



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PERİFERİK ARTER HASTALIĞININ KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ İLERLEMESİNE ETKİSİ

Dr. Mustafa Kemal YENİAY

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Taner BAŞTÜRK

EĞİTİM GÖREVLİSİ

Uzm. Dr. FATİH BORLU

İSTANBUL, 2017





SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PERİFERİK ARTER HASTALIĞININ KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ İLERLEMESİNE ETKİSİ

Dr. Mustafa Kemal YENİAY

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Taner BAŞTÜRK

EĞİTİM GÖREVLİSİ

Uzm. Dr. FATİH BORLU

İSTANBUL, 2017

I. ÖNSÖZ

İhtisas sürecimde tanıdığı olanaklarla eğitimimi başarıyla sürdürmemi sağlayan, bilgi birikiminden ve tecrübelerinden yararlanma imkanıbulduğum, üzerimizden emeğini ve hoşgörüsünü esirgemeyen, sabrı ve insaniyeti ile her daim örnek aldığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum çok kıymetli hocam Sn. Uzm. Dr. Fatih BORLU'ya,

Asistanlık hayatım boyunca öncü ve ilerici fikirlerinden istifade etmek şansına eriştiğim, bilgi birikimi ve tecrübesi ile klinik yaklaşımıma yön verençok kıymetli hocam Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ'a,

Fikirleri ve yönlendirmeleriyle tez yazma süreciminher aşamasında emeği olan, yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Taner BAŞTÜRK'e,

İhtisasa başladığım günden itibaren eğitimime katkılarının yanı sıra manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili uzmanlarım Sn. Uzm.Dr. Kemal EROL'a, Uzm. Dr. Ayda Batuan DAMAR'a, Uzm. Dr. Aslıhan ÇALIM'a, Uzm. Dr. Yüksel Aslı ÖZTÜRKMEN'e, Uzm. Dr. Emrah Erkan MAZI'ya, Uzm. Dr. Nazan DEMİR'e, Uzm. Dr. Elif GÜVEN'e, Uzm. Dr. Ekmel Burak ÖZŞENEL'e, Uzm. Dr. Gülhan DİNÇ'e ve isimlerini sayamadığım tüm uzmanlarıma,

Rotasyonlarım esnasında birlikte çalışma şansı yakaladığım, bilgi ve tecrübeleri ile mesleki gelişimime büyük katkıları olan Doç. Dr. Canan ALATAŞ ALKIM, Doç. Dr. Hüseyin ALKIM ve tüm gastroenteroloji ekibine; Doç. Dr. Elbis AHBAP, Doç. Dr. Yener KOÇ, Uzm. Dr.Tamer SAKACI, Uzm. Dr. Mustafa SEVİNÇ, Uzm. Dr. Feyza BAYRAKDAR ÇAĞLAYAN, Uzm. Dr. Barış HASBAL ve diğer tüm nefroloji uzman ve yandal asistanlarına; Doç. Dr. Feyza YENER ÖZTÜRK başta olmak üzere Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nin tüm uzman ve yandal asistanlarına; Uzm. Dr. Aysun HALAÇOĞLU'na, Uzm. Dr. Şermin GÜVEN MEŞE' ye, Uzm. Dr. Seval AKPINAR'a, Uzm. Dr. Mesut YILMAZ'a

Asistanlığımın zorlu zamanlarında her zaman bana yol gösteren ve tecrübelerini benimle paylaşan ve üzerimde emekleri çok olan başta Uzm. Dr. Ayşegül İLHAN olmak üzere, Uzm. Dr. Yusuf ULUSOY, Uzm. Dr. M. Mustafa ATÇI, Uzm. Dr. Canan ÖZ, Uzm. Dr. Onur KOÇAŞ, Uzm. Dr. Damla ÇAKIR, Uzm. Dr. Yusufcan KÖKSAL, Uzm. Dr. Kübra EROL, Uzm. Dr. Özgül PAMUKÇU CERCİZ, Uzm. Dr. Melek YALÇIN, Uzm. Dr. Pembe OKAYGÜN, Uzm. Dr. Hatice EROĞLU, Uzm. Dr. Şendağ YASLIKAYA'a

Bu süreçte tanımaktan çok mutlu olduğum kıymetli asistan arkadaşlarım Dr. David OJALVO, Dr. Kübra HABİR, Dr. Alper COŞKUN, Dr. Gökhan YAVUZBİLGE, Dr. Tanju KAPAĞAN, Dr. Aslı BÜYÜKKUŞÇU, Dr. Şermin DİNÇ, Dr. Gülnar ZEYNALOVA, Dr. İbrahim DURAK, Dr. Aykut ŞAHİN, Dr. Savaş ÇELEBİ, Dr. Ulviye OFLAS, Dr. Erhan Davut PEHLİVAN, Dr. Savaş DUMAN, Dr. Betül KAYMAK, Dr. Hayrettin SEVER ve Dr. Ruken YILMAZ'a ve isimlerini sayamadığım tüm çalışma arkadaşlarıma, servis hemşirelerimize ve personelimize,

Bu zorlu yolculuğa beraber başladığım, benim için çok değerli olan ve zor zamanlarda yanımda olan eşkıdemlilerim Uzm. Dr. Serpil YANIK ve Dr. Feride ÖZTÜRK ERİKLİ'ye

Son olarak hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, hayat boyu karşılıksız sevgilerini benden esirgemeyen, zor anımda hep yanımda olan aileme, uzmanlık eğitimim boyunca bana karşı her zaman desteğini, sabrını ve sevgisini eksik etmeyen değerli eşim Müge KURUL YENİAY'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mustafa Kemal YENİAY

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ ii
II. İÇİNDEKİLER iv
III. KISALTMALAR v
IV. TABLO LİSTESİ viii
V. ŞEKİL LİSTESİ ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI 2
2.1.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI TANIMI, EVRELERİ VE HASTALIK SEMPTOMATOLOJİSİ 2
2.1.2. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI KLİNİK BULGULARI 4
2.1.3. KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ SEYRİ 6
2.1.4. KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ PROGRESYONU 8
2.1.5. KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ İLERLEME HIZINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER 9
2.1.6. KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ İLERLEMESİNİN YAVAŞLATILMASI VE ÖNLENMESİ 9
2.2. PERİFERİK ARTER HASTALIĞI 11
2.2.1. PERİFERİK ARTER HASTALIĞININ TANIMI 11
2.2.2. PERİFERİK ARTER HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ 11
2.2.3. PERİFERİK ARTER HASTALIĞININ RİSK FAKTÖRLERİ 12
2.2.4. PERİFERİK ARTER HASTALIĞININ KLİNİK BULGULAR 12
2.2.5. PERİFERİK ARTER HASTALIĞINDA TANI 13
2.2.6. PERİFERİK ARTER HASTALIĞINDA TEDAVİ 14
2.3. PERİFERİK ARTER HASTALIĞI VE KRONİK BÖBREK HASTALIĞI. 15
2.4. KARDİOVASKÜLER RİSK HESAPLAMA 16
3. MATERYAL METOD 18
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 21
5. BULGULAR 22
6. TARTIŞMA 31
7. SONUÇ 35
8. KAYNAKLAR 36

III. KISALTMALAR

KBH : Kronik Böbrek Hastalığı

SDBH : Son Dönem Böbrek Hastalığı

DM : Diabetes Mellitus

HT : Hipertansiyon

GFR : Glomerular Filltration Rate

HD : Hemodiyaliz

TT-EKO : Trans Torasik Ekokardiyografi

HOMA-IR :Homeostatic Model Assessment- Insulin Resistance

PAH : Perifer Arter Hastalığı

CIMT : Carotis Intima Media Thickness

K/DOQI :Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

AEH : Albumin Ekskresyon Hızı

AKO : Albumin/Kreatinin Oranı

NKF : National Kidney Foundation

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

CREDIT : Chronic Renal Disease in Turkey

LDL : Low Density Lipoprotein

HDL : High Density Lipoprotein

ICAM-1 : Intercellular Adhesion Molecule 1

VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule 1

M-CSF :Macrophage Colony-Stimulating Factor

NO : Nitrik Oksit

CRP : C- Reaktif Protein

MPO : Myeloperoksidaz

NADPH : Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat

ADMA : Asimetrik Dimetil Arjinin

MIA : Malnutrisyon- İnflamasyon- Ateroskleroz

VK : Vasküler Kalsifikasyon

RANK : Receptor Activator of Nuclear Factor-KappaB

RANKL :Receptor Activator of Nuclear Factor-KappaB Ligand

MDCT : Multi- Detector Computer Tomography

EBCT : Electron- Beam Computer Tomography

VSMC : Vascular Smooth Muscle Cell

OPN : Osteopontin

OPG : Osteoprotegerin

PTH : Parathormon

PTHrp : Parathormon Related Peptid

BMP :Bone Morphogenic Protein

MGP : Matriks Gama- Karboksi Glutamik Asit Protein

TRAP :Tartarat Rezistan Asit Fosfataz

TNF-α :Tumor Necrosis Factor- α

TRAIL : TNF Related Apoptosis Inducing Ligand

CD : Cluster of Differentiation

TRAF : TNF Receptor Activating Factor

IGF-1 : Insulin –like Growth Factor 1

IL : Interleukin

TGF-β : Transformin Growth Factor- β

NPP : Nükleotid Pirofosfataz Fosfodiesteraz

KAK : Koroner Arter Kalsifikasyonu

Ca : Kalsiyum

P : Fosfor

LVH : Left Ventricular Hypertrophy

LVMI : Left Ventricular Mass Index

AAA : Abdominal Aort Anevrizması

ABI : Ankle- Brachial Index

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey

ARIC : Atherosclerosis Risk in Communities

ACC/AHA :American College of Cardiology/ American Heart Association

TASC : Transatlantic Inter-Society Consensus

IR : Insulin Resistance

SYA :Serbest Yağ Asidi

QUICKI : Quantitative Insulin Sensitivity Check Index

VKI/ BMI : Vücut Kitle İndeksi/ Body Mass Index

ABSI : A Body Shape Index

BIA : Bioelectrical Impedance Analysis

DEXA : Dual Energy X-ray Absorptiometry

MR : Magnetic Resonance

WHO : World Health Organisation

LVM : Left Ventricular Mass

LVDd : Left Ventricule End-Diastolic Volume

IVST : Interventricular Septum Thickness

PWT : Posterior Wall Thickness

AKŞ : Açlık Kan Şekeri

WBC : White Blood Cell

ALB : Albumin

TG : Trigliserid

TDBK : Total Demir Bağlama Kapasitesi

EF : Ejeksiyon Fraksiyonu

KKY : Konjesitf Kalp Yetmezliği

İKH : İskemik Kalp Hastalığı

SVO : Serebro Vasküler Olay

CRIC : Chronic Renal Insufficiency Cohort

IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Kronik Böbrek Hastalığı Tanı Kriterleri 2

Tablo 2: Kronik Böbrek Hastalığında GFR kategorileri 3

Tablo 3: Kronik Böbrek Hastalığının Klinik Bulguları 5

Tablo 4: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Genel Özellikleri 22

Tablo 5: Çalışmaya Dahil Edilen HastalarınBaşlangıç Laboratuvar Parametreleri 23

Tablo 6: Çalışmaya Katılan Hastalarda PAH Varlığı 23

Tablo 7: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların ABI Değerleri ve Genel Özellikleri Arasındaki İlişki 24

Tablo 8: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların ABI Değerleri ve Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki 25

Tablo 9: PAH Olan ve Olmayan Hastaların Genel Özelliklerinin karşılaştırılması 26

Tablo 10: PAH Olan ve Olmayan Hastaların LaboratuvarDeğerlerinin Karşılaştırılması 26

Tablo 11:Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Bazal ve 1. Yıl Laboratuvar Değerleri 27

Tablo 12: Periferik Arter Hastalığı Varlığı ve Böbrek Yetersizliğinde İlerlemeye Göre Hastaların Dağılımı 28

Tablo 13: Böbrek Yetersizliğinde İlerleme Gösteren ve Göstermeyen Hastaların Genel Özelliklerinin Karşılaştırılması 29

Tablo 14: Böbrek Yetersizliğinde İlerleme Gösteren ve Göstermeyen Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması 30

V. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:Türkiye' de Kronik Böbrek Hastalığı Prevelansı..... 4

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli etiyolojik sebeplere bağlı ortaya çıkan geri dönüşümsüz ve progresif nefron kaybı ile karakterize hastalık tablosudur, toplumda artan sıklığı nedeniyle önemli mortalite ve morbidite sebebidir(1).

Kronik böbrek hastalığı önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastalığın progresif özellik göstermesi, kişilerin zaman içerisinde renal replasman tedavilerine (diyaliz, böbrek nakli) bağımlı hale gelmesine sebep olmaktadır. Bu nedenle iş gücü kaybını azaltmak, sağlık harcamalarını azaltmak için kronik böbrek hastalığının ilerlemesinin yavaşlatılması önem kazanmaktadır. Yıllık glomerüler filtrasyon hızı kaybını azaltabilmek günümüz tedavi protokollerinin başlıca hedefi haline gelmiştir.

Periferik Arter hastalığı (PAH) ilerleyici aterosklerotik darlık ya da damar lümeninin tamamen tıkanması sonucu oluşan bir dolaşım bozukluğudur. PAH, sistemik aterosklerozun bir belirtecidir. Farklı vasküler bölgelerde oluşan aterosklerotik hastalıklar ortak etiyolojik faktörlere sahiptir, bu nedenle bir bölgedeki hastalık varlığı başka bir bölgede semptomatik ve asemptomatik hastalığın sıklığını artırmaktadır. PAH karotis, vertebral, üst ekstremite, mezenter, böbrek ve alt ekstremite damarları dahil tüm vasküler bölgeleri kapsamaktadır. Aort gibi majör vasküler yapılar ve koroner arterler kapsam dışıdır (2).

Periferal arter hastalığı bulunan hastalarda renal disfonksiyonun varlığı uzun dönemde artmış mortaliteyi göstermede prediktiftir (3). Düşük ankle brachial index (ayak bileği brakiyal kan basıncı indeksi) (ABI), el ve ayak bileği kan basınçlarının istirahat sonrası ölçülmesi, periferik oklüzif arter hastalığı şüphesi olduğunda doğrulama amacıyla kullanılan bir testtir. ABI'in 0.9'dan düşük olması genel popülasyonda periferik arter hastalığı ile ilişkilidir (4). Alt ekstremitede aterosklerotik hastalığını direkt olarak gösteren ABI dolaylı olarak da diğer vasküler sistemlerdeki aterosklerozu gösterecektir. Yani düşük ABI düzeyleri koroner arter hastalığı (KAH) ve serebrovasküler hastalık (SVH) ile ilişkilidir, aynı zamanda kardiovasküler risk faktörleri ile birliktedir (5).

