



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK TOTAL OKLÜDE PERİFER ARTER HASTALARINDA
OKLÜZYONUN PROKSİMALİ VE DİSTAL
KOLLATERALLERİ ARASINDAKİ HEMOGRAM
PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. MUHAMMET TAŞDEMİR

UZMANLIK TEZİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. HARUN KILIÇ

2023-SAKARYA

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK TOTAL OKLÜDE PERİFER ARTER HASTALARINDA
OKLÜZYONUN PROKSİMALİ VE DİSTAL KOLLATERALLERİ
ARASINDAKİ HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. MUHAMMET TAŞDEMİR

UZMANLIK TEZİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. HARUN KILIÇ

2023-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi

Program türü : Uzmanlık Tezi

Anabilim Dalı : Kardiyoloji

Tez Sahibi : Muhammet TAŞDEMİR

Sınav Tarihi : Saat:

Tez Başlığı : Kronik Total Oklüde Perifer Arter Hastalarında Oklüzyonun Proksimali Ve Distal Kollateralleri Arasındaki Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez ../../202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

../../202..

Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

*Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28/07/2021 tarihinde onay alınarak hazırlanmıştır.

Tarih: / /

Adı-Soyadı

İmza

TEŞEKKÜR

Asistanlığımın ilk günlerinden itibaren bana mesleki olarak kattıkları bilgi ve tecrübelerinden dolayı başta tez danışman hocam Prof. Dr. Harun KILIÇ olmak üzere çok değerli hocalarım Prof. Dr. Ramazan AKDEMİR, Prof. Dr. Hüseyin GÜNDÜZ, Prof. Dr. Mehmet Akif ÇAKAR, Prof. Dr. Ersan TATLI, Prof. Dr. Mustafa Tarık AĞAÇ ve Prof. Dr. Mehmet Bülent VATAN'a ayrı ayrı teşekkürü borç bilirim. Ayrıca kardiyolojiyi bana sevdiren bilgi ve tecrübelerini bana aktaran ve nöbetlerde beraber çalıştığım Doç. Dr. M. Necati Murat AKSOY, Dr. Öğr. Üyesi İbrahim KOCAYİĞİT, Dr. Öğr. Üyesi Yusuf CAN, Dr. Fahrettin TURNA, Dr. Perihan VARIM ve diğer uzman abi ve ablalarıma, özellikle yardım ve desteklerinden dolayı başta Dr. Ömer Faruk ERKAN olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkür ederim. Asistanlığım boyunca kardiyoloji servisinde, koroner yoğun bakım ünitesinde ve anjiyografi ünitesindeki tüm hemşirelere, personellere ve sekreterlere emekleri ve yardımları için teşekkür ederim. Beni bugünlere kadar getiren ve büyüten anne ve babama, hep desteklerini hissettiğim tüm aileme teşekkür ederim. Bütün bu süreçte yanımda olan, bana verdiği desteklerle varlığını hep hissettiğim sevgili eşim Müjde TAŞDEMİR'e ve son süreçte geceleri sık sık uyanmama vesile olan tez yazımımı hızlandıran sevgili oğlum M. Aras TAŞDEMİR 'e teşekkürü borç bilirim.

Saygılarımla

Dr. Muhammet TAŞDEMİR

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Periferik Arter Hastalığı.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Risk faktörleri.....	5
2.1.3. Klinik bulgular	6
2.1.4. Prognoz.....	7
2.1.5. Kollateral dolaşım	8
2.2. Periferik Arter Hastalığı Sınıflama	9
2.3. Periferik Arter Hastalığı Tanı Metodları.....	10
2.3.1. Anamnez ve muayene	10
2.3.2. Laboratuvar testi.....	11
2.3.3. Perifer arter hastalığı için diagnostik metodlar	11
2.4. Near İnfrared Spectroskopi	15
2.5. Perifer Arter Hastalığında Tedavi Yaklaşımı.....	15
2.5.1. Sigaranın bırakılması.....	16

2.5.2. Diyabet tedavisi.....	16
2.5.3. Lipid düzenleyici ilaçlar.....	16
2.5.4. Antitrombotik ilaçlar.....	17
2.5.5. Antihipertansif ilaçlar.....	18
2.5.6. İntermittan kladikasyo tedavi yöntemleri.....	19
2.6. Kronik Ekstremitayı Tehdit Edici İskemi (KETİ).....	21
2.6.1. İskemi ciddiyeti ve risk sınıflaması: Wound, Ischemia and foot Infection (WIFI) sınıflaması	21
2.6.2. Tedavisi	23
2.6.3. Spinal kord stimulasyonu	25
2.6.4. Kök hücre ve gen tedavisi	25
2.6.5. Amputasyon	26
2.7. Revaskülarizasyon Yöntemleri.....	26
2.7.1. Endovasküler girişimler	26
2.7.2. Cerrahi girişimler	28
2.8. Akut Ekstremita İskemisi (AEİ).....	30
2.9. Hemogram Parametreleri	31
2.9.1. Tam kan sayımı	31
2.9.2. Nötrofil/Lenfosit oranı	33
2.9.3. Platelet/Lenfosit oranı	34
2.9.4. Eritrosit dağılım genişliği (RDW).....	34
2.9.5. Ortalama platelet hacmi (MPV)	35
2.9.6. Platelet dağılım genişliği (PDW)	36
2.9.7. Eozinofil/Lenfosit oranı	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Hasta Grubu Özellikleri	37
3.2. Yöntem	37

3.2.1. İşlem özellikleri.....	38
3.2.2. Tanımlamalar	38
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	46
KAYNAKLAR	54
EKLER.....	91
ÖZGEÇMİŞ	94



KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

ABI	: Ayak Bileği Kol İndeksi
ACC	: American College of Cardiology
ACEİ	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
AEİ	: Akut Ekstremitte İskemisi
AEPAH	: Alt Ekstremitte PAH
AHA	: American Heart Association
AKS	: Akut Koroner Sendrom
APKİ	: Ayak Parmağı Kol İndeksi
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
ATA	: Anterior Tibial Arter
ATP	: Adenozin Trifosfat
BASO	: Bazofil
BTA	: Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografide
CLEVER	: Claudication: Exercise versus Endoluminal Revascularization
CPB	: Cilt Perfüzyon Basıncı
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diyabetes mellitus
DSA	: Dijital Substraksiyonlu Anjiyografi
EOS	: Eozinofil
ERT	: Egzersiz Rehabilitasyon Tedavisi
ESC	: European Society of Cardiology
FA	: Femoral arter
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GP	:Glikoprotein
HbA1c	: Glikozile Hemoglobin
HCT	: Hematokrit
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HGB	: Hemoglobin
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
IC	: İntermittan Klidikasyo
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KETİ	: Kronik Ekstremiteli Tehdit Edici İskemi
KKY	: Konjestif Kalp Yetersizliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KV	: Kardiyovasküler
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LYM	: Lenfosit
MCHC	: Mean corpuscular hemoglobin concentration
MCV	: Mean corpuscular volume
MONO	: Monosit
MPV	: Mean platelet volüm
MRA	: Manyetik Rezonans Anjiyografi
NEU	: Nötrofil
NIRS	: Near İnfrared Spektroskopi
PA	: Peroneal Arter
PAH	: Periferik Arter Hastalığı

PCI	: Perkütan Koroner Girişim
PCT	: Prokalsitonin
PDW	: Platelet distribution width
PLT	: Platelet
PTA	: Posterior Tibial Arter
RBC	: Red blood cell
RDW	: Red cell distribution width
rSO2	: Bölgesel Oksijen Saturasyonu
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SVO	: Serebrovasküler Olay
TASC	: Transatlantic Intersociety Consensus
TkOB	: Transkutanöz Oksijen Basıncı
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WBC	: Beyaz Kan Hücreleri
WIFI	: Wound, Ischemia And Foot Infection

