidasyonunu başlatabilir.^[34] Temel ve epidemiyolojik kanıtlar, demirle indüklenen oksidatif stresin, aterosklerozun patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.^[35] Vücut demir depolama düzeylerinin, erkeklerde KAH riskinin, erkek ve kadınlarda karotis aterosklerozunun, kuvvetli bir göstergesi olabileceği gösterilmiştir.^[36]

Bizim çalışmamızda, ferritin yönünden gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Demir değerleri açısından yaptığımız karşılaştırmada, grup 1 ve 2 arasında da anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Grup 1a ve grup 1b arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Buna karşın demir değerlerinin grup 1a'da grup 1b'den düşük olması, ateroskleroz etiolojisinde oynadığı rol açısından literatür bulgularıyla uyumsuzdur. Grup 2'de demir ve ferritin değerlerinin yüksek bulunması, grup 2'deki hasta nüfusunda menopoz sonrası kadın hastaların çokluğu da dikkate alınırse literatür bulguları ile paralel olarak değerlendirilebilir.

Sonuç olarak, artık günümüzde sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilen ateroskleroz, farklı klinik tablolarla karşımıza çıkmaktadır. Bunlardan biri olan PTAH, özellikle KAH yönünden taşıdığı risk nedeniyle ciddi oranda mortalite ve morbidite nedeni olabilmektedir. Çalışmamızın sonucunda CRP, fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının, KAH riskini öngörmeye belirteç olarak kullanılabileceğini ve özellikle cerrahi revaskülarizasyon planlanan periferik tıkaçıcı arter hastalarının KAH yönünden ayrıntılı olarak araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Akgül E, Aydemir K. İnflamasyon ve ateroskleroz. Türk Kardiyoloji Seminerleri 2003;5:492-505.
2. Curb JD, Masaki K, Rodriguez BL, Abbott RD, Burchfiel CM, Chen R, et al. Peripheral artery disease and cardiovascular risk factors in the elderly: the Honolulu heart program. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 1996; 16:1495-500.
3. Mendall MA, Patel P, Asante M, Ballam L, Morris J, Strachan DP, et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. Heart 1997;78:273-7.
4. Koukkunen H, Penttilä K, Kemppainen A, Halinen M, Penttilä I, Rantanen T, et al. C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha in the prognostic classification of unstable angina pectoris. Ann Med 2001;33:37-47.
5. Zacharski LR, Chow B, Lavori PW, Howes PS, Bell MR, DiTommaso MA, et al. The iron (Fe) and atherosclerosis study (FeAST): a pilot study of reduction of body iron stores in atherosclerotic peripheral vascular disease. Am Heart J 2000;139:337-45.
6. Hertzner NR. Basic data concerning associated coronary disease in peripheral vascular patients. Ann Vasc Surg 1987;1:616-20.
7. Hertzner NR. Fatal myocardial infarction following abdominal aortic aneurysm resection. Three hundred forty-three patients followed 6-11 years postoperatively. Ann Surg 1980; 192:667-73.
8. Jamieson WR, Janusz MT, Miyagishima RT, Gerein AN. Influence of ischemic heart disease on early and late mortality after surgery for peripheral occlusive vascular disease. Circulation 1982;66:192-7.
9. Gersh BJ, Rihal CS, Rooke TW, Ballard DJ. Evaluation and management of patients with both peripheral vascular and coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1991;18:203-14.
10. Rutherford RB. Cardiac complications. In: Rutherford RB, editor. Vascular surgery. 4th ed. Vol. I, Chapter 31, Philadelphia: W. B. Saunders; 1995. p. 528-9.
11. Kozan Ö. Klinik epidemiyoloji, koroner risk faktörleri. In: Kozan Ö, editör. Akut koroner sendromlar el kitabı. İzmir: Erciyes Üniversitesi Yayınları; 2002. s. 7-29.
12. Ekici Y, Alaçayır İ. Arteriosklerozis obliterans. Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi 2003;8:1-11.
13. Ascher E, Yorkovich WR. Bypasses to the plantar arteries and other branches of tibial arteries. In: Calligaro K, Pearce WH, Ricotta JJ, Moneta GL, Kent KC, editors. Haimovici's