Bizim bu çalışmayı yapma amacımız Evre 3-4 KBH olan hastalarda periferik arter hastalığının varlığı ile yıllık glomerüler filtrasyon hızındaki düşüş arasındaki ilişkiyi ortaya koymak.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI TANIMI, EVRELERİ VE HASTALIK SEMPTOMATOLOJİSİ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli etiyolojik sebeplere bağlı ortaya çıkan geri dönüşümsüz ve progresif nefron kaybı ile karakterize hastalık tablosudur, toplumda artan sıklığı nedeniyle önemli mortalite ve morbidite sebebidir(1).

Kronik böbrek hastalığı, klinik bulguları, ilerleme hızı ve şiddeti nedenlerine göre değişen, böbreğin yapısını ya da fonksiyonunu etkileyen heterojen bozukluklar için kullanılan genel bir terimdir. GFR göz önüne alınmaksızın en az 3 aydır olan böbrek hasarının patolojik, biyokimyasal ya da radyolojik olarak gösterilmesi veya böbrek hasarı göz önüne alınmaksızın GFR nin 3 aydan uzun süreli olarak 60 ml/dk/1,73 m2 den az olması şeklinde tanımlanır(6).

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) tarafından son yayınlanan kılavuza göre KBH' nın tanı kriterleri

Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığı Kriterleri(aşağıdakilerin her biri 3 aydan uzun süredir olmak üzere)
-KDIGO 2012-

Böbrek hasarı belirteçleri (bir veya daha fazlası)	Albuminüri (AEH≥30 mg/24 s; AKO≥30 mg/g[≥3 mg/mmol]) İdrar sediment anormallikleri Tübüler bozukluklara bağlı elektrolit ve diğer anormallikler Histolojik olarak gösterilen anormallikler Görüntüleme ile tespit edilen yapısal anormallikler Böbrek nakli öyküsü
Azalmış GFR	GFR< 60 ml/dk/1,73 m² (GFR kategorisi G3a-G5)

Kısaltmalar: GFR:glomerular filtration rate, AEH:albumin ekskresyon hızı, AKO: albumin/kreatinin oranı

Kronik böbrek hastalığında hastalığın evresi, böbrek fonksiyon kaybının düzeyine göre belirlenmektedir.

Tablo 2. KBH'da GFR kategorileri

GFR kategorisi	GFR (ml/dk/1,73 m²)	Tanımlama
G1	≥90	Normal ya da yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif/orta azalmış
G3b	30-44	Orta/ciddi azalmış
G4	15-29	Ciddi azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

KDIGO 2012-CKD

Tek başına serum kreatinin düzeyi, böbrek fonksiyon kaybının derecesini belirlemede yetersizdir. National Kidney Foundation (NKF) tarafından önerilen ve Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) çalışma grubunun geliştirdiği formüller, renal fonksiyon bozukluğunun düzeyini sadece serum kreatinine göre hesaplayan Cockroft-Gault formülüne göre daha doğru olarak göstermektedir.

Cockroft-Gault formülü: Erkekler için; Krkl= ((140-yaş)x vücut ağırlığı)/(serum kreatinin x 72),
Kadınlar için; Krkl= ((140-yaş)xvücut ağırlığı)/(serum kreatinin x 72) x 0.85.

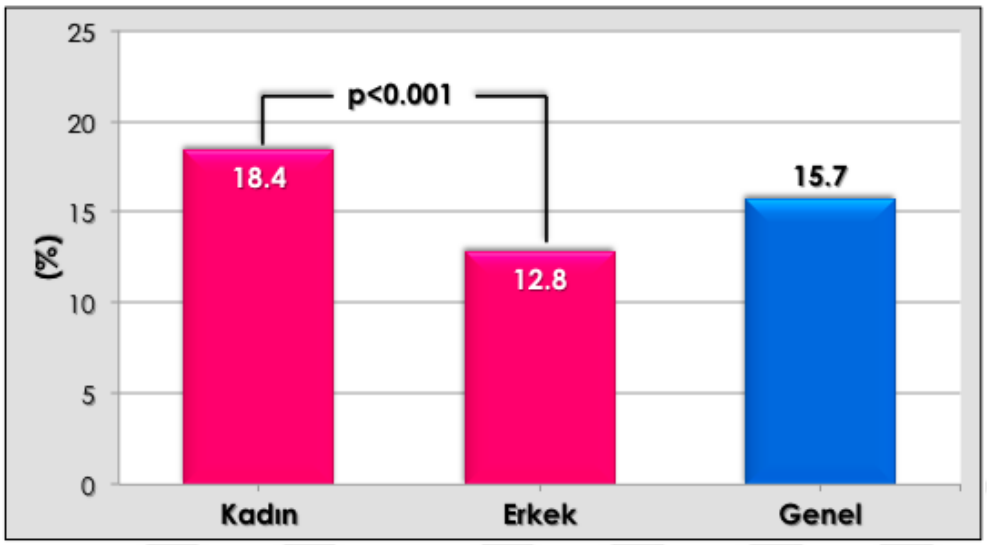
2009 CKD-EPI eGFR = 141 x min(Scr/k, 1)a x max(Scr/k, 1)-1.209 eGFR 141 x min(Scr/k, 1) x max(Scr/k, 1) x 0.993Yaş x 1.018 [Kadın] x 1.159 [Siyah ırk]

(Scr=serum kreatinin, k=kadınlar için 0.7 ve erkekler için 0.9, a= kadınlar için -0.329 ve erkekler için -0.411. min=Scr/k minimumu ya da 1, max=Scr/k maksimumu ya da 1.)

Kronik böbrek hastalığı, son dönem böbrek hastalığı ve kardiyovasküler komplikasyonlara neden olan, prevalansı giderek artan bir sağlık problemidir (7,8).

Ülkemizde ilk epidemiyolojik çalışma 2009 yılında 10,748 kişinin katılımıyla yapılan Chronic Renal Disease in Turkey (CREDIT) çalışmasıdır. CREDIT çalışmasında, toplumumuzdaki KBH prevalansının %15.7 olduğu bildirilmiştir. KBH prevalansı kadınlarda %18.4, erkeklerde %12.8 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, evrelere göre KBH prevalansının, Evre 1 için %5.4, Evre 2 için %5.2, Evre 3 için %4.7, Evre 4 için %0.3 ve Evre 5 için %0.2 olduğu bildirilmiştir. Mikroalbüminüri prevalansının %10.2, makroalbüminüri prevalansının ise %2 olduğu bildirilmiştir. Eşlik eden hastalıkların prevalansı ise hipertansiyon için %32.7,

diyabet için %12.7, dislipidemi için %76.3, obezite için %20.1 ve metabolik sendrom için %31.3 olarak tespit edilmiştir(9).



Şekil 1. Türkiye'de kronik böbrek hastalığı prevalansı (CREDIT: Türkiye KBH Prevalans Araştırması)

Kronik böbrek hastalığı histopatolojik bulguları arasında periglomerüler ve interstisyel fibrozis, glomerüloskleroz, interstisyel kronik inflamatuar hücre infiltrasyonu ve tübüler atrofi bulunmaktadır. Hastalık progresyonunda hiperperfüzyon, hiperfiltrasyon, intraglomeruler hipertansiyon gibi mekanik nedenlerin yanısıra sitokinler, büyüme faktörleri ve oksidatif stres gibi biyolojik faktörler de rol oynar. Böbrek fonksiyonunda azalma geriye kalan fonksiyone nefronlarda hipertrofiye neden olur. Bu hipertrofi sitokinler, büyüme faktörleri ve vazoaktif moleküllerin salınımı sonucu gelişen filtrasyon artışına sekonder ortaya çıkar. Glomerüler hiperfiltrasyonun nedeni ise glomerül içi basınç ve plazma kan akımının artışıdır. Başlangıçta adaptasyon olarak gelişen bu değişiklikler devam eden süreçte kalan nefron kitlesinin sklerozuna yol açar. Bu da altta yatan hastalıktan bağımsız glomeruloskleroza neden olur. Glomerüler sklerozun gelişiminde belirli evrelerin olduğu bilinmektedir. İlk evrede endotel hasarı ve inflamasyon oluşurken, bunu ikinci evrede mezangial proliferasyon takip eder ve son evrede ise glomerül sklerozu ve fibrozis meydana gelir (10,11).

2.1.2 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI KLİNİK BULGULAR

Glomerüllerin kompansatuar değişiklikleri ve fonksiyonel adaptasyon yeteneği nedeniyle nefronların büyük oranda kaybı (GFH <60 ml/dk/1.73m2) olmadığı sürece belirgin semptom ortaya çıkmaz. Glomerüler filtrasyon hızı <60 ml/dk/1.73m2 olduğunda non spesifik belirtiler görülmeye başlar. Bu belirtiler arasında hipertansiyon, anemi, ödem, poliüri, oligüri,

anüri, noktüri, dizüri, hematüri, idrarda renk değişikliği, halsizlik, iştahsızlık, bulantı ve yan ağrısı bulunmaktadır. Bunların yanısıra sekonder hiperparatiroidizm ve böbrek içindeki glomerülo-tübüler denge değişiklikleri gibi endokrin adaptasyon mekanizmaları da devreye girer. Renal fonksiyonlar azaldığında, vücutta azotlu bileşikler birikmeye başlar. Serum üre azotu ve kreatinin yükselir. Fonksiyon bozukluğu daha ileri seviyeye geldiğinde sıvı-elektrolit dengesizlikleri görülmeye başlar; hiperürisemi, dislipidemi gibi metabolik anormallikler ortaya çıkar. Karakteristik klinik bulgular nitrojen atıkların birikmesine, asit-baz dengesi bozukluğuna, sıvı-elektrolit dengesi bozukluklarına ve anemiye bağlı olarak şekillenir. Hipo/hipernatremi, hipo/hiperpotasemi, hipokalsemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, normokrom normositer anemi ve sekonder hiperparatiroidi görülür. Başlangıçta oligüri mevcuttur, ilerleyen dönemde ise anüri gelişir (10-12).

Tablo 3. Kronik Böbrek Hastalığının Klinik Bulguları

SİSTEM	BULGU
Sıvı-Elektrolit Bozuklukları	Hipovolemi, hipervolemi, hiponatremi, hipernatremi, hipokalsemi, hipopotasemi, hiperpotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermagnezemi
Sinir Sistemi	Stupor, koma, konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları, demans, konvülsiyon, polinöropati, baş ağrısı, sersemlik, irritabilite, kramp, konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, meningism, huzursuz bacak sendromu, tik, tremor, myoklonus, ter fonksiyonlarında bozulma, ruhsal bozukluklar
Gastrointestinal Sistem	Hıçkırık, parotit, gastrit, iştahsızlık, stomatit, pankreatit, ülser, bulantı-kusma, gastrointestinal kanama, kronik hepatit, motilite bozuklukları, özefajit(kandida, herpes), intestinal obstruksiyon, perforasyon, asit
Hematoloji-İmmunoloji	Normokrom normositer anemi, eritrosit frajilitesinde artma, kanama, lenfopeni, infeksiyonlara yatkınlık, immun hastalıkların yatışması, kanser, mikrositik anemi(alüminyuma bağlı), aşılamaya cevapta azalma, tüberkülin gibi tanısal testlerde bozulma
Kardiyovasküler Sistem	Perikardit, ödem, hipertansiyon, kardiyomiyopati, hızlanmış ateroskleroz, aritmi, kapak hastalığı
Pulmoner Sistem	Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem
Cilt	Kaşıntı, gecikmiş yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, üremik döküntü, ülserasyon, nekroz
Metabolik-Endokrin Sistem	Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, büyüme geriliği, hipogonadizm, impotans, libido azalması, hiperürisemi, malnütrisyon, hiperprolaktinemi
Kemik	Üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz, d vitamin metabolizması bozuklukları, artrit
Diğer	Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi, üremik ağız kokusu, miyopati, yumuşak doku kalsifikasyonu, akkiz renal kistik hastalık, karpal tünel sendromu, noktüri

Kronik böbrek hastalığında morbidite ve mortalite artışının en önemli nedeni, erken ve hızlı atero-arterioloskleroz gelişimine bağlı ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıklardır (13,14).Yapılan araştırmalar sonucu ateroskleroz ve buna bağlı vasküler hastalıkların son dönem böbrek hastalığı (SDBH) aşamasına varılmadan önce KBH'nin çok erken dönemlerinden itibaren ortaya çıktığını göstermektedir (15).

2.1.3 KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ SEYRİ

Kronik böbrek hastalığının ilerleme hızı, altta yatan primer hastalık, kişinin yandaş hastalıkları, uygulanan tedaviler ve diğer pek çok faktörden etkilenebilir. MDRD çalışmasında diyet dahilbirçok faktörün renal hastalık progresyonu üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda artmış idrar protein atılımı, primer tanı olarak polikistik böbrek hastalığı olması, düşük serum transferin düzeyi, siyah ırk ve düşük HDL kolesterol düzeyi bağımsız olarak hızlı GFH kaybı ile ilişkilendirilmiştir.Yine aynı çalışmada bazal GFH düzeyinin GFH azalması hızı ile önemli bir ilişkigöstermediği açıklanmıştır. Aynı çalışmada, primer nedenleri farklı olan kronik böbrek hastalıklı GFH 25-55 ml/dk/1.73 m2 olan olguların %19'unda, 2 yıllık izlem süresince, böbrek fonksiyonun stabil kaldığı hatta iyileştiği gözlenmiştir (16).

Kronik böbrek hastası 920 kadın ve erkeğin 55-79 ay izlendiği bir çalışmada yaş, cisiyet, primer renal hastalık, vücut kitle indeksi ve bazal GFH'nin prediktif prognostik değeri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yüksek yaş, primer tanının diyabetiknefropati-nefroskleroz olması ve düşük vücut kitle indeksi anlamlı artmış mortaliteile ilişkili bulunmuştur (17).Kronik böbrek hastalığının progresyonun 10 yıl süreyleizlendiği Evre 3 KBH'lı hastalardan oluşan bir grupta, 4 yıldan uzun gözlemsüresince, hastaların %27' sinin GFH' sinde her hangi bir düşüş olmadığıbildirilmiştir. Aynı çalışmada yıllık ortalama GFH kaybı yaklaşık 1 ml/dk/1.73m2/yıl bulunurken, MDRD çalışmasında bu rakam 4 ml/dk/1.73m2/yıl olarak açıklanmıştır (18,19).Tüm bu çalışmalar KBH'nın progresyonuyla ilişkili risk faktörlerinin ve progresyon mekanizmalarının anlaşılmasının önemini ve ayrıca hastalık progresyonu ile ilgili risk skorlaması gereksinimini ortaya çıkarmıştır (19,20).