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Perifer arter hastalığı prevalansı	4
---	---



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Risk faktörleri olan kişilerde PAH gelişme riski	6
Tablo 2.2. Perifer arter hastalığında Fontaine sınıflaması.....	9
Tablo 2.3. Perifer arter hastalığında Rutherford sınıflaması	10
Tablo 2.4. Perifer arter hastalığında Transatlantic Intersociety Consensus (TASC) sınıflaması	10
Tablo 2.5. Wound, Ischemia and foot Infection (WIFI) sınıflaması.....	23
Tablo 2.6. KETİ hastalarının tedavisi ile ilgili öneriler	24
Tablo 2.7. İnfrapopliteal tıkalıcı lezyonların revaskülarizasyonu ile ilgili öneriler .	25
Tablo 2.8. Perifer arter hastalığı olanlarda revaskülarizasyon seçenekleri	29
Tablo 2.9. Rutherford sınıflamasına göre akut alt ekstremité iskemisi klinik kategorileri	30
Tablo 2.10. Akut alt ekstremité iskemisi ile başvuran hastaların tedavisi ile ilgili öneriler	31
Tablo 4.1. Hastaların klinik özellikleri.....	41
Tablo 4.2. Müdahale edilen arter ve işlem özellikleri	42
Tablo 4.3. Ponksiyon yapılan girişim yerleri	43
Tablo 4.4. İşlem öncesi proksimalden alınan kan ile distal kollaterallerden alınan kandaki hemogram parametrelerinin karşılaştırılması	44

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Perifer arter hastalarında oklüde olan arterin proksimalinden alınan hemogram parametreleri ile tıkanıklığın geçildikten sonra kollaterallerle dolan distal kesiminden alınan hemogram parametreleri karşılaştırılacaktır. Total tıkalı olan arterin distali yeni oluşan kollateral damarlarla beslenmeye başlanmış olup bu kollateral damarların ince olduğu düşünülüp ve burdan geçen kanın morfolojisi ile içeriğinin daha farklı olacağı öngörülmektedir. Bu çalışmada distal kollateral ve proksimaldeki hemogram parametrelerini karşılaştırmak; kollaterallerle dolaşım sağlanıyor olmasına rağmen eritrosit sayısı, hemotokrit oranı, mcv oranı gibi bazı hemogram parametrelerini değerlendirip iki hemogram parametreleri arasında farklılık olup olmadığını saptamak ; anlamlı bir farklılık gözlemlenirse kollateral dolaşımı olsa bile kronik total oklüde olan perifer arterin açılmasının faydalı olacağı düşünülmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya perifer arter hastalığı olan ve perifer anjiyografi planlanan 106 hasta dahil edildi. 101 hastaya başarılı girişim yapıldı. Bu hastalardan işlem öncesi alınan kandaki hemogram parametreleri ile oklüde olan arterin işlem esnasında mikrokater ile geçildikten sonra distal kısmından alınan kandaki hemogram parametreleri karşılaştırıldı.

BULGULAR: Değerlendirmeler sonunda kandaki hemogram parametrelerinden; RBC, HGB, HCT, PLT ve PCT değerlerinin distal kollaterallerde proksimale göre anlamlı şekilde düşük olduğu ($p<0,001$), PDW değerinin ise ($p=0,046$) anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

SONUÇ: İki hemogram parametreleri karşılaştırıldığında mikrokater ile distalden alınan hemogram parametrelerindeki RBC, HGB, HCT, PLT, PCT değerleri anlamlı şekilde düşük PDW değeri ise yüksek çıkmıştır. Anlamlı farklılık çıkması kollaterallerin ateroskleroza ve kısa sürede tekrar tıkanmaya yatkın olduklarını yönünde yorumlanıp kollateral dolaşım olsa bile kronik total oklüde olan perifer arterin açılmasının hem dokunun oksijenlenmesini artıracak hem de kan hücrelerinin daha fazla geçişine olanak sağlayarak periferde inflamasyonun daha az olmasını ,varsa ayak yaralarının daha da ilerlememesi konusunda faydalı olacağı hatta amputasyona gidişatı azaltacağı düşünülmektedir. Bu sonuçları desteklemek için daha büyük ölçekli ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Oklüde perifer arter, hemogram parametreleri, distal kollateral dolaşım

ABSTRACT

Comparison Of The Hemogram Parameters Between Proximal And Distal Collaterals Of Occlusion In Peripheral Artery Patients With Chronic Total Occlusion

INTRODUCTION AND AIM: In patients with peripheral artery disease, the circulation to the distal part of the lower extremity is provided by collateral vessels. These collateral vessels tend to be thin and tortuouse which diminishes the passage of blood cells. Therefore in the distal part of the collateral circulation morphologic changes of blood cells might be expected due to mechanic stress. In this study, we aim to compare the hemogram parameters in blood samples taken from the distal and proximal collateral vascular segments seperately.

MATERIALS AND METHODS: This study included 106 patients with peripheral arterial disease and who were scheduled for peripheral angiography. Of those, 101 pateints were successfully revascularized. The blood samples were taken proximal to collteral circulation and distal to the occluded segment after revascularization for each patient separately. Hemogram parameters were compared for each patient.

RESULTS: At the end of the evaluations, from the hemogram parameters in the blood; It was observed that the RBC, HGB, HCT, PLT and PCT values were significantly lower ($p<0,001$) in the distal collaterals than the proximal, while the PDW value ($p=0,046$) was significantly higher.

CONCLUSION: the values of RBC, HGB, HCT, PLT, PCT in the hemogram parameters taken from the distal lumen were significantly lower and the PDW value was high compared to proximal part. This difference might point out that despite the collateral circulation to the wound tissue, revascularisation of chronic total occlusion of the main vessel will both increase the oxygenation of the tissue and reduce inflammation in the peripheral wound. Therefore, revascularisation might lower the incidence of amputation and might be beneficial in these subgroup of patients.

Key words: Occluded peripheral artery, hemogram parameters, distal collateral circulation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aterosklerotik hastalıklar, dünyada morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerindendir (Mahoney ve ark., 2010). Perifer arter hastalığı; kalp, beyin ve diğer solid organlar haricindeki damarlardaki aterosklerotik değişiklikler için kullanılır. Genellikle ekstremiteler damarlarını tutup ateroskleroza bağlı daralmalar ve tıkanıklıklarla karşımıza çıkar. Alt ekstremitelerde PAH (AEPAH); aortik bifurkasyon seviyesinin distalindeki arterlerin aterosklerotik değişikliklere bağlı daralması veya tıkanıklılığını ifade eder (Shah ve ark. 2010). Tüm dünyada yaklaşık 202 milyonluk bir popülasyonu etkilemektedir (Fowkes ve ark., 2013). Perifer arter hastalığı (PAH) sıklıkla 50 ile 65 yaş arasındaki popülasyonda gözlenmektedir. Yaş ilerledikçe görülme sıklığında artmaktadır (Fowkes ve ark., 2013). Perifer arter hastalığı, hastaneye sık yatışlara ve sık antibiyotik kullanımına sebep olan bunun yanı sıra kişinin yaşam kalitesini ciddi düzeyde bozan amputasyonlara sebep olabilecek ciddi bir hastalıktır (Hirsch ve ark., 2001). Hastaların çoğu KAH ve SVO gibi komplikasyonlara bağlı hayatını kaybetmektedir.