- vascular surgery. 5th ed. New York: Wiley, John & Sons; 2003. p. 582-6.
14. CDC. The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General, 1990. Rockville, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1990; DHHS publication no. (CDC)90-8416.
 15. Gordon T, Kannel WB. Predisposition to atherosclerosis in the head, heart, and legs. The Framingham study. *JAMA* 1972;221:661-6.
 16. Farkouh ME, Rayfield EJ, Fuster V. Diabetes and cardiovascular disease. In: Alexander RW, Fuster V, Hurst JW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's the heart*. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2197-218.
 17. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
 18. Nicoloff AD, Taylor LM Jr, Sexton GJ, Schuff RA, Edwards JM, Yeager RA, et al. Relationship between site of initial symptoms and subsequent progression of disease in a prospective study of atherosclerosis progression in patients receiving long-term treatment for symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2002;35:38-46.
 19. Dormandy J. Peripheral vascular disease. *Med North Am* 1994;353-60.
 20. Poirier P, Eckel RH. The heart and obesity. In: Alexander RW, Fuster V, Hurst JW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's the heart*. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2289-303.
 21. Onat A, Keleş İ, Aksu H, Çetinkaya A, Yıldırım B, Uslu N ve ark. Türk erişkinlerde toplam ve kardiyak ölümlerin prevalansı: TEKHARF çalışmasının 8 yıllık takip verileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999;27:8-14.
 22. Hartung GH, Reeves RS, Krock LP, Foreyt JP, Patsch W. Effect of alcohol and exercise on plasma HDL cholesterol subfractions and apolipoprotein A-I (Apo A-I). *Circulation* 1985;72(Suppl III):452.
 23. Shah PK. Circulating markers of inflammation for vascular risk prediction: are they ready for prime time. *Circulation* 2000;101:1758-9.
 24. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke* 2001;32:2575-9.
 25. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-8.
 26. Doggen CJ, Berckmans RJ, Sturk A, Manger Cats V, Rosendaal FR. C-reactive protein, cardiovascular risk factors and the association with myocardial infarction in men. *J Intern Med* 2000;248:406-14.
 27. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998; 97:425-8.
 28. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. *Stroke* 2001;32:133-8.
 29. Abalı G, Tokgözoğlu L. Koroner arter hastalığının yeni risk faktörleri. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2003;3:4-15.
 30. Meade TW, North WR, Chakrabarti R, Stirling Y, Haines AP, Thompson SG, et al. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet* 1980;1:1050-4.
 31. Cavusoglu Y, Gorenek B, Alpsoy S, Unalir A, Ata N, Timuralp B. Evaluation of C-reactive protein, fibrinogen and antithrombin-III as risk factors for coronary artery disease. *Isr Med Assoc J* 2001;3:13-6.
 32. Doweik L, Maca T, Schillinger M, Budinsky A, Sabeti S, Minar E. Fibrinogen predicts mortality in high risk patients with peripheral artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:381-6.
 33. Sempos CT, Looker AC, Gillum RF. Iron and heart disease: the epidemiologic data. *Nutr Rev* 1996;54:73-84.
 34. Ponka P, Beaumont C, Richardson DR. Function and regulation of transferrin and ferritin. *Semin Hematol* 1998; 35:35-54.
 35. Salonen JT, Korpela H, Nyyssönen K, Porkkala E, Tuomainen TP, Belcher JD, et al. Lowering of body iron stores by blood letting and oxidation resistance of serum lipoproteins: a randomized cross-over trial in male smokers. *J Intern Med* 1995; 237:161-8.
 36. Kiechl S, Willeit J, Egger G, Poewe W, Oberhollenzer F. Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation* 1997;96:3300-7.