Kronik böbrek hastalığı glomerüler, tübüler ve/veya renal vasküler yapılarda başlayan hasarlanma sonucunda gelişir. Altta yatan nedenden bağımsız olarak patolojik sürecin ilerlemesinin sonucu glomerüloskleroz, tübülointerstisyel fibrozis ve vasküler skleroz gelişir. Primer ya da sekonder olarak mezangiyal hasar veya aktivasyon, glomerüler sklerozu

başlatabilir. İnflamatuar hücrelerle mezangiyal hücrelerin etkileşimi, mezangiyal hücrelerde proliferasyon yanıtını tetikleyen bir takım sinyal mekanizmalarının ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Mezangiyal hipersellülarite sonucunda mezangiyal skleroz gelişmektedir (19,21).

Altta yatan neden diyabet ve hipertansiyon gibi non-inflamatuar bir patoloji olsa bile kronik böbrek hastalığının gelişmesinde ve ilerlemesinde inflamasyonun rolü büyüktür. İnflamatuar süreç glomerulonefrit gibi durumlarda primer hasarlanma nedeniyken çoğu zaman onarım mekanizması olarak başlamaktadır. İnflamatuar proçesin persiste etmesi renal yıkım ve progresyona neden olmaktadır. Transforming growth faktör beta (TGF-β) birçok fizyolojik süreçte kilit rol oynayan bir sitokin olup TGF-β süper ailesinin üyesidir. TGF-β reseptör aktivasyonu kronik böbrek hastalığının tübüler, glomerüler ve/ veya vasküler zedelenme basamaklarında patolojik işleve sahiptir. TGF-β özellikle renin-anjiotensin sistemi olmak üzere birçok hormon ve sitokin sisteminin mediyatörüdür. Proinflamatuar ve pleotropik bir molekül olan anjiotensin-II TGF-β ekspresyonunu uyarmaktadır. TGF-β tümör nekroz faktör alfa (TNFα) , konnektif doku büyüme faktörü (CTGF) ve çeşitli interlökinlerin salınımını arttırarak epitelyal hücrelerin ve fibroblastların miyofibroblasta dönüşümünü uyarır. Sonuç olarak TGF-β fazla salınımı renal fibrozise neden olmaktadır (22).

TGF-β renal fibrozisi arttırmakla birlikte aynı zamanda direk podosit hasarlanmasından sorumludur. Mitojen aktive protein (MAP) kinaz p38 ve klasik efektör kaspaz-3 aktivasyonunu uyararak podositlerin apoptozise uğramasını sağlar. Aşırı TGF-β1 üreten transgenik farelerde podositlerin apoptozise gittiği ve kısa sürede glomerüler sklerotik lezyonların oluştuğu gösterilmiştir. Podosit kaybıyla giden fokal segmental glomerülosklerozlu ve membranöz nefropatili hastalarda podositlerde artmış TGB-β üretimi görülmüştür. Anjiotensin II tarafından oluşturulanoksidatif stres latent TGF-β aktivasyonuna neden olabilir. Kültür podositlerde anjiotensin II tarafından indüklenen apoptozisin mediatörü TGF-β'dır (22).

Bununla birlikte TGF-β podositlerden endojen vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) salınımını uyararak alfa 3 (tip 4) kollajen yapımını arttırır. Bu bilgiler ışığında podositlerin glomerüler bazal membran kompozisyonunu VEGF ve TGF-β1 etkileşimi ile düzenlediği düşünülebilir (22). Bu etkileşimin bozulması sonucunda hasara karşı proliferasyon yeteneği nisbeten kısıtlı olan podositler hasar nedeniyle gerilen glomerüler bazal membranı ve pariyetal epitelyal hücreleriyle temasa geçerler. Bu durum kapsüler

yapışıklıkların ve ardından da segmental glomerüloskleroz alanlarının gelişmesine yol açmaktadır. Böylelikle paraglomerüler alanda gelişen amorf materyal birikimine ikincil yanlış yöne filtrasyon ve sonuçta da atübüler glomerüllerin oluşumu, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis gelişimi gözlenir (19,21).

2.1.4KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ PROGRESYONU

Kronik böbrek hastalığının ilerlemesi ile ilgili hipotez 1982 yılında Brenner ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur. Başlangıçta nefron kaybına cevap olarak geliştirilen kompansatuar hemodinamik mekanizmaların zaman içersinde ilerleyici böbrek hasarına neden olduğunu ileri sürdüler.

Renal hasarın progresyonu ile birlikte aferent arteriolar tonusun eferent arteriolar tonusa göre daha fazla azaldığı gösterilmiştir. Bunun sonucunda artan glomerül içi basınca ikincil olarak her bir nefron tarafından oluşturulan filtrat miktarı artar ve hiperfiltrasyon gelişir. Hiperfiltrasyon gelişiminde birçok mekanizmanın kesişim noktasında anjiotensin II molekülü yer alır. Anjiotensin II hem eferent hem de aferent arteriolde vazokonstrüksiyon yapar, ancak eferent arteriol üzerindeki vazokonstrüktif etkisi daha belirgin olduğu için glomerüler hidrostatik basınç ve bunun sonucunda da ultrafiltrat miktarı atar. Artan glomeruler içi hidrostatik basınç glomerüler membrandaki porların yarıçapının artmasına neden olur. Glomerülermembranın makromoleküllere karşı olan boyut seçici geçirgenliği bozulur veproteinüri gelişir. Ayrıca proteinüri gelişiminde anjiotensin II'nin podositlerin direk kasılmasını uyarabilme yeteneğinin ve sonuçta diyafram yapısının bozulmasının etkili olduğu düşünülmektedir.

Anjiotensin II tübulointersitisyel hücre proliferasyonunu düzenler. Plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) üretimini arttırarak extrasellüler matriks birikimini arttırır. Ayrıca direk makrofaj aktivasyonu ile kronik böbrek hasarını arttıran inflamasyonu tetikler.

Kronik böbrek hastalığının ilerlemesi ile ilgili yapılan birçok çalışma proteinürinin kendisinin ilerleyici nefron hasarına katkıda bulunduğunu desteklemektedir. Ayrıca proteinüri yukarıda bahsedilen glomeruler hiperfiltrasyonun sonucunda geliştiği için bozulmuş glomeruler bariyer bütünlüğünün göstergesidir. Proksimal tübül tarafından yeterli düzeyde emilemeyen ultrafiltrat proteinlerinin, tübüler fokal açıklıklardan intersitisyuma sızması sonucu intersitisyel alanda inflamasyon tetiklenir. İntersitisyel alandaki aşırı protein yükü olay yerine makrofaj göçünü başlatır. Makrofajlardan monosit kemoatraktan protein- 1 (MCP-1), endotelin 1, osteopontin ve hafıza T hücreleri ile monositler için seçici kemoatraktan

sitokinlerin (RANTES) salınımı olur. Proteinürinin neden olduğu intersitisyel hasara kompleman siteminin katkısı vardır. Proksimal tübüler hücrelerde C3 ve C5b-9 birikimi tübüler yapılarda kompleman sisteminin aktivasyonuna neden olur. Kompleman aktivasyonu sonucu proinflamatuar sitokin deşarjı, reaktif oksijen moleküllerinin oluşması ve hücre iskeletinde meydana gelen yapısal değişiklikler nedeniyle tübüler hasarlanma meydana gelmektedir. Podositlerdeki hasarlanmanın protein kaybına neden olduğu bilinmekle birlikte, podositlerdeki aşırı protein yükünün podosit fonksiyon kaybına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (23).

2.1.5KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ İLERLEME HIZINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

KBH'nın ilerleme hızını belirleyen faktörler değiştirilebilen ve değiştirilemeyenler olarak iki alt başlıkta incelenebilir. Yaş, cinsiyet, ırk, genetik faktörler değiştirilemeyen faktörler arasında yer almaktadır. Tip 1 diyabetin başlangıç zamanı renal fonksiyon kaybının hızını etkilemektedir. Hastalık ne kadar erken başlarsa renal komplikasyonlar o kadar artmaktadır. Aksine glomerülonefritler grubunda hastalığın görüldüğü yaş grubu ilerledikçe GFH kaybı daha hızlı olmaktadır. Bireyin aile öyküsünde HT tanısının olması çeşitli böbrek hastalıklarının progresyonunu olumsuz etkilemektedir. Birçok doku grubu antijenlerinin KBH ilerleme hızı üzerine etkili olabileceği bildirilmiştir. Polikistik böbrek hastalığı için PKD1 genotipinin PKD2 genotipine göre ilerleme hızını arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca angiotensin dönüştürücü enzim (ADE) polimorfizminin KBH ilerleme hızı ve antihipertansif tedavi yanıtı üzerine etkileri olduğu bildirilmiştir.

KBH ilerleme hızını etkileyen kontrol edilebilen risk faktörleri arasında sistemik HT, proteinüri, kan glukoz, ürik asit ve lipid düzeyleri, sigara, alkol tüketimi, opiat türevi analjezikler, nonsteroidal antiinflamatuar ajanlar ve kurşun gibi çevresel ajan maruziyetleri sayılabilir. Ayrıca obezitenin önlenmesinin renal fonksiyonlar üzerineolumlu etkileri gösterilmiştir (24,25,26).

2.1.6KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ İLERLEMESİNİN YAVAŞLATILMASI VE ÖNLENMESİ

KBH'nın ilerlemesi, böbrekte meydana gelen yapısal hasarın ilerlemesi anlamına gelmektedir. Günlük hekimlik pratiğinde börekteki yapısal hasarın direk olarak izlenmesi mümkün olmamaktadır. Proteinüri ve GFH renal hasarın ilerlemesinin izleminde

kullanılabilmektedir. MDRD çalışmasının 2 yıllık izlem sonucunda oluşmuş verilerine dayanılarak, kronik böbrek hastalığında yıllık ortalama 4 ml/dak/1.73 m2 GFH azalması beklenmektedir. NKF KDOQI, KBH kılavuzunda, bundan daha hızlı bir yıllık azalma olmasını böbrek yetmezliğinin hızlı ilerlediğinin göstergesi olduğu tanımlanmıştır. Yine bu kılavuzlarda KBH ilerleme hızının yıllık 2 ml/dak/1.73 m2'e indirilmesi hedeflenmiştir.

KBH progresyonu, altta yatan primer hastalığın aktivitesiyle ilişkisi olmayan birçok sekonder faktörden etkilenmektedir. Altta yatan hastalık ne olursa ilerleyici böbrek hasarının göstergesi olarak proteinüri ortaya çıkmaktadır. Pek çok çalışmada KBH' nın ilerlemesinden sorumlu tutulan faktörlere müdahalenin renal hasarın progresyonu üzerine etkileri araştırılmıştır. Diyabetik ve nondiyabetik nefropatilerde, özellikle proteinürisi fazla olan hastalarda, KBH'nın ilerleme hızını en fazla ACEinhibitörleri ve ARB' lerin kullanımı yavaşlatmıştır (27).

Kan basıncı kontrolünün ve proteinürinin engellenmesinin KBH progresyonunu engellemedeki rolü birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. MDRD ve Ramipril Efficacy in Nephropathy (REIN) çalışmalarının verileri, kronik böbrek hastalığında proteinürinin 1 gram/gün azaltılmasının GFH' nin azalma hızını 1-2 ml/dk/yıl azalttığını göstermiştir (16,28).

AASK, MDRD, AIPRD çalışmalarında proteinüri değeri 1gr/gün'ün üzerinde olan hastalarda, KBH'nın ilerlemesinin yavaşlatılması için daha düşük sistolik kan basıncı değerlerinin hedeflenmesi önerilmektedir (27). Ancak KBH progresyonu ile kan basıncı ve proteinüri arasındaki ilişkiyi araştıran bir metaanalizde, sistolik kan basıncının 110 mmHg' nin altına düşürülmesinin hastalık progresyonuna neden olabileceği belirtilmiştir. Diyastolik kan basıncı ile KBH ilerleme hızı arasında bir korelasyon bulunamamıştır (29,30). Eğer proteinüri gelişmişse, etkin tedavi seçenekleriyle başlangıç değerlerinin %60 azaltılmasının hedeflenebileceği önerilmektedir (27). Günümüzde genel kanı KBH' da kan basıncı ve proteinürinin kontrolüne yönelik agresif müdahalelerin gerekliliğidir. Bu kanıya, KBH' da proteinürinin engellenmesinin ve kan basıncı kontrolünün sağlanmasının artmış kardiyovasküler riski olumlu etkilediği ve renal koruma sağladığının birçok çalışma ile gösterilmesi sonucunda varılmıştır (31,32). Tedaviye ADE-inhibitörleri veya ARB'ler ile başlanması önerilmekle birlikte, kılavuzlarda önerilen kan basıncı hedeflerine ulaşmak için çoğunlukla çoklu ilaç tedavilerine ihtiyaç duyulmaktadır (32).

2.2 PERİFERİK ARTER HASTALIĞI

2.2.1 PERİFERİK ARTER HASTALIĞI TANIMI

Periferik Arter hastalığı (PAH); karotis, vertebral, üst ekstremite, mezenter, böbrek ve alt ekstremite damarları dahil tüm vasküler bölgeleri kapsamaktadır. Aort gibi majör vasküler yapılar kapsam dışıdır. Günlük pratikte PAH denilince sıklıkla akla alt ekstremite atardamar hastalığı gelmektedir.

PAH ilerleyici ateroskleroti̇k darlık ya da damar lümeninin tamamen tıkanması sonucu oluşan bir dolaşım bozukluğudur (2). PAH'ın alt tipi olan alt ekstremite atardamar hastalığı (AEAH) prevalansı erişkinlerde %12 olup erkeklerde daha sık gözlemlenmektedir. 70 yaş üstü bireylerin %20'sinde görülmektedir (33).