Refah seviyesi yüksek ülkelerde PAH , genellikle erkeklerde sık görülür ancak yaş ilerledikçe erkek ve kadın arasındaki fark kaybolmaktadır. Refah seviyesi düşük ve orta olan ülkelere ise PAH daha sık gözlenmekle birlikte, kadınlarda erkeklere göre daha sık gözlenmektedir (Fowkes ve ark., 2013). Diyabetes mellitus (DM), kronik böbrek hastalığı (KBH), hiperlipidemi (HL), sigara kullanımı ve hipertansiyon (HT) PAH gelişimi açısından riski arttıran durumlardır (Armstrong ve ark., 2014; Hirsch ve ark., 2001; Jaff ve ark., 2015; Selvin ve ark., 2014). Perifer arter hastalığının temelinde aterosklerotik değişiklikler yatmaktadır. Ateroskleroz, intima tabakası ve altındaki kalınlaşmalar şeklinde ortaya çıkar. Bu değişiklikler neticesinde damarda darlıklar oluşup hedef organların beslenmesi bozulmaktadır. Bu değişiklikler alt ekstremitelerdeki arterlerde meydana geldiğinde intermittan kladikasyon (IC) (“kesik topallama”, bacak ağrısından dolayı dinlenerek yürümek) ilerleyen aşamalarda ise ayakta ülserler ve gangren meydana gelebilmektedir (Berkow ve ark., 1995; Cengiz ve ark., 2002; Hirsch ve ark., 2006; Stoffers ve ark., 1996; Quriel ve ark., 2019).

Hastalarda şikayetlerin başlangıç zamanı ve canlı dokuların etkilenme ihtimalleri göz önünde bulundurularak American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) kılavuzunda tanımlamalar yapılmıştır. Akut bacak iskemisi; iki hafta içerisinde ortaya çıkan ağrı, paralizi, nabızsızlık, solukluk ve soğukluk ile seyreden bacakta ciddi perfüzyon bozukluğuna yol açabilecek durumlar olarak ifade edilmiştir. Kronik bacak iskemisi; iki haftayı aşan süredir, istirahat esnasında da olan iskemiye bağlı bacak ağrısı, bacaklarda iyileşmeyen ülser, yara veya gangren olarak ifade edilmiştir.

Perifer arter hastalığının tedavisinde; altta yatan nedenlerin ve risk faktörlerinin (DM, HT ve sigara gibi) düzeltilmesi, kontrol altına alınması, yaşam tarzı değişiklikleri, cerrahi ve anjiyografik girişimler yer almaktadır. Eskiden kompleks ve zorlu lezyonlar için öncelik açık cerrahi iken 2007 yılı sonrasında gelişen anjiyografi ve görüntüleme tekniklerinin yanı sıra artan klinik deneyimler sonrası endovasküler girişimler cerrahiye göre daha ön plana çıkmaktadır (Norgren ve ark., 2007).

Aterosklerotik değişikliklerin temelinde inflamatuvar hücreler ve medyatörlerin rolü çok önemlidir. Nötrofiller; aterosklerozun patogeneğinde önemli rolleri olan süperoksid radikalleri, kemoatraktanlar ve araziidonik asit metabolitleri ile diğer inflamatuvar hücrelerin bölgeye göçünü sağlamaktadırlar. Nötrofiller dışında trombosit işlev ve faaliyetinin göstergesi olan ortalama trombosit hacmi (MPV), kanda dolaşan eritrositlerin heterojenitelerini yansıtan eritrosit dağılım hacmi (RDW) ve kanda dolaşan trombositlerin büyüklerinin dağılımını yansıtan platelet dağılım genişliği (PDW), aterosklerotik değişikliklere bağlı KAH ve PAH da risk öngördürücü olarak kullanılabilirler.

Çalışmamızın Amacı: Lezyon bölgesinin distal ve proksimalindeki hemogram parametrelerini karşılaştırmak; kollaterallerle dolaşım sağlanıyor olmasına rağmen eritrosit sayısı hematokrit oranı MCV oranı gibi bazı hemogram parametrelerini değerlendirip farklılık olup olmadığını belirleyip; anlamlı bir farklılık gözlemlenirse kollateral dolaşımı olsa bile kronik total oklüde olan perifer arterin açılması hem dokunun oksijenlenmesini artıracak hem kan hücrelerinin daha fazla geçişine olanak sağlayarak periferde inflamasyonun daha az olmasını ,varsa ayak yaralarının dahada ilerlememesi konusunda faydalı olacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periferik Arter Hastalığı

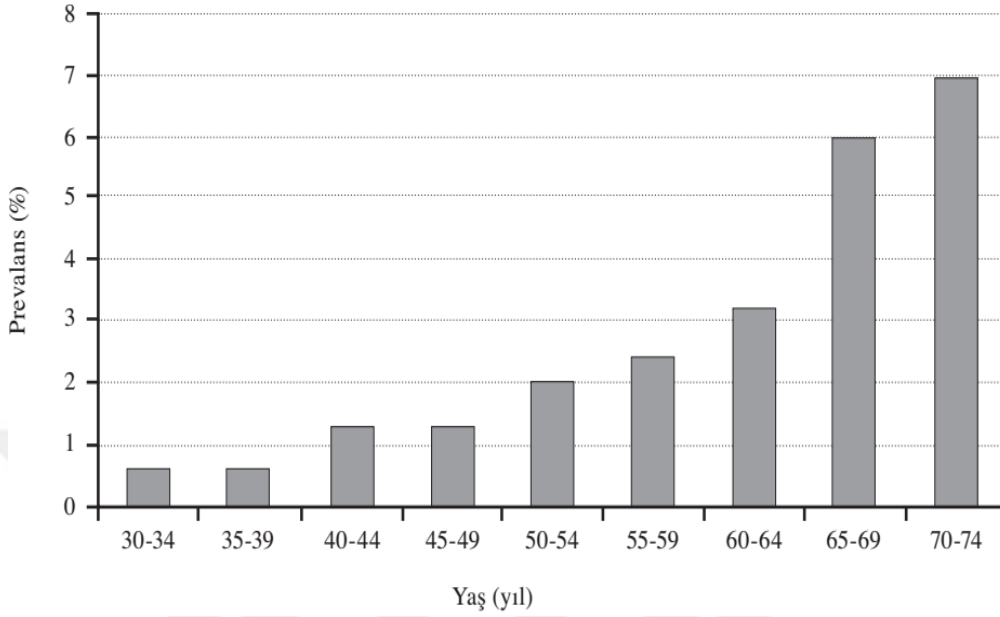
Periferik arter hastalığı, genel olarak alt ve üst ekstremitelerde kan akımına engel olan durumlarda kullandığımız bir ifadedir (Hiatt ve ark., 2008). Genellikle ateroskleroz zemininde ortaya çıksada tromboz, embolizm, vaskülit ve fibromusküler displazi zemininde de ortaya çıkabilir. Alt ekstremitayı tutan periferik arter hastalıkları; aortik bifurkasyon seviyesinin distalinde arteriyel sistemde tromboz ve tromboembolik olaylar sonucu ortaya çıkan darlık ve tıkanıklıklar olarak ifade edebiliriz (Shah ve ark., 2010).

Perifer arter hastalığı; kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar ile ilişkilidir ve birlikte görülme olasılıklarıda yüksektir (Steg ve ark., 2007). PAH ın sebep olduğu semptom ve ekstremita kayıpları yaşam kalitesini ciddi düzeyde bozmaktadır. Görülme sıklığı yaş ilerledikçe artar (Fowkes ve ark., 2013). PAH olduğundan daha az tanı aldığı için istatistiklere yansıyandan daha fazla oranda görüldüğü tahmin edilmektedir.Çeşitli tedavi yöntemleri olmasına rağmen az tanı alması nedeniyle PAH a olan ilgi gittikçe artmaktadır.