2.2.2 PERİFERİK ARTER HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ

Alt ekstremite atardamar hastalığı prevalansı birçok epidemiyolojik çalışmada belirlenmiş olup sıklıklar %3 - 10 arasında değişmektedir ve bu oran ileri yaşta belirgin bir şekilde artmaktadır (34-35). İsveç'te 2007 yılında yayınlanmış bir çalışmada, 60-90 yaşları arasında bir popülasyonda AEAH prevalansının %18, aralıklı kladikasyonun ise %7 olduğu saptanmıştır (36). Tüm AEAH olgularının üçte birinde hastalık belirtileri mevcuttur. İsveç çalışmasında 60 yaş üstü kişilerde kritik bacak iskemisi prevalansı %0.4 bulunmuştur (36). Hastalık 50 yaşın altında ender görülür. Almanya merkezli güncel bir çalışmada AEAH prevalansı 45-49 yaş arasında %3 iken 70-75 yaş arasında ise %18.2 kadar yüksek saptanmıştır (37).

Rotterdam çalışmasında 55 yaş üstü kişilerde karotik arter aterosklerozu araştırılmıştır. Katılımcıların %3'ünde sağ internal karotik arter lümeni %16-49 arasında, %1.4'ünde %50 üzerinde daralmıştır (38).

Aterosklerotik renovasküler hastalık (ARVH) ile ilişkili prevalans çalışmaları kısıtlı sayıdadır. Ortalama 77 yaşındaki bir popülasyona yapılmış Cardiovasküler Health Study (CHS)'de böbrek arter çapını ≥%60 daraltan hastalık prevalansı erkeklerde %9.1, kadınlarda ise %5.5 saptanmıştır.

Kronik semptomatik mezenter arteryel hastalık klinik pratikte ender görülmektedir. Ancak vücudun diğer bölgelerinde aterosklerozu olan hastalarda oldukça sık izlenmektedir. Yapılan bir çalışmada AEAH ve renal arteryel hastalığı olanların %27'sinde mezenter arterlerde ≥ % 50 oranında darlık saptanmıştır (39).

Alt ekstremiteye göre üst ekstremitede ateroskleroz çok daha düşük sıklıkta izlenmektedir. Hastaların çoğu semptom vermez. Etkilenen arter sıklıkla subklaviyen arterdir. ABD'de dört

kohort verilerini birleştiren bir çalışmada subklaviyen arter darlığının genel prevalansı %1.9 saptanmıştır. Prevalans 50 yaş altında %1.4 iken, 70 yaş sütünde % 2.7'e yükselmekteydi.

2.2.3 PERİFERİK ARTER HASTALIĞININ RİSK FAKTÖRLERİ

PAH risk faktörleri aterosklerozun tipik risk faktörleridir. Bu faktörler klasik risk faktörlerini; sigara içimi, dislipidemi, diabetes mellitus ve hipertansiyonu içerir.

Birkaç epidemiyolojik AEAH çalışmasında sürekli sigara içiminin kullanılan miktara bağımlı bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (40,41). Sigara içimi KAH'tan ziyade AEAH için daha güçlü bir risk faktörüdür. Çalışmaların çoğu kladikasyosu olan hastaların çoğunun yaşamlarının bir döneminde sigara içmiş olduğunu söylemektedir. Sigaranın bırakılması kladikasyo sıklığında hızlı bir azalmayla beraberdir, sigarayı bıraktıktan 1 yıl sonra artık hiç sigara içmemişlerin düzeyine kadar düşer (42).

Diabetes mellitus AEAH gelişiminde önemli başka bir risk faktörüdür. Ağır hastalık gelişimiyle, özellikle kangren ve ülserasyonla sıklıkla ilişkilidir. Diyabetin süresi ve şiddeti AEAH risk düzeyini etkiler (40,41).

Epidemiyolojik çalışmalar sistemik hipertansiyon ile AEAH arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ancak artmış kan basıncı ile klodikasyo arasında hiçbir ilişki saptanamamıştır. Limburg PAOD çalışmasında hipertansiyon AEAH riskinde 2.4 kat artış ile ilişkilendirilmiştir (43). Rotterdam Çalışmasında düşük ABİ (<0.90) düzeyine sistolik ve diastolik kan basınç artışının eşlik ettiği saptanmıştır (44).

Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda yüksek total kolesterol ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolün (HDL) birbirinden bağımsız olarak AEAH riskinde artışa sebep olduğu saptanmıştır. ABD Doktorların Sağlığı Çalışmasında (US Physicians Health Study) total kolesterol/HDL oranının AEAH ile ilişkili en güçlü lipit parametresi olduğu bulunmuştur (45).

Obezite, alkol kullanımı ve hiperhomosisteineminin AEAH ile bağlantısı çalışmalarda değişkenlik göstermektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda plazma fibrinojen, C-reaktif protein gibi inflamatuar ve hemostatik faktörler AEAH'ın hem yaygınlık derecesiyle hem de görülme sıklığı ile ilişkili bulunmuştur (45).

2.2.4 PERİFERİK ARTER HASTALIĞI KLİNİK BULGULAR

Periferik arter hastalığı olanlarda bacak iskemisine ait semptomlar bulunabilir, ancak çoğu hasta asemptomatiktir. Asemptomatik hastalarda periferal arter hastalığı ABI ölçümü ile taranabilir. ACC/AHA'nın 2005 yılı PAH kılavuzunda 50 yaş üstü hastalarda PAH klinik prezentasyon sıklıkları %20-50 asemptomatik, %40-50 atipik bacak ağrısı, %10-35 klasik kladikasyo, %1-2 kritik bacak iskemisi şeklinde dağılım göstermiştir (46). Semptomların

şiddeti; stenozun şiddetine, kollateral dolaşıma ve düzenli egzersize göre değişir. Ağrının bölgesi ile arteriyel hastalık bölgesi ile ilintilidir. Aortoiliaktaki stenozun ağrısı kalça bölgesinde, femoropopliteal bölgedeki stenozun ağrısı uylukta, yüzeyel femoral arterdeki hastalığa bağlı ağrı baldır 2/3 üst kısımda, popliteal arter darlığına bağlı ağrı baldır 1/3 alt kısmında ortaya çıkmaktadır. Tibial ve peroneal bölgedeki stenoz ise ayak kladikasyonuna neden olabilir. Anamnez ve fizik muayene alt ekstremite PAH tanısı için güvenilir bir gösterge değildir.

Klasik kladikasyo semptomları ile hastaların yaklaşık %90'ına tanı konamamaktadır (47). Bu durum 6417 hastanın alındığı bir çalışmada gösterilmiştir. Çalışmada 70 yaş üstü diyabet öyküsü, 10 paket/yıldan fazla sigara içim öyküsü gibi PAH için risk faktörleri bulunan hastaların %11'inde klasik kladikasyo semptomlarının bulunmasına rağmen %29 hastada ABI değeri 0.9'un altında saptanmıştır (47). Ayrıca fizik muayene de güvenilir değildir. Anormal femoral nabız yüksek spesifite ve pozitif prediktif değeri göstermekte ancak büyük damar hastalığı için düşük sensitiviteye sahiptir (48).

American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)'nın 2005 yılı PAH kılavuzunda ve 2007 TASC II konsensusunda periferik arter hastalığına yaklaşım için riskli grupları tanımlamışlardır (49,50). Buna göre 70 yaş üstü hastalar, 50-69 yaş arası sigara içen ve diyabet öyküsü olan hastalar, 40-49 yaş arası diyabetli ve ek olarak en az bir aterosklerotik risk faktörü olan hastalar, istirahatte veya basmakla kladikasyo tipi bacak ağrısı olanlar, anormal alt ekstremite nabız basıncı, başka bir sistemde ateroskleroz olduğu bilinen hastalar (koroner, karotis, renal arter), Framingham risk skoru %10-20 olan tüm hastalar riskli grubu oluşturmaktadır. Bu hastalarda standart semptomlar gözden geçirilmeli, yürüme kapasitesi, kaldikasyo semptomları, iskemik istirahat ağrısı ve iyileşmeyen yaralar sorgulanmalıdır (49,50). Bu bulgulardan bir veya daha fazlası bulunan hastalar istirahat anındaki ABI ile değerlendirilmelidir.

2.2.5 PERİFERİK ARTER HASTALIĞINDA TANI

Noninvazif yöntemler PAH varlığı ve derecesinin saptanmasında güvenilir ve kullanışlı yöntemlerdir. Bu noninvazif yöntemler ABI, egzersiz treadmill testi, segmental bacak basıncı, segmental volüm plethismografi ve ultrasonografidir (51). Ancak zaman ve maliyet nedeniyle bu gün için ABI dışında rutin bir görüntüleme yöntemi bulunmamaktadır. Ayak bileği brakiyal kan basıncı indeksi görece ucuz ve kolay bir testtir. Klinik olarak arteriyel oklüzif hastalık şüphesi olanlarda bakılır. Her iki ayak bileği ve bir koldan sistolik basınçlar ölçülür. Bu ölçüm ayak bileği/brakiyal kan basıncı indeksi veya oranı olarak

tanımlanır. Ayrıca PAH şiddetini de öngörür. Normal ABI değeri 1,0-1,3 arasındadır(alt ekstremitede yer çekimine bağlı olarak tansiyon daha yüksektir), ABI değeri 1,4'ün üzerinde ise kalsifiye damarlar düşünülmelidir, ABI değeri 0,9'un altı %95 sensitif ve %100 spesifik anjiografi pozitif PAH'nı tanımlar, ayrıca %50'den fazla hastada bir veya daha fazla damarda stenoz ile ilişkilidir.

ABI değeri 0.4 ile 0.9 arası olan hastalar kladikasyoya neden olan arteriyel obstrüksiyon derecesini gösterir. ABI değeri 0.4'ten düşük değerler ilerlemiş iskemiyi gösterir. ABI alt ekstremite fonksiyonlarının diğer klinik ölçümleri, yürüme mesafesi, velositi ve tüm fiziksel aktivite ile koreledir (52). Tüm bunlara ek olarak düşük ABI değeri; koroner kalp hastalığı, inme, iskemik atak, progresif renal yetmezlik ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde artmış risk ile birliktedir (52-56). Yaklaşık 1500 kadında yapılan prospektif bir çalışmada PAH için semptomu bulunmayan 82 hastada (%5.5) ABI değeri 0.9'dan düşük saptanmış; ABI değeri 0.9'dan büyük saptanan hastalara göre 4 yıllık takipte ölüm %3.1 ve koroner kalp hastalığı %3.7 daha fazla saptanmıştır (53). Framingham çalışmasından çıkan bir raporda 251 erkek ve 423 kadında (ortalama yaş: 80) ABI değeri 0.9'dan düşük saptanmış; düşük ABI saptanan hastalarda takipte iskemik atak veya inme riskinde anlamlı olarak artış saptanmıştır (55). ABI değerinin 1.4'ün üstünde çıkması yanlış sonuç olarak kabul edilmektedir. Bu muhtemelen damarların kalsifikasyonuna bağlıdır. Kalsifiye damar normal kompres yapamamakta ve yanlış doppler sinyaline neden olmaktadır. Bu nedenle ABI değeri 1.4'ün üstüne çıkan hastalarda kalsifiye damarlardan şüphelenilmelidir(57).

2.2.6 PERİFERİK ARTER HASTALIĞINDA TEDAVİ

Hastaya sigaranın bırakılması, günlük minimum 30 dakika egzersiz, VKİ'sini normal aralığa çekmek ve akdeniz tipi beslenme konusunda eğitim verilmelidir (58).

Hipertansiyon kontrolü için gerekirse medikal tedavi verilir. Lipit düşürücü tedavide düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyini 100mg/dl altına, hatta eğer mümkünse 70mg/dl altına çekmek önerilir. Yine diyabetin regülasyonu, HBA1C düzeyini 7'nin altına düşürmek gerekir (58,59).

"Antithrombotic Trialists' Collaboration" metaanaliz çalışmasında 42 randomize çalışma birleştirilmiş, aralıklı kladikasyosu olan veya periferik arteryel girişimsel tedavisi uygulanmış 9706 hastanın verileri toplanmıştır. Hastalar izlenmiş, antitrombositer ilaçlar vasküler hastalıklardan ölüm, mortalite ile sonuçlanmayan miyokart infarktüsü ve inme görülme sıklığında %23 oranında anlamlı azalmaya neden olmuştur (60). Düşük doz aspirin (75-150 mg/gün) yüksek günlük dozlar kadar etkili bulunmuş. AEAH'sı olan 6452 hastalık

bir alt grup çalışmasında, iskemik vasküler olaylar açısından aspirin ile klopidogrel karşılaştırılmıştır (61). 1.9 yıllık izlemde vasküler olaylara sekonder ölüm, ölümcül olmayan miyokart infarktüsü veya inme geçirme oranları klopidogrel grubunda %3.7, aspirin grubunda %4.9 saptanmış. Klopidogrel aspirine göre vasküler olaylarda %23.8 anlamlı bir azalma ile birliktelik göstermiş. Bu yararın çalışmaya alınan KAH ve inme hastalarında daha yüksek olduğu görülmüştür. İkili kombine antitrombositer tedavi trombotik olaylarda küçük çaplı bir yarar gösterse de artmış kanama riski nedeni ile AEAH olan hastalarda kombinasyon tedavisi önerilmemektedir (62,63).

2.3 PERİFERİK ARTER HASTALIĞI VE KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

KBH'da koroner arter hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar görece daha iyi incelenmiş olup periferik arter hastalığı (PAH) ve abdominal aort anevrizması (AAA) gibi vasküler olaylar ile ilgili veriler daha az sayıdadır. Periferal arter hastalığı bulunan hastalarda renal disfonksiyonun varlığı uzun dönemde artmış mortaliteyi göstermede prediktiftir (3,64).

NHANES çalışmasında 40 yaşından büyük kreatinin klirensi 60 ml/dak/m2'nin üstünde olan hastalarda ABI değeri 0.9'un altında olan hasta sayısı %4 iken, 60 ml/dak/m2'nin altında olanlarda %24 saptanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada yaş ile periferik arter hastalığı artmaktadır. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) çalışmasından derlenen verilerde rutin muayenede ABI 0.9'dan düşük saptanan veya yıllık muayenede yeni intermittant kladikasyo saptanan hastalar 13 yıl takip edilmiş ve tüm risk faktörleri hesaba katıldığında kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda anlamlı olarak periferik arter hastalığı daha sık gözlenmiştir (65).

Alt ekstremite periferik arter hastalığı kronik böbrek hastalarında anlamlı klinik öneme sahiptir. Kardiyovasküler hastalıkların epidemiyolojisi araştırılırken periferik arter hastalığı daha az sıklıkla araştırılmıştır. Ayrıca PAH etiyolojisi çalışmalarında KBH risk faktörü olarak gösterilmemiştir (66,67). American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)'nın 2005 yılı PAH kılavuzunda KBH risk faktörü olarak belirtilmemiştir (48). Ancak kronik böbrek hastalarında hem intermittant kladikasyo hem de düşük ABI değerleri normal popülasyonundan daha sıktır. Yaş ve cinsiyet gibi diğer risk faktörleri de eklendiğinde risk daha da artmaktadır. PAH ve KBH mortalite üzerinde aditif etki yapıyor görünmektedir (68).

KBH'da artmış PAH nedeniyle K/DOQI kılavuzları tüm diyaliz hastalarına tarama önermektedir. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda artmış mortalite ile ilişkili olduğunda

PAH'na erken tanı konulması ve PAH'na yönelik tarama yapılması önemlidir (69-71). Epidemiyolojik çalışmalarda yaşlılarda ve erkeklerde daha yüksek olmak üzere toplumda intermitan kladikasyo semptomunun %1 ile %5 arasında olduğunu rapor edilmiştir (40). Bu oran KBH popülasyonunda daha yüksektir. ABI'in 0.9'dan düşük olması genel popülasyonda anjografik kanıtı ile periferik arter hastalığı ile ilişkilidir (4). Toplum çalışmalarında ABI 0.9'dan düşük saptanan hasta prevalansı %5 ile %12.4 arasında değişmektedir. Bu oran yaş, sigara içiciliği ve diyabetes mellitus varlığı ile artmaktadır (72,40). KBH'nda bu oran daha da yüksektir.

2.4 KARDİOVASKÜLER RİSK HESAPLAMA

Dünya'da, toplam kardiyovasküler riskin hesaplanmasında kullanılan birçok risk olasılık modelleri geliştirilmiştir. Framingham KAH risk modeli, Framingham inme risk modeli, SCORE(Systematic COronary Risk Evaluation), JBS2(Joint British Societis 2), Sheffield tabloları, Reynoald gibi modeller bulunmaktadır (73).

Framingham Risk Skoru en eski kullanılan risk skorlarından birisi olmasına rağmen, hala yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Framingham risk skoru (FRs) da bireylerde gelecek 10 yıllık toplam aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskinin tahiminini sağlar. Bu risk skoru başta özellikle koroner arter hastalık risk tahmini için geliştirildi, sonraki modellerde bu skor inmeyi ve periferik damar hastalığını da kapsadı (74).

Bu kardiyovasküler riskin hesaplanmasında kullanılan faktörler ise;

1. Yaş
2. Cinsiyet
3. Total kolesterol
4. HDL kolesterol
5. Sistolik kan basıncı
6. Antihipertansif tedavi kulanımı
7. Sigara kullanımı
8. Diyabet varlığı
9. Bilinen geçirilmiş kardiyovasküler hastalık (KAH, periferik damar hastalığı, inme) varlığıdır.

Bu veriler elde edildikten sonra gelecek 10 yıllık kardiyovasküler risk skoru hesaplanarak, hastalar 3 gruba ayırılır:

-Düşük Risk:10 yıllık KVH riski <%10

-Orta Risk:10 yıllık KVH riski %10-20

-Yüksek Risk:10 yıllık KVH riski >%20

Bir hastada diyabet veya geçirilmiş kardiyovasküler hastalık öyküsü olması (KAH, periferik damar hastalığı, inme) FRs'na göre risk hesaplamasına gerek olmaksızın yüksek riskli kabul edilir(74).

Özet olarak, bu risk skoru 30 - 79 yaşları arasındaki popülasyonda gelecek 10 yıllık kardiyovasküler hastalık (KAH, periferik damar hastalığı, inme) risk tahminini sağlayabilir(75).

3. MATERYAL METOD

Çalışmaya 2015 yılı Kasım- Aralık aylarında Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji polikliniğine başvuran evre 3-4 kronik böbrek yetmezlikli 96 hasta dahil edilmiştir. Tüm katılımcılardan aydınlatılmış yazılı onam alındı. Periferik arter hastalığı(PAH) varlığı ankle-brachial index(ABI) metodu iledeğerlendirildi. Hastalar anormal ABI (ABI <0,9) ve normal ABI (ABI 0,9-1,4) olmak üzere iki gruba ayrıldı.Birinci yılınsonunda PAH'nın böbrek yetersizliği üzerine olan etkisi araştırıldı.

Böbrek yetersizliğinde ilerleme bazal eGFR'de ≥25% azalma veya renal replasman tedavisine başlanması olarak kabul edildi. Tüm hastalarda Kardiovasküler hastalık riski Framingham skoruna göre hesaplandı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri;
Evre 1-2 ve 5 kronik böbrek hastaları
Son dönem böbrek yetmezliği olup renal replasman tedavisi alan hastalar
Kronik glomerülonefrit tanısıyla immünsupresif tedavi alan hastalar
Altta yatan malignitesi olan hastalar
Periferik arterial hastalık tanılı hastalardahil edilmedi.

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verilerine ek olarak kilo, boy, vücut kitle indeksi, bel çevresi değerleri hasta takip formuna kaydedildi. Hastaların kronik hastalıkları(Diyabet, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve geçirilmiş serebrovasküler olay), sigara kullanımı sorgulanıp kaydedildi.Poliklinik tartısında oda giysileri ile ölçülerek kilogram biriminde kaydedilen ağırlıklar ve ayakkabısız ölçülen metre birimindeki boy değerleri alındı.Bel çevresi, açlıkta, ayakta ve ekspiryum ortasında, en alt kot sınırıyla spina iliaca anterior superior ortasından, bu bölge çıplak olarak sabit gerilimli mezura ile ölçülerek santimetre biriminde kaydedilen değer alındı. Vücut kitle indeksi(VKİ) vücut ağırlığı (kg) /boy(m)^2 formülü kullanarak hesaplandı.

Kan basıncı indirekt metodla, Erkameter 3000 markalı standart civalı masa üstü sfigmomanometre vasıtasıyla, hasta son 1 saat içinde kafein ve tütün kullanım olmaksızın, 5 dakika oturur halde konuşturulmadan dinlendirildikten sonra sırt, destekli dik şekilde oturur pozisyonda her iki koldan, 2 dk'lık aralarla alınan 3 ölçümün son ikisinin ortalaması alınarak kaydedildi.

Hastaların ilk başvurularındaki açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, GFR (MDRD formülü ile hesaplanmıştır), 24 saatlik idrarda protein, albuminüri, kalsiyum, fosfor, ürik asit, albümin, parathormon, crp, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, Trigliserid, HbA1c değerleri kaydedilmiştir. Ardından 1 yıl aralıklarla bakılan değerler aynı şekilde kaydedilmiştir.

eGFR MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) *FORMÜL:*

*Glomerüler Filtrasyon Hızı = 186 * SerumKreat-1.154 * Yaş-0.203 * Cinsiyet * Irk*

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında, en az 12 saatlik gece açlığı sonrası alınmış venöz kan örneklerinde enzimatik, kalorimetrik ve kemolüminesan immunoassay yöntemlerle Cobas E cihazında çalışılan biyokimyasal ve hormonal tetkik sonuçları alındı.

Hastaların proteinüri düzeyi değerlendirilirken 24 saatlik idrarda mikroalbümin, protein ve kreatinin düzeyleri baz alındı. Siemens Nefelometre BN prospec cihazı ile değerlendirildi.

Kronik böbrek hastalığında progresyon, bazal GFR'de en az %25 kayıp ve/veya son dönem böbrek yetmezliği olarak değerlendirildi.

ABI ÖLÇÜMÜ

ABI Toshiba Aplio 500 marka 4-9 mhz Doppler cihazı ile yapıldı. Tüm hastalarda dört ekstremiteden ölçüm yapıldı. Ancak diyaliz hazırlığı için arteriyovenöz fistül açılan hastalarda fistül açılan koldan ölçüm yapılamadı. Ölçüm yapılmadan önce hastalar 10 dakika süreyle dinlendirildi. Manşon duyulabilen sistolik basınç değerinin 20 mm Hg üzerine kadar hızlıca şişirildi, 2 mm/sn hızla azaltılarak yavaşça söndürüldü, devamlı sistolik basınç duyulabilen ilk basınç değeri o ekstremiteye ait sistolik basınç olarak kayıt edildi. Her iki ayak bileği basıncından yüksek olan brakiyal basınca bölündü ve bu değer hastanın ABI değeri olarak kabul edildi. 0,9 ve 1,3 arasındaki ABI değerleri normal olarak kabul edildi, 0,9 un altında olan değerler ise perifer arter hastalığı olarak tanımlandı.

FRAMİNGHAM RİSK SKORU

Tüm veriler kullanılarak koroner arter hastalığı riskini belirlemek üzere kullanılan risk skorlama sistemlerinden olan Framingham risk skoru ile çalışmaya katılanların 10 yıl içinde kardiyovasküler olay geçirme riskleri belirlendi.

Her hastanın yaş, cinsiyet, total kolesterol değeri, HDL değeri, sistolik kan basıncı değeri, antihipertansif ilaç kullanımı olup olmadığı, sigara kullanımı olup olmadığı, diyabetik olup olmaması, geçirilmiş kardiyovasküler olay olup olmaması öğrenildi ve bu parametreler

kullanılarak www.mdcalc.com internet sitelerinden Framingham kardiyovasküler risk skoru hesaplandı.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minumum, maksimum olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağladığında Student t Test, sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Kategorik değişkenin gruplar arasındaki oranı Ki Kare Analizi ile test edildi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 96 hastanın genel özellikleri tablo 4 de özetlenmiştir. Hastaların yaş ortalaması 63,3±12,1yıl olup, 61'i (%63,5) erkek ve 35'i (%36,5) kadındı. Ek hastalık olarak; 42'si (%43,8) diyabetik, 84'ü (%87,5) hipertansif, 29'unun (%30,2) iskemik kalp hastalığı öyküsü mevcuttu. İskemik kalp hastalığı olanların 13'ünde konjestif kalp yetmezliği vardı. 7 hastanın (%7,3) geçirilmiş serebrovasküler olay anamnezi mevcuttu (Tablo 4).Ortalama GFR değerleri 38,8±12,0 ml/dk/1,73m² 'ydi (Tablo 5).

Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen hastaların genel özellikleri

		Ort.±SD	Min-Maks
Yaş		63,3±12,1	23-87
Boy		163,3±9,6	140-186
Kilo		78,3±13,7	54-125
BMI		29,5±5,5	20,1-48,8
Bel Çevresi		101,2±10,3	81-130
Framingham Risk Skoru		11,1±7,1	0,9-26,6
		n	%
Cinsiyet	**Erkek**	61	63,5
	Kadın	35	36,5
Ek Hastalık	**DM**	42	43,8
	HT	84	87,5
	SİGARA	4	4,2
	İKH	29	30,2
	KKY	13	13,5
	SVO	7	7,3

Tablo 5. Çalışmaya dahil edilen hastaların başlangıç laboratuvar parametreleri

	Ort.±SD	Ortanca	Min	Maks
Kreatinin	1,85±0,64	1,65	1,1	4,15
GFR	38,71±11,79	39	15	66
Proteinüri	594,98±858,87	239	6,3	5033
AKŞ	109,46±40,93	94	67	269
Ürat	6,67±1,36	6,6	3,7	10,3
Albümin	4,16±0,30	4,2	2,9	4,7
Ca	9,21±0,49	9,2	7,4	10,4
P	3,44±0,66	3,4	2,2	5,9
PTH	96,82±69,71	73	24	476
Kolesterol	193,92±49,88	186	104	397
LDL	117,45±44,11	118	12	284
HDL	44,8±11,8	43	19	76
TG	152,86±72,46	133,5	42	403
CRP	10,28±14,41	4	0	91

Tüm hastaların ortalama ABI değerleri 0,98±0,19 saptandı. 24 hastada(%25)ABI<0.9(ABI 0,98±0,19),10 hastada ABI≥1.3 (ABI 1,37±0,1) ve 62 hastada ABI0.9-1.2 (ABI 1,01 ±0,09)olarak saptandı. Hastaların ABI düzeyi ile genel özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı(p>0.05) (Tablo 7). ABI düzeyi laboratuvar parametrelerinden albümin düzeyi ile pozitif yönde (r:0.252, p:0,013) ve CRP düzeyi ile negatif yönde (r:-0.234, p:0,022) istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptandı (Tablo 8).

Tablo 6. Çalışmaya katılan hastalarda PAH varlığı

		n	%
Periferik Arter Hastalığı	ABI 0,9 ve üstü	72	75,0
	ABI 0,9'un altı	24	25,0

Tablo 7. Çalışmaya katılan hastaların ABI değerleri ve genel özellikleri arasındaki ilişki

		Ankle Brachial İndex	
		rho	p
Yaş		-0,186	0,070
Boy		-0,046	0,654
Kilo		0,137	0,182
BMI		0,194	0,058
Bel çevresi		0,121	0,242
Vücut Yüzey Alanı		0,104	0,312
		Ort.±SD	p
Cinsiyet	Erkek	0,97±0,21	0,316
	Kadın	1,02±0,18	
Komorbit hastalıklar			
DM	Yok	0,99±0,21	0,699
	Var	0,98±0,19	
HT	Yok	0,97±0,27	0,441
	Var	0,99±0,19	
Sigara	Yok	0,98±0,20	0,357
	Var	1,05±0,10	
İKH	Yok	1,01±0,18	0,108
	Var	0,94±0,23	
KKY	Yok	1,00±0,19	0,255
	Var	0,93±0,23	
SVO	Yok	0,98±0,19	0,386
	Var	1,09±0,31	

Tablo 8. Çalışmaya katılan hastaların ABI değerleri ve laboratuvar değerleri arasındaki ilişki

	Ankle Brachial İndex	
	Rho	**p**
Kreatinin		
GFR	-0,059	0,571
Proteinüri	0,008	0,942
AKŞ	-0,140	0,174
ÜRAT	0,067	0,514
Albümin	0,252	0,013
Ca	-0,003	0,980
P	0,136	0,185
CaXP	0,141	0,174
PTH	0,130	0,211
Kolesterol	-0,058	0,578
LDL	-0,081	0,431
TG	0,109	0,288
CRP	-0,234	0,022

PAH olan ve olmayan hastaların genel özelliklerinin karşılaştırıldığında; ABI <0,9 olan hastalarda Framingham Risk Skorlamasıortalamaları ve geçirilmiş iskemik kalp hastalığı öyküsü ABI≥0,9 olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,004, p=0,049) (Tablo 9).