2.1.1. Epidemiyoloji

Perifer arter hastalığı prevelansı ; çeşitli çalışmalara göre farklılık göstermektedir. Birçok epidemiyolojik çalışmada PAH tanısı için noninvaziv bir ölçüm olan ayak bileği kol indeksi (ABI) kullanmıştır. Dünyada yaklaşık 202 milyon insan AEPAH' dan etilenmektedir ve bu populasyonun yaklaşık 40 milyonu avrupada bulunmaktadır (Fowkes ve ark., 2013). Almanya'da birinci basamakta takip edilen 65 yaş üstü 6880 kişiden oluşan seçilmemiş bir kohortta, ABI ile tanımlanan PAH prevalansı %18 bulunmuştur (Diehm ve ark., 2004). Kırk yaş ve üzerindeki 2174 katılımcının 1999-2000 yılları arasında ABI değerinin <0,9 olması ölçüt alınarak yapılan bir başka çalışmada 40 yaş ve üzerideki hastalarda PAH prevelansı %4,3 bulunmuştur.

Fakat 70 ve üzeri yaş bireylerde prevelans %14,5'a ulaşmaktadır (Selvin ve ark., 2004). (Şekil 2.1.)



Şekil 2.1. Perifer Arter Hastalığı Prevalansı (Selvin Ve Ark. 2004'ten Değiştirilerek Kullanılmıştır.)

Perifer arter hastalığı olanların sadece %10 ila % 30'unda tipik IC görülmektedir. 65-74 yaşındaki Danimarkalı erkekler arasında, PAH prevalansı %10 idi ve bunların üçte birinde IC semptomları vardı (Grondal ve ark., 2015). Benzer şekilde, 60-90 yaş arası bir İsveç popülasyonunda, PAH prevalansı %18 idi ve IC hastaların %7'sinde mevcuttu (Sigvant ve ark., 2007).

Kronik ekstremitte tehdit eden iskemi prevalansı %0,4 ile düşüktür ve tahmini yıllık insidans milyonda 500 ila 1000 yeni vaka arasında değişir ve diyabetik hastalarda daha yüksektir. Yıllık majör amputasyon insidansı milyonda 120 ile 500 arasında değişmektedir (Norgren ve ark., 2007).

Toplam nüfus artışı, küresel yaşlanma, artan diyabet insidansı ve sigara içiminin bir sonucu olarak son 10 yılda %23'lük bir artışla PAH'lı toplam birey sayısı hızla artmaktadır. 2010 yılında, Batı, Orta ve Doğu Avrupa'da PAH nedeniyle kaybedilen yaşam yılları, 100.000 kişi başına sırasıyla 31,7, 15,1 ve 3,7 yıl olarak tahmin edilmiştir (Sampson ve ark., 2014). Bu hastaların çoğu KAH ve SVO ile ilgili komplikasyonlardan ölmektedir.

2.1.2. Risk faktörleri

Ateroskleroza yatkınlık yaratan; sigara içme, dislipidemi, DM, hipertansiyon, erkek cinsiyet, ileri yaş, fazla kilo, sedanter yaşam, koroner arter hastalıkları, KBH, fibrinojen yüksekliği, hiperhomosistinüri, hiperkoagülabilité, C-reaktif protein (CRP) yüksekliği ve ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü PAH riskini arttırmaktadır.

Sigara kullanımının PAH gelişme riskini yaklaşık iki ila üç kat arttırdığı gözlenmiştir. Semptomatik olan PAH hastalarının %84 ila % 90'ı aktif sigara içicisi veya sigara öyküsü olan kişilerdir (Jeffrey ve ark., 2004). Hastalığını ciddiyeti ve kritik bacak iskemisine gitme ihtimali sigaraya maruz kalınan süre ve aktif içicilik ile doğru orantılıdır. Sigarayı on yıldan uzun süredir bırakan hastalarda PAH riski önemli ölçüde düşse de bu risk tamamen ortadan kalkmamaktadır (Joosten ve ark., 2012).

Diyabetes mellituslu hastalar ateroskleroza daha yatkındırlar ve PAH gelişim riski 2-4 kat artmıştır (Shah ve ark., 2010). Femoral ve popliteal arterlerde gözlenen ateroskleroz diyabetli hastalarda ve olmayan hastalarda benzer iken, tibial ve peroneal arterlerde ateroskleroz DM olan hastalarda daha fazla görülmektedir. Diyabetes mellituslu hastalarda nöropati sık görüldüğü için bu hastalarda meydana gelen PAH enfeksiyon ve amputasyon açısından daha fazla risk teşkil etmektedir.

Lipit profilindeki bozukluk PAH riskini önemli ölçüde arttırmaktadır. Yüksek düzeydeki total ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolestrolü PAH gelişimi açısından önemli risk teşkil etmektedir (Shah ve ark., 2010).

C-reaktif proteinin ve periferik kandaki monosit sayısı gibi enflamasyon göstergelerinin yüksek olması PAH gelişme riskini arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur. Bunun aksine endojen bir antioksidan olan bilirubin yüksekliği PAH prevalansında düşüşle ilişkilidir (Perlstein ve ark., 2008). Risk faktörü olan kişilerde PAH gelişme riski tablo 2.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Risk faktörleri olan kişilerde PAH gelişme riski (Selvin ve ark. 2014'ten alınmıştır.)

Risk faktörü	Tahmini rölatif risk (%95 C1)
Sigara kullanımı	4,46 (2,25-8,84)
DM	2,71 (1,03-7,12)
HT	1,75 (0,97-3,13)
HL	1,68 (1,09-2,57)
Hiperhomosisteinemi	1,92 (0,95-3,88)
Kronik böbrek hastalığı	2,00 (1,08-3,70)
İnsülin direnci	2,06 (1,10-4,00)
C –reaktif protein	2,20 (1,30-3,60)

DM, diyabetes mellitus; HT, hipertnsiyon; HL, hiperlipidemi.

2.1.3. Klinik bulgular

Perifer arter hastalığı olan hastalarda asemptomatik olabilecekleri gibi intermitten kladikasyo, istirahat ağrısı, ayaklarda yara, ayaklarda soğukluk ve solukluk gibi semptomlar görülebilmektedir. İntermitten kladikasyo ve kramplar ilk ve en sık görülen semptomlardır (Cengiz ve ark., 2002; Stoffers ve ark., 1996). İntermitten kladikasyo egzersiz esnasında veya yürüyüş yaparken ortaya çıkan dinlenmekle geçen, hedef kaslarda ağrı, yanma, kasılma gibi semptomları ifade etmek için kullanılmaktadır. Aort ve iliyak arter seviyesindeki darlık veya tıkanıklıklar hastada alt ekstremitte kas gruplarında ağrıyla kendini gösterir. Baldırlarda görülen kladikasyo genellikle femoral veya popliteal arterlerde darlık düşündürürken tibial ya da peroneal arterlerdeki darlık ise ayaklarda ağrı ve kladikasyoyla kendini gösterir. Ancak hastaların sadece %10-20'si tipik IC bacak ağrısı semptomlarından şikayet ederler. Hastaların çoğunluğu yürüyüşü zorlaştıran ve istirahatle geçen ağrı tarif ederler. İntermitten kladikasyosu olan hastalara muayene esnasında semptomatik olduğu yürüme mesafesinin yanı sıra yürüyüş hızı ve zeminin engebesinde sorgulanması gerekir. Muayene esnasında not edilen bu bilgiler kontrollerde hastalığın progresyonunu değerlendirmek açısından faydalı olmaktadır.

İntermitten kladikasyosu olan hastalarda bu durumun PAH dışında dejeneratif eklem hastalıkları, disk hernileri, retikülopatiler gibi mekanik nedenlere bağlıda olabileceği

akılda tutulmalıdır. Özellikle yaşı hastalarda mekanik problemler gititikçe arttığı için kladikasyoya sebep olan mekanik nedenlerin ve PAH'ın beraber olabileceğide akılda tutulmalıdır. Bu sebepler dışında kronikleşen venöz yetersizlikte kladikasyoya sebep olabilir. Bu hastalarda genellikle pigmentasyon artışı bacaklarda ödem ve varisler göze çarpar.

Perifer arter hastalığında arteryel sistemin tıkanıklığı sonucu oluşan ülserler arterlerin beslediği alanlara göre parmaklar, lateral malleol, ayak dorsal yüzü gibi bölgelerde oluşabilir. Arteryal sistemden kaynaklı ülserler ciddi ağrılı, soluk tabanlı ve kuru görünümündedirler. Venöz sistem kaynaklı ülserler ise daha az ağrılı, sıklıkla bacağın alt bölümünde ve medial malleol çevresinde görülür. Bacaklar ise genelde hiperpigmente ve ödemlidir. Aynı zamanda diyabetli hastalarda nöropati olması nedeniyle basınç ve küçük travmalar sonrası bile ülserler görülebileceği akılda tutulmalıdır. Bu ülserler genellikle ayak tabanında olup derin ve ağrısızdırlar.

2.1.4. Prognoz

Perifer arter hastalığı mevcut olan hastalarda kardiyovasküler hastalıklar,inme,kalp yetersizliği,amputasyon riski artmış olup yaşam kalitesi ciddi düzeyde düşmektedir. ABI'si anormal değerlerde olan hastalarda bu riskler yaklaşık 2 ile 4 kat artmıştır (Norgren ve ark., 2007). PAH'ı olan hastaların koroner arter kalsiyum skorları ve karotis arter intima-media kalınlığı artmıştır. ABI düzeyi mortalite ve ölüm riski ile ters orantılıdır (O'Hare ve ark., 2006).

Kladikasyosu olan hastaların yaklaşık %25'inde septomlarda kötüleşme görülür. İntermittan kladikasyosu olan hastaların %20'si 5 yıl içerisinde miyokard infarktüsü veya inme geçirirler ve bu hastalarda mortalite yaklaşık %15'tir (Weitz ve ark., 1996). İntermittan kladikasyosu olan hastaların tanıdan sonraki bir yıl içerisinde kritik bacak iskemisine ilerleme oranı %7 ila 9 arasındadır ve bunu izleyen yıllarda her sene için bu oran %2 ile 3'tür (Norgren ve ark., 2006). Sigara kullanımı ve DM, hastalığın ilerlemesini etkileyen bağımsız risk faktörlerindendir . Diyabetes mellitus olanlarda olmayanlara göre amputasyon riski en az 12 kat daha yüksektir (Fosse ve ark., 2009).

2.1.5. Kollateral dolaşım

Perifer arter hastalarında alt ekstemite arterlerinde darlık olup doku oksijenizasyonu bozulduğunda vücuttaki büyüme faktörleri tetiklenip anjiogenezi uyarıp doku oksijenizasyonunu yeniden sağlamak için kollateral damarları oluştururlar. Bu damarlar çoğunlukla ana arterlere göre daha cılız, küçük ve dar lümenlidirler. Kollateral arterlerin bu anatomik ve yapısal farklılığından dolayı içerisindeki kanında farklı olabileceğı düşünölmektedir. Hem kollateral yapının farklılığından hemde taşıdığı kanın içeriğinin farklı olmasından dolayı doku oksijenizasyonuna katkısının ne kadar olduğı net değildir.

Kollateral damarlar alt ekstremitayı iskemi yan etkilerinden koruyabilir. Bu nedenle, son zamanlarda PAH'li hastalarda arteriogenezi artırmaya yönelik klinik deneyler artmasına rağmen çalışmalar hala yetersizdir (Royen ve ark., 2005).

Baumgartner ve ark. buzağılarda kollateral damarları sınıflandırmış ve kollateral damarların, görüntölenen baldır uzunluğunun %25'inden fazlası görünür durumdaysa ve karşılık gelen infra-popliteal arterlerin en az %50'si kadar büyük oldukları tahmin ediliyorsa, büyük olarak sınıflandırmıştır. Daha küçük ise küçük kollateral olarak sınıflandırmışlardır. Ayrıca çap ve kollateral sayısına göre de farklı kategorilere ayırmışlardır (Baumgartner ve ark.,2005). Kollateral sayısına göre 0-3 arası kategori 1 , 4-7 arası kategori 2 , 8 ve üzeri ise kategori 3 olarak sınıflandırılmış. Damar boyutlarına göre ise 5 mm altına grade 1 , 5 mm üstü grade 2 , 5 mm den küçük olan büyük ve küçük kollateral varsa grade 3 olarak sınıflandırılmıştır (Keeling ve ark.,2012). Yapılan çalışmalarda kollateral sayısı ve büyüklüğü fazla olan kişilerde az olanlara göre kladikasyo oranlarının daha fazla göröldüğü ve bu hastaların daha fazla semptomatik olduğı gözlemlenmiştir (Keeling ve ark.,2012). Kollateral sayısının fazla olduğı hastalarda alt ekstremita aterosklerozun daha fazla olduğı ve bu hastaların semptomatik olup daha fazla hastaneye başvurdukları gözlemlenmiştir. (Dermott ve ark., 2011).

Yapılan bir çalışmada ara ara kladikasyo şikayeti olan 45 katılımcı yer almış , diyabetes mellitusu olan hastaların daha kısa semptomları olduğı gözlemlenmiştir. Semptomların daha az olması; küçük, daha az sayıda kollateral damarların olmasına

ve diyabetik nöropatiye bağılı olduğu düşünülse de Diabetes Mellitusun daha küçük ve daha az sayıdaki kollateral damarlar için bir risk faktörü olup olmadığını belirlemek için daha fazla prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (Vivo ve ark.,2005).

Yapılan başka bir çalışmada erkeklerde daha fazla kollateral damarlar gözlemlenmiş olup bunu erkeklerdeki arterlerin daha büyük olmasına ve kas hacminin daha fazla olmasına bağılı olduğu düşünülmüştür. Kas kitlesinin fazla olması yürüme ve aktivite esnasında daha fazla iskemik uyaran oluşturduğu için kollateral sayısının artabileceği düşünülmüştür (Dermott ve ark., 2011).

2.2. Periferik Arter Hastalığı Sınıflama

Perifer arter hastalığının sınıflandırılması hastaların yakınmalarının şiddeti, fizik muayene bulguları ve lezyon özelliklerine bakılarak yapılır. Fontaine, hastaları asemptomatikten kritik bacak iskemisine kadar fonksiyonel olarak sınıflandırmıştır (Tablo 2.2.).

Tablo 2.2. Perifer arter hastalığında Fontaine sınıflaması

Evre	Klinik
1	Asemptomatik
2	Aralıklı kladikasyo
2a	Ağrısız yürüme mesafesi > 200 metre
2b	Ağrısız yürüme mesafesi < 200 metre
3	İstirahat veya gece ağrısı
4	Nekroz, gangren

Rutherford sınıflaması asemptomatik hastadan major ve minör doku kaybına ilerleyen, üç dereceden oluşan daha tanımlayıcı ve güncel bir sınıflamadır (Tablo 2.3.).