PAH olanhastaların ortalama GFR düzeyleri daha düşük, proteinüri değerleri daha yüksek olmasına rağmen aralarında anlamlı fark saptanmadı (GFR: 38,06±11,65 ml/dk 40,67±12,23ml/dk, proteinüri: 777,68±1272,89 mg/gün, 533,23±665,50mg/gün) (p=0,390, p=0,777). PAH olanhastaların serum fosfor düzeyi ve kalsiyum fosfor çarpımı PAH olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek saptandı(p = 0.022, p=0.042) (Tablo 10).Diğer parametreler yönünden aralarında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

Tablo 9. PAH olan ve olmayan hastaların genel özelliklerinin karşılaştırılması

		ABI				
		Grup 1 (ABI<0,9) N=24		Grup 2 (ABI≥0,9) N=72		
		Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
Yaş		66,5±11,8	69,0	62,2±12,1	64,5	0,075
Boy		165,3±8,6	167,5	162,6±9,8	164,5	0,223
Kilo		75,8±11,3	78,5	79,2±14,4	77	0,294
BMI		27,7±3,3	27,5	30,1±6,0	29,5	0,078
Bel Çevresi		99,3±8,0	100	101,8±11,0	102	0,289
Framingham		15,0±6,2	16,9	10,0±7,1	8,15	0,004
		n	%	n	%	p
Cinsiyet	**Erkek**	18	75,0	43	59,7	0,178
	Kadın	6	25,0	29	40,3	
Sigara		0	0,0	4	5,6	0,569
Ek Hastalık	**DM**	11	45,8	31	43,1	0,812
	HT	19	79,2	65	90,3	0,168
	İKH	11	45,8	18	25,0	0,049
	KKY	6	25,0	7	9,7	0,083
	SVO	2	8,3	5	6,9	1,000

Tablo 10. PAH olan ve olmayan hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	ABI<0,9	ABI≥0,9	
	Ort.±SD	Ort.±SD	P
Kreatinin	1,87±0,63	1,80±0,68	0,526
GFR	38,06±11,65	40,67±12,23	0,390
Proteinüri	777,68±1272,89	533,23±665,50	0,777
AKŞ	108,79±36,14	109,68±42,65	0,582
Ürat	6,60±1,27	6,69±1,40	0,729
Albümin	4,05±0,41	4,20±0,25	0,123
Ca	9,23±0,50	9,14±0,45	0,412
P	3,53±0,67	3,18±0,57	0,022
CaXP	32,45±5,66	29,13±6,05	0,042
PTH	99,82±76,90	87,96±41,89	0,939
Kolesterol	202,04±66,77	191,21±43,08	0,360
LDL	125,71±60,20	114,69±37,39	0,292
HDL	46,1±13,5	44,4±11,3	0,212
TG	130,50±43,75	160,32±78,61	0,218
CRP	15,17±22,29	8,65±10,31	0,082

Takip

Bir yıllık izlem sonunda hastaların 6 (%6,25)'ında GFR %25'den fazla azalma, 4 (%4,1)'ünde son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme gözlendi. Takipteki 44 (%45,8) hastanın ise GFR'lerinde artış saptandı. Toplam 2 (%2,08) hastada kardiyovasküler hastalığa bağlıölümmeydana geldi. Tüm hastaların bazal ve 1. yılsonu değerlerini karşılaştırıldığında; proteinüri düzeyinde (p=0,004) ve albümin düzeylerinde anlamlı artış saptandı(p=0,002). Diğer parametreler yönünden aralarında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 11).

Tablo 11. Çalışmaya dahil edilen hastaların bazal ve 1. yıl laboratuvar parametreleri

	Ort.±SD	Min-Maks	p
Kreatinin	1,85±0,64	1,10-4,15	0,114
Kreatinin 1.yıl	1,99±1,02	0,99-6,44	
GFR	38,8±12,0	15-68	0,533
GFR 1.yıl	38,7±15,4	7-79	
ΔGFR	-0,07±7,91	-15-24	
Proteinüri	591,7±854,9	6,3-5033	0,004
Proteinüri 1.Yıl	880,9±1422,8	44-7048	
ΔProteinüri	289,2±1082,7	-2707-5566	
AKŞ	109,4±41,0	67-269	
Ürat	6,7±1,4	3,7-10,3	0,220
Ürat 1.yıl	6,5±1,3	3,4-9,8	
ALB	4,16±0,30	2,9-4,7	0,002
ALB 1.yıl	4,25±0,36	3-5	
Ca	9,2±0,5	7,4-10,4	0,059
Ca 1.yıl	9,3±0,5	7-10,3	
P	3,4±0,7	2,2-5,9	0,951
P 1.yıl	3,4±0,6	2,3-5,2	
PTH	96,5±69,4	24-476	0,066
PTH 1.yıl	107,2±82,2	20-501	
Kolesterol	193,9±49,9	104-397	0,248
Kolesterol 1. yıl	187,6±47,8	99-314	
LDL	117,4±44,1	12-284	0,930
LDL 1.yıl	114,9±38,3	35-216	
HDL	44,8±11,8	19-76	0,579
HDL 1. yıl	43,5±17	29-100	
TG	152,9±72,5	42-403	0,218
TG 1. Yıl	145,8±83,0	41-572	
CRP	10,28±14,41	0-91	0,759
CRP 1. yıl	9,4±7,3	1,9-42	

PAH ve Renal sonlanım

Çalışmamızda böbrek yetersizliğinde ilerleme-bazal eGFR'de ≥25% azalma veya renal replasman tedavisine başlanması- PAH olanlarda 4 (%16) ve PAH olmayanlarda 6 (%8) hasta olmak üzere10(%10,4) hastadasaptandı (Tablo 12).Böbrek yetersizliğinde ilerlemegösteren ve göstermeyen hastaların genel özellikleriaçısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 13).

Böbrek yetersizliğinde ilerlemeolan(n=10) ve olmayan (n=84) hastalar bazal ve 1. yıl sonulaboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldı.Böbrek yetersizliğinde ilerlemeolan hastalarda 1. yıl kreatinin ortalama değeri3,33±1,4olup,böbrek yetersizliğinde ilerleme olmayanhastaların 1. yıl kreatinin ortalama değeri 1,79±0,69 saptanmış olup beklendiği gibi kreatin artışı saptandı ve istatistiksel olarak da anlamlıydı(p=<0,001). ΔGFR açısından karşılaştırıldığında böbrek yetersizliğinde ilerleme olan hastalarda median değer 1(8), böbrek yetersizliğinde ilerleme olmayan hastalarda median değer-11,5(5) saptanmış olup böbrek yetersizliğinde ilerleme olan hastalarda anlamlı olarak düşük saptandı(p <0,001).

Böbrek yetersizliğinde ilerlemeolan ve olmayanhastaların ABI değerleri arasında fark saptanmamış olmasına rağmen ilerleme saptanan hastaların 6 tanesinde PAH saptanmamış olup bu gruptaki hastaların ABI değerleri 1.16±0.14 oysa PAH olan 4 hastanın ABI değerleri 0,8 olarak saptanmıştır (Tablo 14).

Tablo 12. Periferik arter hastalığı varlığı ve Böbrek yetersizliğinde ilerlemeyegöre hastaların dağılımı

		Ort.±SD	Min-Maks
ABI		0,50±1,60	0,5-1,6
		n	%
PAH	**Yok**	72	75,0
	Var	24	25,0
Son durum	**Stabil**	84	87,5
	Son dönem böbrek yetmezliği/hemodiyaliz/GFR de >%25 azalma	10	10,4

Tablo 13.Böbrek yetersizliğinde ilerleme gösteren ve göstermeyen hastaların genel özellikleri karşılaştırılması

		Son Durum				
		Stabil (n=84)		Son dönem böbrek yetmezliği /hemodiyaliz /GFR' de >%25 azalma (n=10)		
		Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
Yaş		63,8±11,5	66	57,5±15,75	62	0,12
Boy		163,4±9,5	165	161,8±11,1	166,5	0,62
Kilo		78,3±13,5	77	79,3±16,7	80	0,83
BMI		29,5±5,4	29,2	30,43± 6,81	27,7	0,61
Bel Çevresi		101,4±10,1	101,5	101,4±12,4	98	0,99
Framingham		11,2±7,2	12	11,0±7,1	9,7	0,976
		n	%	n	%	
Cinsiyet	**Erkek**	53	63,1	7	70	1,000
	Kadın	31	36,9	3	30	
Sigara		4	4,8	0	0,0	1,000
Ek Hastalık	**DM**	38	45,2	4	33,3	0,437
	HT	74	88,1	8	83,3	0,61
	İKH	24	28,6	4	41,7	0,48
	KKY	9	10,7	3	33,3	0,11
	SVO	7	8,3	0	0,0	1,000

Tablo 14.Böbrek yetersizliğinde ilerleme gösteren ve göstermeyen hastaların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Son Durum				
	Stabil (n=84)		Son dönem böbrek yetmezliği /hemodiyaliz /GFR' de >%25 azalma (n=10)		
	Ort.±SD	Median(IQR)	Ort.±SD	Median(IQR)	p
Kreatinin	1,78±0,59	1,63	2,28±0,86	2,25	0,018
Kreatinin 1.yıl	1,79±0,69	1,57	3,33±1,4	3,16	<0,001
GFR	39,8±12,0	40	32,7±9,33	32,5	0,075
GFR 1.yıl	40,9±14,4	40,5	21,7±8,32	22,5	0,001
ΔGFR		1(8)		-11,5(5)	<0,001
Proteinüri	513,5±653,4	227(515,5)	1139,0±1648,7	332(1611)	0,23
Proteinüri 1.Yıl	842,0±1403,6	306,5(612,5)	1152,8±1588,9	512(1983)	0,31
ΔProteinüri		43(221,5)		15(372)	0,91
AKŞ	107,3±36,5	94(31)	124,3±64,7	99(110)	0,638
Ürat	6,7±1,3	6,65	6,3±1,6	6,2	0,37
Ürat 1.yıl	6,5±1,3	6,45	6,55±1,17	6,75	0,86
ALB	4,2±0,3	4,2	4,09±0,3	4,25	0,460
ALB 1.yıl	4,3±0,3	4,3	4,08±0,5	4,1	0,08
Ca	9,2±0,5	9,2	8,96±0,66	8,9	0,09
Ca 1.yıl	9,3±0,5	9,4	9,16±0,55	9,05	0,28
P	3,4±0,7	3,35	3,51±0,31	3,5	0,7
P 1.yıl	3,4±0,6	3,3	3,59±0,75	3,55	0,42
PTH	92,5±68,9	69,5(57)	124,8±68,9	105(73)	0,26
PTH 1.yıl	107,4±86,2	84(76)	105,5±48,2	90(87)	0,6
Kolesterol	194,8±51,8	186	179,4±30,8	189,5	0,36
Kolesterol 1. yıl	186,8±48,2	181,5	199,5±48,11	186,5	0,43
HDL	45,5±12,2	44,1	39,6±10,17	37,7	0,14
HDL 1. yıl	43,9±16	43	46,5±17,48	42	0,63
LDL	117,9±46,4	111,5	110,7±22,85	119,5	0,56
LDL 1.yıl	114,7±38,3	109,5	122,6±41,2	115,5	0,54
TG	151,0±68,3	135,5	145±73	131,5	0,79
TG 1. yıl	141,2±66,4	135(66)	152,7±157,9	124(106)	0,885
CRP	8,7±7,8	4	7,02±3,21	4,5	0,55
CRP 1. yıl	9,2±8,5	3,5(4)	7,5±6,1	4(6)	0,65
ABI	0,98±0,20	1	1,00±0,22	1	0,58

6. TARTIŞMA

İlerleyici ateroskleroz varlığı kronik böbrek hastalarının bir karakteristiğidir ve çeşitli humoral ve doku mekanizmaların aktivasyonu ile ilişkilidir. Geleneksel (Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, metabolik sendrom vb.) risk faktörlerinin yanısıra geleneksel olmayan ek risk faktörleri de böbreği direk olarak veya renal arterde non-obstrüktif lezyona neden olarak intrarenal aterogenezi uyarması sonucu böbrek hasarına neden olabilir (76,77).

Kronik böbrek hastaları periferik arter hastalığı için artmış risk altındadırlar. Periferik arter hastalığı, böbrek hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından en güçlü risk belirteçlerinden biri olan ve erken tanı koymakta güçlük yaşanılan bir hastalıktır. Yüksek prevalansı, her iki hastalıkla ilişkili önemli mortalite, morbidite ve yaşam kalitesi azalmasıyla birlikte, KBH / SBDY hastalarında PAH'nin erken tanısının ve agresif yönetiminin her iki hastalığın progresyonunun önlenmesi açısından önemi bilinmektedir (78). Periferik arter hastalığı tanısını koymakta kullanılan Ankle-brachial index(ABI) sistemik aterosklerozu ve kardiyovasküler hastalığın sonucunu değerlendirmek için iyi bir araçtır (79).

ABI kullanılarak yapılan çalışmalarda PAH prevelansları arasında farklar saptanmıştır. İspanyada Mostaza ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 955 hipertansif hasta incelenmiş olup GFR<60 ml/dk/1.73 m2 olan hastalar arasında ABI <0.9 olan 85(%37.4) hasta saptanmış, bu çalışmada GFR>60 ml/dk/1.73 m2 olan hastalar arasında ABI <0.9 olan hasta sayısı 177(%24.3) saptanmış (80). Çin' de Luyo Y. ve ark. tarafından yapılan 3610 kişilik geniş çapta bir kohort çalışmasında kronik böbrek hastalığı olan 685 hastanın %41,9 unda PAH saptanmış, bu oran KBH olmayan hastalarda ise %22,3 olarak saptanmış. Aynı çalışmada evre 3-4 KBH mevcut 607 hastanın %41'inde PAH saptanmış (81). Yamasaki ve ark. nın Japonya'da yaptığı 583 hastayı kapsayan çalışmada ise GFR<60 ml/dk/1.73 m2 olan 192 hasta arasında ABI <0.9 olan 33(%17,2) hasta saptanmış, bu çalışmada GFR>60 ml/dk/1.73 m2 olan 391 hasta arasında ABI <0.9 olan hasta sayısı 27(%7) saptanmış (82).