Tablo 2.3. Perifer arter hastalığında Rutherford sınıflaması

Evre	Kategori	Klinik tarif
	0	Aseptomatik
1	1	Hafif kladikasyo
	2	Orta derecede kladikasyo
	3	Ağır kladikasyo
2	4	İskemik istirahat ağrısı
	5	Minör doku kaybı
3	6	Majör doku kaybı

Fonksiyonel sınıflama haricinde lezyon yerleşimini tariflemek için de Transatlantic Intersociety Consensus (TASC) sınıflaması ismi altında anatomik sınıflama sistemi oluşturulmuştur (Tablo 2.4.).

Tablo 2.4. Perifer arter hastalığında Transatlantic Intersociety Consensus (TASC) sınıflaması

İnfrapopliteal Lezyonlar	
	Tanımlama
Tip A	Tek <1 cm darlık
Tip B	<1 cm altında multipl fokal stenozlar
	Tibial trifurkasyonda bir yada iki tane 1 cm uzunlukta darlık
	Femoropopliteal PTA ile birlikte kısa peroneal veya tibial darlık
Tip C	1-4 cm darlık
	≤2 cm oklüzyon
	Tibial trifurkasyonda kompleks lezyon
Tip D	>2 cm oklüzyon
	Diffüz tibial yada peroneal lezyonlar

2.3. Periferik Arter Hastalığı Tanı Metodları

2.3.1. Anamnez ve muayene

Perifer arter hastalığı düşünülen hastalarda öyküde sigara kullanımı, diyabetes mellitus, hiperlipidemi , kronik böbrek yetersizliği, hipertansiyon, aile öyküsü, kardivasküler hastalık gibi PAH açısından risk oluşturan durumlar ve kladikasyo

tarifliyor ise yürüme mesafesi, hızı ve eğimi de sorgulanmalıdır. Bu bilgiler hastanın takibi ve tedaviye yanıtı açısından önem teşkil etmektedir. Hastalığın sınıflandırılması ise diğer hekimlerle iletişim kurma konusunda ve takiplerde tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde pratiklik sağlamaktadır. Muayenede ayakta ısı ve renk değişiklikleri, kas atrofisi, tüylerde dökülme, parlak, düz ve sert cilt, yavaş büyüyen hipertrofik tırnaklar görülebilir. Aort ve femoral arterlerden oskültasyonla üfürüm duyulabilir. Muayenede femoral, popliteal, dorsalis pedis ve posterior tibial arter nabızları kontrol edilmelidir. Posterior tibial arter medial malleolus hizasında palpe edilir. Bazı kişilerde ATA'nın ayak bileği seviyesinde dallanması sebebiyle dorsalis pedis nabzı ayak dorsumunda hissedilemeyebilir. Böyle durumlarda anterior tibial arter ayak bileği seviyesinde saptanıp değerlendirilebilir. Kolaylaştırmak adına nabızlar 0 (yok), 1 (azalmış) ve 2 (normal) olacak şekilde derecelendirilebilir (Bozkurt ve ark., 2016). Nabız anormallikleri ve üfürümler PAH olasılığını arttırır (Khan ve ark., 2006).

2.3.2. Laboratuvar testi

Lipit ve şeker metabolizmasındaki anormallikler ,kronik böbrek yetmezliği,yüksek fibrinojen seviyeleri,crp yüksekliği,periferik kanda monosit sayısının yüksekliği ve inflamatuvar değerlerin yüksekliği PAH gelişim riskindeki artış ile ilişkilidir. Tersine endojen bir antioksidan olarak bilinen bilirubin, azalmış PAH prevalansı ile ilişkilidir (Perlstein ve ark., 2008).

2.3.3. Perifer arter hastalığı için diagnostik metodlar

2.3.3.1. Ayak bileği brakial indeks

Bu indeks ayak bileğinden ölçülen sistolik basıncın brakiyal arterden ölçülen sistolik basınca oranlanmasıyla hesaplanır. ABI'nin sağlıklı kişilerde normal değeri 1-1,4 arasındadır. Hastanın ABI değeri 0,9'un altındaysa hastalarda PAH olduğuna işaretler. Anjiyografik olarak kanıtlanan perifer arter hastalığı olan kişilerde ABI ölçümleri değerlendirildiğinde %90 ila 95 duyarlılık, %98 ila 100 özgünlüğe sahiptir (Norgren ve ark., 2007). ABI'nin aynı zamanda PAH ciddiyeti

öngördürücülüğü yüksektir. Kladikasyonu olan hastalarda 0,5 ila 0,8 arasında kritik bacak iskemisi olanlarda ise genellikle 0,5 'in altındadır. ABI'si 0,9'un altında olan hastalarda kardiyovasküler (KV) ölüm riskinin 2 ila 3 kat arttığı gözlemlenmiş olup 1,40'ın üstünde olması arteriyel sertleşme lehine yorumlanıp kardiyovasküler olay gelişimi ve ölüm riski artışı ile koreledir (Fowkes ve ark., 2008). Eğer hastalar PAH açısından yüksek şüpheliyse ayak parmağı kol indeksine (APKI) bakılması önerilir. Ayak parmağı kol indeksinin 0,7'den küçük olması PAH ile ilişkilendirilir (Gerhard-Herman ve ark., 2016).

2.3.3.2. Egzersiz testi

Egzersiz testiyle hastanın yürüme kapasitesi değerlendirilip kladikasyonun başladığı ve yürümeye devam edemediği seviye değerlendirilir. Koşu bandı egzersiz protokolleri sabit ya da ilerleyici hız ve eğimde yapılan egzersizlerden oluşur. Sabit test genellikle %12 eğimde ve saatte 3,2 km hızda yapılır. İlerleyici protokol ise tipik olarak derecenin her 2-3 dakikada bir %2 arttırıldığı sabit 3,2 km hızda yapılır.

Bazı iliak arter darlığı olan ve kladikasyo tarifleyen hastalarda istirahatte basınç düşmesi olmayabilir. ABI ölçümleri normal gelebilir. Bu hasta grubuna egzersiz testi yapıldığında kanın akış hızı artacağından bu lezyonlar hemodinamik olarak anlamlı hale gelecektir. Bu hastalara 5 dk süreyle veya semptomatik oluncaya kadar egzersiz testi yapılır. ABI ölçümleri test öncesi ve sonrası not edilir %15-20'lik bir düşme PAH lehine yorumlanır (Hiatt ve ark., 2001; Yücel ve ark., 1999).

2.3.3.3. Cilt perfüzyon basıncı

Cilt perfüzyon basıncı (CPB), dokuların metabolik durumlarını ve perfüzyonunu göstermek için kullanılan bir yöntemdir. Radyoizotop, pletismografi ve doppler yöntemi ile ölçüm yapılabilir. Manşon indirilirken radyoizotop silinmesi, doppler pulsatil akımının yeniden ortaya çıkması yada eritrositlerin hareketinin ilk gözüktüğü basınç noktası bize CPB'yi verir. Ölçüm değerlerinin 30-50 mmHg arasında olması yaranın iyileşeceğini düşündürür. CPB ölçümleri bize iskeminin ciddiyeti ve amputasyonun hangi düzeyden yapılabileceği hakkında yol gösterir. Hastada transkutanöz oksijen basıncı ve cilt perfüzyon basıncı normal olduğu halde yara

iyileşmiyorsa ateroskleroz dışında tanılara yönelmek gerekir (Nilsén ve ark., 1967; Yamada ve ark., 2008).

2.3.3.4. Transkutanöz oksimetri

Transkutanöz oksimetri kullanılarak invaziv olmayan şekilde yerleştirilmiş ve ısıtılmış elektrotlar aracılığıyla transkutanöz oksijen basıncı (TkOB) ölçümü yapılır (Fife ve ark., 2009). Bu ölçümler bize dokunun metabolik durumu ve perfüzyonu hakkında bilgi verir. Bununla yanında, elektrotlar yara kenarlarına konulduğu için, bu tekniğin yaranın gerçek oksijen basıncını vermediğini bilinmelidir. Sağlıklı bir insanda TkOB değeri 50 mmHg'nin üzerindedir (Dooley ve ark., 1997). Kronik ekstremitayı tehdit edici iskemisi bulunan hastalarda genellikle TkOB değeri 30 mmHg'nin altında olup hatta çoğunlukla TkOB'nin 20 mmHg'nin altında olduğu izlenmiştir. Ölçülen değerin 30 mmHg üzerinde olması yaranın iyileşebileceği yönünde öngördürücü bilgi vermektedir (Burbelko ve ark., 2013).

2.3.3.5. Görüntüleme metodları

2.3.3.5.1. Doppler ultrasonografi

Doppler ultrasonografi, yüksek frekanslı ses dalgaları aracılığı ile dokuların ve vücut sıvılarının hareketinin ve bunların proba göre hızlarının görüntülenmesini sağlayan bir araçtır. Bu teknikle noninvaziv bir yöntemle arterlerin anatomik özelliklerinin yanı sıra darlık ve varsa aterosklerozun ciddiyetiyle ilgili bilgi sahibi oluruz. Damar yapısı gri skalalı B-mod ultrason görüntülemesi, nabızlı doppler hız ölçümleri ve doppler kayması verilerinin kodlanması sayesinde kolay bir biçimde değerlendirilebilir ve bu sayede damar bulunan aterosklerotik plak kolaylıkla görülebilir. Damar açıklığı gri skala olmadan da doppler vasıtasıyla değerlendirilebilir. Alt ekstremitede fizyolojik olarak doppler dalga biçimi üç fazda karşımıza çıkmaktadır. Sistol sırasında hızlı ileri akım, erken diyastol sırasında geçici bir akım dönüşü ve geç diyastol sırasında yavaş bir ileri akım komponentlerinden oluşur. Darlık ve ateroskleroz varlığında akımlarda değişiklikler gözlenir. Sistolik akımda yavaşlama, erken diyastolik geri dönüş kaybı ve pik frekans azalması

gözlenir. Sonuçta darlık ve aterosklerozun distalinde karakteristik trifazik akım kaybolur yerini monofazik bir akıma bırakır ve diastolde de sürekli ileriye doğru olan bir akım (persistan antegrad akım) gözlenir.

Nabızlı doppler hız ölçümleri ateroskleroz ve stenozun yerini belirlemek için kullanılır. Nabızlı doppler hız ölçümleri renkli dopplerde akım anormalliği düşündüğümüz durumlarda tercih edilebilir. Aterosklerotik plak düzeyinde akım hızının iki kat yada daha fazla yükseliş göstermesi damar çapının %50 veya daha fazla, üç kat yükselmesi ise çapın %75 veya daha fazla daralmış olduğunu gösterir. Tıkalı olan damarda ise akım sinyali olmaz.

2.3.3.5.2. Bilgisayarlı tomografik anjiyografi

Bilgisayarlı tomografik anjiyografide (BTA), kontrast maddeyle periferik arterler görüntülenir. Görüntüler üç boyutlu olarak incelenebilir. Anjiyografiye göre BTA'nın %50 ve üzerindeki stenozları göstermedeki özgüllük ve duyarlılığı sırasıyla %96 (%93-%97) ve %95 (%92-%97) tir (Met ve ark., 2009). Doppler ultrasonografinin yapan operatöre göre farklı yorumlanabilmesi ,obez kişiler ve kalıfık damarlarda net görüntü elde edilememesi nedeniyle BTA ultrasonografiye göre tercih edilebilir. İşlem esnasında kontrast madde ve radyasyona maruz kalınması dezavantajlarıdır.

2.3.3.5.3. Manyetik rezonans anjiyografi

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA), noninvaziv bir tekniktir. Arter anatomisi gadolinyumlu MRA ile daha net görüntülenebilmektedir. Radyasyon olmaması ve operatörden bağımsız olması avantajı iken çekim süresindeki uzunluk çoğu merkezde bulunmaması ve kapak replasmanı gibi metalik cihaz takılı olan kişilerde çekilememesi dezavantajıdır. Tanıda %96-100 özgüllüye ve %93-100 duyarlılığa sahip olması PAH tanısında kullanılabilecek faydalı bir yöntem olduğunu göstermektedir (Koelema ve ark., 2001).

2.3.3.5.4. Dijital substraksiyonlu anjiyografi

Dijital substraksiyonlu anjiyografi (DSA) perifer arter hastalığında kullanılan diğer görüntüleme tetkikleri içerisinde kullanılan referans görüntüleme tekniğidir. İnvaziv olması ve komplikasyon riski nedeniyle yerini diğer noninvaziv tetkiklere bırakmıştır. Rutin olarak tanısal amaçlı değil, endovasküler girişim planlanan hastalarda aynı seansta tercih edilir. American College of Cardiology kılavuzuna göre kritik bacak iskemisinde diğer görüntüleme tekniklerini kullanmak yerine zaman kaybedilmeksizin sınıf 1 endikasyonla kontrastlı anjiyografi yapılması önerilmektedir (Gerhard-Herman ve ark. 2017).

2.4. Near İnfrared Spektroskopi

Near infrared spektroskopisi doku oksijenizasyonunu ışığın dalga boyundan faydalanarak (700-1000 nm) değerlendiren noninvaziv bir uygulamadır. Bu yöntemle dokuda oksijenizasyonunu yansıtan oksihemoglobin ve deoksihemoglobin arasındaki fark ölçülüp o doku bölgesindeki oksijen saturasyonu belirlenir. Hemoglobin sinyali %75-85 (2/3) venöz ve %15-25 (1/3) arteriyel ağırlıklıdır. Pratikte doku oksijenizasyonundaki değişiklikleri izleme olanağı sağlar. NIRS, epilepsi, cilt karsinomu, kalp kapak hastalığı, aterosklerotik tıkalıcı hastalık, alzheimer hastalığı, yaşlanma, pigmentli cilt, meme kanseri, biliyer atrezi, şizofreni, akciğer hastalığı, migren, servikal displazi, aterosklerotik plaklar, romatoid artrit gibi birçok alanda kullanılmıştır (Akiyama ve ark., 1994; Canvin ve ark., 2003; Hock ve ark., 1995; Hock ve ark., 1996; Hornung ve ark., 1999; Jensen ve ark., 2002; Lauridsen ve ark., 2003; Liu ve ark., 2005; Okada ve ark., 1994; Scheuermann-Freestone ve ark., 2003; Shinoura ve Yamada., 2005; Wang ve ark., 2002; Watanabe ve ark., 2002; Watanabe ve ark., 2004).

2.5. Perifer Arter Hastalığında Tedavi Yaklaşımı

Tedavide amaç mortalite ve morbiditeyi azalmak; inme, miyokard infarktüsü ve ölüm riskinin azaltılmasıdır. Kladikasyo tarifleyen hastalar egzersiz ve medikal tedaviden fayda görmektedir. Eğer kladikasyo egzersiz ve medikal tedaviye

dirençliyse revaskülarizasyon önerilir (Norgren ve ark. 2007). Kritik bacak iskemisi varlığında ön planda endovasküler girişim ve cerrahi rekonstrüksiyon tercih edilir (Gerhard-Herman ve ark., 2017).

2.5.1. Sigaranın bırakılması

Sigara PAH açısından risk teşkil ettiği için ; hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltmak için hastalara sigaranın bırakılması ve pasif içicilikten sakınılması önerilir (Bullen ve ark., 2008). Gerekirse nikotin replasman tedavisi, bupropion ve veraniklin gibi medikal tedavilerde destek amaçlı verilebilir (Gonzales ve ark., 2006).