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise evre 3-4 KBH olanlarda PAH oranı %25 saptanmıştır. Bu serilerdeki prevalans farklılıklarının nedeni ateroskleroz ile ilişkili klasik risk faktörlerine sahip hastaların daha fazla oranda olması olabilir. Bu faktörlerin başında erkek cinsiyet, diyabet ve hipertansiyon gelmektedir. Bizim çalışmamızda PAH olan hastalarımızın %75'i erkek, %45,8'i diyabetik ve %79,2'sinin hipertansiyon hastalığı mevcuttu. Diğer yandan Luyo ve ark. çalışmasında hastaların %52.3 erkek, %50,9'u diyabetik ve %87 si hipertansif iken Mostaza ve ark. çalışmasında hastaların %41'i erkek, %63'ü diyabetik, %91'i hipertansifti. Aradaki prevelans farkları sözünü ettiğimiz klasik risk faktörleri arasındaki

belirgin farklılıklardan kaynaklandığını düşündürmekte. Hiperlipidemi, sigara içimi gibi diğer risk faktörlerinin kronik böbrek yetmezliğinde sıklıkları artmış olduğu gösterilmemiştir(83), çalışmamızda da periferal arter hastalığı prevalansıyla ilişkili bulunmamışlardır.

Böbrek sağlam bir dolaşım sistemine bağımlı olan yüksek oranda vasküler bir organ olduğu için, sistemik aterosklerotik hastalığın, azalan böbrek fonksiyonlarıyla nedensel olarak ilişkili olabileceği düşünülmektedir(56). ABI, PAH tanısal indeksi olarak kullanılmakla birlikte (48) ayrıca, normal toplumlarda inme, miyokard enfarktüsü, böbrek yetmezliğinin ilerlemesi ve kardiyovasküler ölüm riskini değerlendirmek için iyi bir prognostik araç olduğu gösterilmiştir (84,85). Benzer şekilde, ABI'nin, KBY'li hastalarda renal replasman tedavisi alıp almadığına bakılmaksızın kardiyovasküler mortaliteyi öngörmede iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir (86,70). Bununla birlikte, KBY'li hastalarda renal fonksiyonda bir düşüşü tahmin etme gücü konusunda sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

O'Hare ve arkadaşlarının normal popülasyonda yaptığı çalışmada 3 yıl boyunca izlenen hastalarda düşük ABI düzeyi ile kreatinin artışı arasındaki ilişki araştırılmış. Kreatininde %50 den fazla veya en az 0.4 mg/dl artış anlamlı kabul edilmiş. Genel olarak, serum kreatinin düzeyi katılımcıların % 0.56'sında artmış(n = 76). 1 veya daha yüksek bir ABI'si (n = 58) olanların % 0.48'i, 0.9 ile 0.99 arasında (n = 10) ABI'si olanların% 0.9'u ve ABI değeri 0.9'dan düşük olanların % 2.16'sında (n = 8) kreatin düzeylerinde anlamlı artış saptanmış. İki değişkenli ve çok değişkenli analizlerde, 0.9'dan düşük bir ABI izlem sırasında serum kreatinin düzeyinde bir artış ile ilişkili olduğu saptanmış. (OR 2,5 (%95 Cl 1.06-5,7), <p=0,001).(56) Foster ve ark. tarafından yapılan çalışmada ortalama 9,5 yıl boyunca izlenen hastalarda yaş, cinsiyet ve bazal eGFR'ye göre eşitlendikten sonra bile, düşük ABI'lı katılımcılar, normal bir ABI'lılara kıyasla hızlı eGFR düşüş oranlarına yaklaşık 6 kat daha yüksekti (OR, 5.73;% 95 güven aralığı [CI], 2.77-11.85; p <0.001), çok değişkenli analizlerden sonra da bu durum devam etti (OR, 3.60; p = 0.001). Yaş, cinsiyet ve bazal eGFR'ye göre eşitlendikten sonra, düşük ABI'lı katılımcılar, normal başlangıç ABI'si olanlara kıyasla evre 3 CKD gelişme olasılıklarının 2.51 katı daha yüksekti (% 95 CI, 1.16-5.44; p = 0.02); bu ilişki çok değişkenli analiz sonrasında hafiflediği görüldü (OR, 1.68;% 95 GA, 0.75-3.76; p = 0.2)(87).

Düşük ABI düzeyi ve böbrek yetersizliğinin ilerlemesi arasındaki ilişkinin araştırıldığı atrial fibrilasyonlu(AF) hastalarda yapılan çalışmada 897 AF'lı hasta 2 sene izlenmiş ve yapılan multilojistik regresyon analizinde düşük ABI düzeyine(ABI <0.9) sahip hastalarda eGFR de anlamlı düzeyde azalma olduğu saptanmış (OR 1.516 (%95 Cl 1.075-2.139),

p=0,018). ABI <0.90 olan AF'li hastalar böbrek fonksiyonlarında bozulma normal ABI'ye göre anlamlı olarak daha fazla saptanmış. (-3.2 (-8.3 ila -0.5) -1.9 (-6.8 ila -0.4) mL / dak / 1.73 m2, p = 0.020) (88). Hollanda' da yapılan PAH mevcut hastalarda SDBY gidişte statin ve ACEİ azaltıcı rolünü inceleyen çalışmada 1. Yılın sonunda hastaların %11'inde 2. Yılın sonunda %23'ünde eGFR' de %25 ten fazla düşüş saptanmış. 1. Yılın sonunda %4 hasta ise SDBY 'e ulaşmış. Feringa ve ark. aynı zamanda ABI düzeyindeki her 0.1 azalmanın PAH mevcut hastalarda SDBY gelişme riskinde 1.43 kat artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (89). KBY'li hastalarda PAH olmasının böbrek yetersizliğinin ilerlemesine olan etkisini incelediğimiz çalışmamızda genel özellikler ve laboratuvar sonuçları ile değerlendirildiğinde progresyon üzerine istatistiksel anlamlı etki eden faktör saptanmamıştır. Evre 3-4 KBY'li PAH olan hastalarımızda 1 sene sonunda primer sonlanıma ulaşan hastaların olduğu ve GFR değişimleri olduğu görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastalarımızın %10.4'ünde (n=10) böbrek yetersizliğinde ilerleme saptandı. Böbrek yetersizliğinde ilerleme olan hastaların oranı PAH olanlarda %16,6 saptanırken, PAH olmayan hastalarda bu oran % 8,3 saptandı. Bu oran normal popülasyonda kreatinin üzerinden progresyonun takip edildiği O'Hare ve ark.' nın çalışmasında %2,6 saptanmışken(56), normal renal fonksiyonu ve KBY'li olan hastaların olduğu PAH tanılı hastalarda Feringa ve ark. çalışmasında %15 olarak saptanmış olup(89) çalışmamızın sonucu ile benzerlik göstermekteydi.

Hastalarımızın bazal ve 1. yıl laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında 1. Yılın sonunda proteinüride anlamlı artış saptandı (p=0,004). Bu artış PAH olan ve olmayan hastalarda karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı(p=0,997) ve böbrek yetersizliğinde ilerleme olan ile olmayan hastalarda yine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p=0,91). Foster ve ark. yaptığı çalışmada çalışmamızdan farklı olarak spot idrar albümin/kreatinin oranı üzerinden bakılan mikroalbüminüri düzeyleri yaş, cinsiyet ve günlük dönüşümlü üriner albümin/kreatin oranına göre ayarladıktan sonra, düşük ABI'ye sahip olan hastaların mikroalbüminüri gelişme oranları 2.81 kat daha fazla (% 95 CI, 1.07-7.37; p = 0.04) saptandı (87). PAH olan hastalarda proteinüri varlığı daha önceki çalışmalardan bilinmektedir(90). Hastalarımızın 1 yıl sonraki değerlerinde anlamlı proteinüri artışı olmasına rağmen PAH olan hastalarda veya böbrek yetersizliğinde ilerleme gösteren hastalarda istatistiksel anlamlı fark çıkmaması diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında çalışmanın daha büyük popülasyonda yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

PAH ve KVH arasındaki ilişki sistemik aterosklerozun vasküler sonuçları olduğunu düşündürmektedir. Çeşitli çalışmalar, anormal bir ABI'nin KVH olayları, koroner ölüm ve tüm nedenlere bağlı mortalite riski ile bağımsız bir birlikteliği olduğunu göstermiştir(84,91-97). Düşük ABI, her FRS risk kategorisinde 10 yıllık KVH gelişme riskini ve kardiyovasküler mortalite olay oranını iki kat arttırmıştır (98). Almanya'da yapılan çalışmada, asemptomatik PAH ve semptomatik PAH olan hastaların, PAH olmayan hastalarla karşılaştırıldığında tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler olay yaşama riskinin artmış olduğu görülmüş (tehlike oranları 1.81 [% 95 CI 1.53-2.14] ve 2.66 [% 95 CI 2.25-3.15] (95). Mısır da diyabet tanılı hastalarda yapılan çalışmada, asemptomatik PAH olan diyabetik hastaların PAH tanısı olmayan kontrol diyabet hastalarından daha yüksek FRS skorlarına sahip oldukları sonucuna varılmış (99). Çalışmamızda tüm hastaların ortalama FRS 11,1±7,1idi.10 yıllık kardiyovasküler hastalık (KAH, periferik damar hastalığı, inme) risk tahmini orta derece artmış olup, PAH olan grupta FRS anlamlı olarak daha yüksek bulundu(p=0,004).

7. SONUÇ

Diyabet veya hipertansiyon gibi böbrek hastalığının altta yatan nedenine bakılmaksızın, ABI'nin KBY'li hastalardaki böbrek fonksiyonundaki düşüş için bağımsız bir prognostik faktör olduğu daha önceki çalışmalarda tespit edilmiştir. Bu nedenle, bu bulgu, sistemik aterosklerozun renal disfonksiyonda ortak patojenik bir yolakta olduğunu düşündürmektedir (100). Ne yazık ki, düşük ABI ile böbrek fonksiyonundaki hızlı düşüş arasındaki ilişkinin, mikrosirkulasyondaki ve / veya makrosikülasyondaki aterosklerotik yükün bir yansıması olup olmadığı bilinmemektedir ancak bu konu daha fazla araştırmayı hak etmektedir. Bununla birlikte, veriler farklı klinik ortamlarda renal fonksiyon düşüşünü öngören olarak gösterilen nabız dalga hızı gibi ateroskleroz hastalığını araştıran diğer yöntemlerle uyumlu bulunmuştur (101).

ABI değeri çeşitli hasta populasyonlarında artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskiyle ilişkilidir(53,70).Çalışmalar, düşük ABİ'ye sahip olan KBY'li hastaların böbrek fonksiyonlarında hızlı düşüşe ve kardiyovasküler olayların görülme sıklığına sahip olduğunu göstermektedir (56). Çalışmamızda da PAH mevcut düşük ABI olan hastalarda 10 yıllık kardiovasküler mortaliteyi belirleyen Framingham Risk Skoru da literatür ile benzer şekilde yüksek bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda da kronik böbrek yetmezlikli hastalarda perifer arter hastalığı sıklığının artmış olduğu ve PAH olanlarda GFR' de azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmamasının nedeni 1 yıllık takip süresinin yeterli olmamasına bağlandı. 1 yıldan uzun süren takiplerin GFR azalmayı daha belirgin gösterebileceği düşünüldü. ABI ve serum kreatinin düzeyinde görülen güçlü birliktelik, zamanla böbrek fonksiyonlarının bozulması açısından en büyük risk altındaki hastaların belirlenmesinde bir araç olarak ABI ölçümünün kullanılmasının olası önemini belirtmek gerekir (56,102).

8. KAYNAKLAR

1. Arıkan H, Tuğlular S. The growing global burden of end stage ranal disease (ESRD). Marmara Medical Journal 2005;18(3):143-50.
2. Creager MA, White CJ, Hiatt WR, Criqui MH, Josephs SC, Alberts MJ, et al. Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: executive summary. Circulation 2008 Dec 16;118(25):2811-25
3. Pasqualini L, Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Siepi D, Innocente S et al. Renal Dysfunction Predicts Long term mortality in patients with lower extremity arterial disease J Intern Med. 2007 Dec;262(6):668-77.
4. Carter SA Indirect Sistolic Pressure and Pulse Waves in Arterial Occlusive Diseases of The Lower Extremites. Circulation 1968 Apr;37(4):624-37.
5. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. Circulation. 1993 Sep;88(3):837–45.
6. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification,and Stratification. American Journal of Kidney Diseases, 2002. 39(2, Suppl.1): 1-246.
7. Stel VS, Kramer A, Zoccali C, Jager KJ: The 2007 ERA-EDTA Registry Annual Report-a Precis. NDT plus 2009;2:514-21.
8. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Johansen K et al.United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. Am J Kidney Dis. 2012 Jan;59(1 Suppl 1):A7, e1 -420.
9. Suleymanlar G, Utas C, Arinsoy T, Ates K, Altun B, Altiparmak MR et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant. 2011 Jun, 26(6):1862-71.
10. Lazarus JM BB, Fauci AS, Braunwald E, Issalbacher KJ, Wilson JD, Martin JB et al. Chronic Renal Failure. Harrisons Principles of Internal Medicine 14 th Edition 1998:1513-20.

11. Schieppati A PR, Remuzzi G, Greenberg A (eds). Pathophysology and Management of Chronic Kidney Disease. Primer on Kidney Diseases 4th Edition 2005:843-56.
12. El Nahas M JR, Freehally J (eds). Chronic Renal Failure and The Uremic Syndrome. Progression of Chronic Renal Failure. Comprehensive Clinical Nephrology 2nd Edition 2003:843-56.
13. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW et al. Chronic kidney disease and risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. J Am Soc Nephrol 2005 Feb;16(2):489-95
14. Perazella MA, Khan S.Increased mortality in chronic kidney disease: a call to action.Am J Med Sci 2006 Mar;331(3):150-3
15. Drüeke TB. Aspects of cardiovascular burden in pre-dialysis patients. Nephron 2000;85(1):9-14.
16. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. Kidney Int 1997 Jun;51(6): 1908-19.
17. Evans M, Fryzek JP, Elinder CG, Cohen SS, McLaughlin JK, Nyrén O et al. The natural history of chronic renal failure: results from an unselected, population based, inception cohort in Sweden. Am J Kidney Dis 2005 Nov; 46(5): 863- 70.
18. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney isease: A 10- year population based study of the effects of gender and age. Kidney Int 2006 Jan; 69(2): 375-82.
19. Taal MW, Brenner BM. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: Developing renal risk scores. Kidney Int 2006 Nov; 70(10):1694-705.
20. Sengül S. Turkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics 2008;1(2):11-7
21. Griffin KA, Bidani AK. Progression of renal disease: renoprotective specificity of renin-angiotensin system blockade. Clin J Am Soc Nephrol 2006 Sep; 1(5): 1054-65.
22. Francisco J,López-Hernández, Jose M. López-Novoa. Role of TGF-â in chronic kidney disease: an integration of tubular, glomerular and vascular effects. Cell Tissue Res. 2012 Jan; 347(1):141–54
23. Primer on Kidney Diseases Forth Edition; Section X: Chronic Kidney Disease and its Therapy, Chapter 52: Pathophysiology of Chronic Kidney Disease
24. Yu HT. Progression of chronic renal failure. Arch Intern Med. 2003 Jun;163(12): 1417-29.

25. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. J Am Soc Nephrol 2005 Jul; 16(7): 2134- 40.
26. Koch M, Beien A, Fusshaller A, Zitta S, Haastert B,Trapp R. Impact of age, body mass index, insülin resistance and proteinuria on the kidney function in obese patients with Type 2 diabetes and renal insufficiency.Clin Nephrol 2008 Jan;69(1): 10-7.
27. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient level metaanalysis. Ann Intern Med 2003 Aug;139(4): 244 52.
28. Porter AM. Ramipril in non-diabetic renal failure (REIN study) Ramipril Efficiency in Nephropathy Study. Lancet1997 Sep; 350(9079): 736-7.
29. Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ, Rao S, Kumor K, Hebert LA. Management of glomerular proteinuria: A commentary. J Am Soc Nephrol 2003 Dec; 14(12): 3217- 32.
30. Wight JP, Brown CB, el Nahas AM. Effects of control of hypertension on progressive renal failure. Clin Nephrol 1993 Jun; 39(6): 305-11.
31. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003 May;289(19): 2560-72.
32. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004 May; 43 (5 Suppl1): S1-290.
33. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D.The Prevalence of Peripheral Arterial-Disease in a Defined Population. Circulation 1985 Mar;71(3):510-5.
34. Hiatt WR , Hoag S , Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. Circulation 1995 Mar;91(5):1472-9
35. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. Circulation 2004 Aug 10;110(6):738-43.
36. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Andersson B, Persson E et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. J Vasc Surg 2007Jun;45(6):1185–91.

37. Kroger K, Stang A, Kondratieva J, Moebus S, Beck E, Schmermund Aet al. Prevalence of peripheral arterial disease—results of the Heinz Nixdorf recall study. Eur J Epidemiol 2006;21(4):279–85.
38. Bots ML, Breslau PJ, Briet E, de Bruyn AM, van Vliet HH, van den Ouweland FA et al. Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam Elderly Study. Hypertension 1992 Jun;19(6 Pt 2):717–20
39. Valentine RJ, Martin JD, Myers SI, Rossi MB, Clagett GP. Asymptomatic celiac and superior mesenteric artery stenoses are more prevalent among patients with unsuspected renal artery stenoses. J Vasc Surg 1991 Aug;14(2):195–9.
40. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. Am J Epidemiol 1992 Feb;135(4):331–40.
41. Criqui MH. Peripheral arterial disease—epidemiological aspects. Vasc Med 2001; 6(3 Suppl):3–7.
42. Ingolfsson IO, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Thorgeirsson G, Sigfusson N. A marked decline in the prevalence and incidence of intermittent claudication in Icelandic men 1968–1986: a strong relationship to smoking and serum cholesterol— the Reykjavik Study. J Clin Epidemiol 1994 Nov;47(11):1237–43.
43. Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, Kaiser V, Knottnerus JA. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. Int J Epidemiol 1996 Apr;25(2):282–290
44. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998 Feb;18(2):185–92.
45. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. JAMA 2001 May;285(19):2481–5.
46. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women.JAMA. 2005 Jul 20; 294(3):326-33.

47. Cantin, B, Moorjani, S,Dagenais, GR, Lupien, PJ. Lipoprotein(a) distribution in a French Canadian population and its relation to intermittent claudication (the Quebec Cardiovascular Study). Am J Cardiol 1995 Jun; 75(17):1224-8.
48. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertze NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. Circulation 2006 Mar; 113(11):e463-654
49. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg 2007 Jun; 45(2):81-157
50. Rofsky NM, Adelman MA. MR angiography in the evaluation of atherosclerotic peripheral vascular disease. Radiology 2000 Feb; 214(2):325
51. Olin JW, Kaufman JA, Bluemke DA, Bonow RO, Gerhard MD, Jaff MRet al. Atherosclerotic vascular disease conference: Writing Group IV: imaging. Circulation 2004 Jun;109(21): 2626-33.
52. Kuller LH, Shemanski L, Psaty BM, Borhani NO, Gardin J, Haan MNet al. Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. Circulation 1995 Aug; 92(4):720-6.
53. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Dvereux RB, Jones KL, Fabsitz RR et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. Circulation 2004 Feb; 109:733-9.
54. Luo YY, Li J, Xin Y, Zheng LQ, Yu JM, Hu DYJ Risk factors of peripheral arterial disease and relationship between low ankle brachial index and mortality from all-cause and cardiovascular disease in Chinese patients with hypertension. Hum Hypertens. 2007 Jun; 21(6):461-6.
55. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Nieto K, Levy D, Wilson PW; Framingham Study.The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: the Framingham Study. Arch Intern Med 2003 Sep; 163(16):1939-42.

56. O'Hare AM, Rodriguez RA, Bacchetti P Low ankle-brachial index associated with rise in creatinine level over time: results from the atherosclerosis risk in communities study. Arch Intern Med 2005 Jul; 165(13):1481-5.
57. Radermacher J, Weinkove R, Haller H. Techniques for predicting a favourable response to renal angioplasty in patients with renovascular disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 2001 Nov;10(6):799–805.
58. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007 Sep;14 Suppl 2:E1-40.
59. Reiner Z, Catapano A, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al. ESC/EAS Guidelines for the managemeint of dyslipidaemias. European Heart Journal 2011 July;32(14):1769–818.
60. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009 May;373(9678):1849–60.
61. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996 Nov;348(9038): 1329–39.
62. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006 Apr;354(16): 1706–17.
63. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. Eur Heart J 2009 Jan;30(2):192– 201.
64. Leskinen Y, Salenius JP, Lehtimaki T, Huhtala H, Saha H: The prevalence of peripheral arterial disease and medial arterial calcification in patients with chronic renal failure: Requirements for diagnostics. Am J Kidney Dis 2002 Sep;40(3) : 472 –9
65. Wattanakit K, Folsom AR, Selvin E, Coresh J, Hirsch AT, Weatherley BD.Kidney Function and Risk of periferal Arterial disease: results from the atherosclerosis Risk in Communities (ARĐC) Study J Am Soc Nephrol 2007 Feb;18(2):629-36.

66. Pradhan AD, Shrivastava S, Cook NR, Rifai N, Creager MA, Ridker PM Symptomatic peripheral arterial disease in women: nontraditional biomarkers of elevated risk.Circulation. 2008 Feb 12; 117(6):823-31.
67. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJet al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. N Engl J Med 1992 Feb; 326(6):381-6.
68. Liew YP, Bartholomew JR, Demirjian S, Michaels J,Schreiber MJ. Combined effect of chronic kidney disease and peripheral arterial disease on all-cause mortality in a highrisk population. Clin J Am Soc Nephrol 2008 Jul; 3(4): 1084-9.
69. Fishbane S, Youn S, Flaster E, Adams G, Maesaka JK. Ankle – arm Blood pressure index as predictor of mortality in hemodialysis patients. Ann J Kidney Dis. 1996 May; 27(5): 668-72.
70. Ono K, Tsuchida A, Kawai H, Matsuo H, Wakamatsu R,Maawa A et al. Ankle-brachial blood pressure index predicts all- cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. J Am Soc Nephol 2003 Jun; 14(6): 1591 –8.
71. Stack AG: Coronary artery disease and peripheral vascular disease in chronic kidney disease: An epidemiologic perspective. Cardiol Clin 2005 Aug;23(3): 285-9.
72. Dormandy JA, Rutherford RB.Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC)J Vasc Surg. 2000 Jan;31(1 Pt 2):S1-S296.
73. Gorrian C, Leong T, Agostino RB, Graham IM. Risk estimation systems in clinical use: SCORE, Heart Score and Framingham System. Therapeutic strategies in cardiovascular risk. Oxford: Clinical Publishing 2008;103:727-39.
74. Nishimura K, Okamura T, Watanabe M, Nakai M, Takegami M, Higashiyama A et al. Predicting coronary heart disease using risk factor categories for a Japanese urban population and comprasion with the framingham risk score: the suita study. J Atheroscler Thromb. 2014;21(8):784-98
75. Russo GI, Castelli T, Privitera S, Fragalà E, Favilla V, Reale G et al. Increase of Framingham cardiovascular disease risk score is associated with severity of lower urinary tract symptoms. BJU Int. 2015 Nov; 116(5):791-6
76. Chen J, Mohler ER, Xie D,Shlipak M, Townsend RR, Appel LJ et al. CRIC Study Investigators. Traditional and non-traditional risk factors for incident peripheral arterial disease among patients with chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2016 Jul;31(7):1145-51.

77. Chen J, Mohler ER, Xie D, Shlipak M, Townsend RR, Appel LJ et al. CRIC Investigators. Risk factors for peripheral arterial disease among patients with chronic kidney disease. Am J Cardiol. 2012 Jul;110(1):136-41
78. Garimella PS, Hart PD, O'Hare A, DeLoach S, Herzog CA, HirschAT.Peripheral Artery Disease and CKD: A Focus on Peripheral Artery Disease as a Critical Component of CKD Care. Am J Kidney Dis. 2012 Oct;60(4):641-54
79. Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE, Rosamond WD, Nieto FJ, Sheps DS et al. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Atherosclerosis. 1997 May;131(1):115-25
80. Mostaza JM, Suarez C, Manzano L, Cairols M,García-Iglesias F, Sanchez-Alvarez J, et al.Relationship between ankle-brachial index and chronic kidney disease in hypertensive patients with no known cardiovascular disease.J Am Soc Nephrol. 2006 Dec;17(12 Suppl 3):S201-5.
81. Luo Y, Li X, LiJ , Wang X , Xu Y , Qiao Yet al. Peripheral arterial disease, chronic kidney disease and mortality: The Chinese Ankle Brachial Index Cohort Study Vascular Medicine 2010;15(2):107–12
82. Yamasaki S, Izawa A, Koshikawa M, Saigusa T, Ebisawa S, Miura T et al. Association between estimated glomerular filtration rate and peripheral arterial disease.J Cardiol. 2015 Nov;66(5):430-4.
83. de Vinuesa SG, Ortega M, Martinez P, Goicoechea M, Campdera FG, Luno J. Subclinical peripheral arterial disease in patients with chronic kidney disease: Prevalence and related risk factors: Kidney Int Suppl. 2015 Jan;(93):S44–S47.
84. Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study.British Medical Journal1996 Dec; 313(7070):1440-4.
85. Tsai AW, Folsom AR, Rosamond WD, Jones DW. Ankle-brachial index and 7-year ischemic stroke incidence the ARIC study Stroke 2001 Aug;32(8):1721–4.
86. Guerrero A, Montes R, Munoz-Terol J, Gil-Peralta A, Toro J, Naranjo M et al. Peripheral arterial disease in patients with stages IV and V chronic renal failureNephrol Dial Transplant. 2006 Dec;21(12):3525–31.
87. Foster MC, Ghuman N, Hwang SJ, Murabito JM, Fox CS. Low ankle-brachial index and the development of rapid estimated GFR decline and CKD. Am J Kidney Dis. 2013 Feb;61(2):204-10.

88. Violi F, Pastori D, Perticone F, Hiatt WR, Sciacqua A, Basili Set al. ARAPACIS (Atrial Fibrillation Registry for Ankle-Brachial Index Prevalence Assessment-Collaborative Italian Study) STUDY group. Relationship between low Ankle-Brachial Index and rapid renal function decline in patients with atrial fibrillation: a prospective multicentre cohort study.BMJ Open. 2015 May 21;5(5):e008026.
89. Feringa HH, Karagiannis SE, Chonchol M, Vidakovic R, Noordzij PG, Elhendy A et al. Lower progression rate of end-stage renal disease in patients with peripheral arterial disease using statins or Angiotensin-converting enzyme inhibitors. J Am Soc Nephrol. 2007 Jun;18(6):1872-9.
90. Wattanakit K, Folsom AR, Criqui MH, Kramer HJ, Cushman M, Shea Set al. Albuminuria and peripheral arterial disease: results from the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). Atherosclerosis. 2008 Nov;201(1):212– 6.
91. Mlacak B, Blinc A, Pohar M, Stare J. Peripheral arterial disease and ankle-brachial pressure index as predictors of mortality in residents of Metlika County, Slovenia.Croat Med J. 2006 Apr; 47(2):327-34.
92. Weatherley BD, Nelson JJ, Heiss , Chambless LE, Sharrett RA, Nieto FJ et al. The association of the ankle-brachial index with incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study, 1987-2001. BMC Cardiovasc Disord 2007 Jan; 7:3.
93. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA,Cushman M, Mittelmark M, Polak JF et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999 Mar; 19(3):538–45.
94. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JWet al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. JAMA 2001 Sep; 286(11):1317–24.
95. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D,Mahn M, Tepohl G, Haberl RLet al. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. Circulation 2009 Nov; 120(21):2053–61.
96. Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Rinkens PE, Knottnerus JA, van Ree JW. Asymptomatic peripheral arterial occlusive disease predicted cardiovascular morbidity and mortality in a 7-year follow-up study. J Clin Epidemiol 2004 Mar; 57:294–300.

97. Ogren M, Hedblad B, Isacsson SO, Janzon L, Jungquist G, Lindell SE. Non-invasively detected carotid stenosis and ischaemic heart disease in men with leg arteriosclerosis. Lancet 1993 Nov; 342(8880):1138–41.
98. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LEet al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. JAMA 2008 Jul; 300(2):197–208.
99. Amer MS, Khater MS, Omar OH, Mabrouk RA, El-Kawaly WH. Framingham risk score and ankle-brachial index in diabetic older adults Int J Cardiol. 2013 Sep;168(2):1620–1.
100. Chen FA, Yang CY, Yang WC,Chen JY, Ng YY, Li SYet al. Ankle-brachial index is a powerful predictor of renal outcome and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. Scientific World Journal 2012, Article ID 238494.
101. Su HM, Lin TH, Hsu PC,Chu CY, Lee WH, Tsai WC et al. Brachial-ankle pulse wave velocity and systolic time intervals in risk stratification for progression of renal function decline. Am J Hypertens 2012 Sep;25(9):1002–10.
102. O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J, Shlipak MG.Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). J Am Soc Nephrol. 2004 Apr;15(4):1046-51.