2.5.2. Diyabet tedavisi

Diyabetik hastaları ateroskleroza daha yatkın olup özellikle popliteal arter seviyesi ve aşağısında ateroskleroz toplumdaki diğer bireylere göre daha sık görülmektedir. Diyabetik ayak yarasına sahip hastaların neredeyse yarısında PAH'da gözlenmektedir (LoGerfo ve Coffman., 1984). Beş prospektif randomize çalışmadan yapılan bir meta analiz yoğun glisemik kontrolün ölümcül olmayan miyokard infarktüsünde azalmaya yol açtığı, ancak inme ve tüm nedenlere bağlı mortalitede azalmaya yol açmadığı görülmüştür. Klavuzlar PAH ve DM olan hastalarda glikozile hemoglobin (HbA1c) $\leq$ %7,0 altında tutulmasını önermektedir.

2.5.3. Lipid düzenleyici ilaçlar

Perifer arter hastalığı olan tüm hastaların serum düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü <55 mg/dL'ye düşürülmeli veya başlangıç LDL kolestrolün seviyesi 70-135 mg/dL arasındaysa $>\%50$ azaltılmalıdır (Piepoli ve ark., 2016). Alt ekstremitte arter hastalığı bulunan hastalarda semptomların şiddetine bakılmaksızın statin tedavisinin başlanması gerektiği önerilmiş olup mortalite ve morbiditeyi azalttığı bilinmektedir (Antoniou ve ark., 2014; Aung ve ark., 2007). Yapılan çeşitli araştırmalarda lipit düşürücü tedavinin kardiyovasküler olay riskini %26 düşürdüğü gözlemlenmiştir (Aung ve ark., 2007; Heart Protection Study Collaborative Group, 2007). Hastalar ileri evre olsa bile faydası kanıtlanmıştır (Westin ve ark., 2014).

Seçilmiş hastalarda ezetimib ile kombinasyon tedavisinde faydası gözlemlenmiştir (Murphy ve ark., 2016). Yine birçok çalışma statin tedavisinin yürüme hızı ve yürüme mesafesi üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermiştir (Dermott ve ark., 2003). Fourier çalışması, aterosklerotik hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler olayları azaltmak için proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9'u inhibe eden bir monoklonal antikor olan evolokumabın tek başına statinlere göre ek yararlarını göstermiştir (Sabatine ve ark., 2017).

2.5.4. Antitrombotik ilaçlar

Perifer arter hastalarında ekstremiteler ile ilişkili ve genel kardiyovasküler olayları engellemek için antiplatelet ajanlar kullanılır (Aboyans ve ark., 2017). Biri genel popülasyonda, diğeri diyabetes mellituslu hastalarda olmak üzere yapılan iki çalışmada subklinik PAH olanlarda aspirinin fayda sağlamadığı gözlemlenmiştir (Belch ve ark., 2008; Fowkes ve ark., 2010). Semptomatik PAH olanlarında ise aspirinin inme ve kardiyovasküler ölüm açısından koruyuculuğunun olduğu gözlemlenmiştir (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). İskemik olay riski altındaki hastalarda yapılmış başka bir çalışmada ise klinik PAH olan hasta alt grubunda klopidoğrelin aspirinden üstün olduğu ve ölümcül olmayan miyokard infarktüsü, inme, kardiyovasküler ölümden anlamlı azalma sağladığı görülmüştür (CAPRIE Steering Committee, 1996). İkili antiplatelet tedavinin tek başına aspirine göre üstünlüğü gözlemlenmemiştir (Schmit ve ark., 2014).

Cerrahi girişim yapılmış 952 hastanın meta-analizinde, greft açıklığının sağlanmasında aspirin kullanımının plaseboya göre daha üstün olduğu gözlemlenmiştir (Bedenis ve ark., 2015). Aspirin K vitamini antagonisti ile karşılaştırıldığında greft açıklığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. K vitamini kolunda major kanama iki kat daha fazla görülmüştür (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study, 2000). İkili antiplatelet tedavinin cerrahi bypass yapılan hastalarda aspirinden üstün olmadığı görülmüştür (Belch ve ark., 2010). Endovasküler girişim sonrası ikili antiplatelet tedavinin stent tipine bakılmaksızın en az bir ay kullanımı tavsiye edilmektedir (Aboyans ve ark., 2017).

Koroner arter hastalığı ile PAH birlikteliği klinik tablodan bağımsız kötü prognoz göstergesidir. Koroner arter hastalığı ve PAH eşlik etmesi durumunda ikili antiagregan tedavinin süresi uzatılabilir (Aboyans ve ark., 2017). Perkütan revaskülarizasyon uygulanan PAH hastalarında, önceden akut koroner sendrom (AKS) yada perkütan koroner girişim (PCI) öyküsü (<1 yıl) varsa ikili antiplatelet tedavi 1 ayı aşabilir.

2017 European Society of Cardiology (ESC) kılavuzunda uzun dönem tekli antiplatelet tedavi semptomatik hastalara, revaskülarizasyon yapılmış hastalara ve infrainguinal bypass yapılmış hastalara önerilmektedir. Tekli antiplatelet tedavide klopidoğrel aspirine tercih edilebilir. Stent implantasyonu sonrası en az bir ay ikili antiagregan tedavi önerilmektedir. Faydası kanıtlanmadığı için asemptomatik PAH hastalarına antiagregan tedavi önerilmemektedir.

2.5.5. Antihipertansif ilaçlar

Hipertansiyonun kontrol altına alınması kardiyovasküler olayların önlenmesinde önem arz etmektedir. Mevcut ESC kılavuzunda tansiyonun 140/90 mmhg'nin altında tutulması hedeflenmektedir. PAH hastalarında yaşam tarzı değişikliği ve tuz alımının kısıtlanması (<5–6 g/gün) önerilmektedir (Velioğlu ve ark., 2000). Diüretikler, kalsiyum antagonistleri, beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) monoterapi olarak veya farklı kombinasyonlarda antihipertansif tedavi için kullanılabilir. ACEI'lerin ve ARB'lerin PAH'ı olan hasta grubunda mortalite ve morbidite üzerine etkili olduğu gözlemlenmiştir (Velioğlu ve ark., 2000; Velioğlu ve ark., 2008). Beta blokerlerin PAH'lı hastalarda kullanımı kontrendike olmayıp yapılan iki meta-analizde kladikasyo semptomlarını kötüleştirdiği gösterilmemiştir (Paravastu ve ark., 2009; Radack ve ark., 1991). Beta blokerler kullanımı için geçerli bir endikasyon olur ise PAH'lı hastalarda kullanılabilir. Kritik bacak iskemisinde gelişen hastalarda iskemide artışa sebep olabileceği için kan basıncı kontrollü düşürülmelidir.

2.5.6. İntermittan kladikasyo tedavi yöntemleri

2.5.6.1. Egzersiz terapisi

Gözlemci eşliğinde yapılan kontrollü egzersiz rehabilitasyon tedavisi (ERT) ile maksimum yürüyüş mesafesinde %50 ila %200 arasında artış olduğu saptanmış ve semptomlarda gerileme gözlenmiştir (Watson ve ark, 2008). Egzersizler programları en az altı ay, haftada üç gün ve her programda dinlenmeler ile birlikte toplam süre 45 dakika olacak şekilde planlanmalıdır (Gardner ve ark., 2011).

Programlar gözlemci eşliğinde yapılmadığında; yürüşün mesafesinin gözlemci eşliğinde yapılan programlamaya göre daha az arttığı görülmüştür (Fokkenrood ve ark., 2013). Claudication: Exercise versus Endoluminal Revascularization (CLEVER) çalışmasında aorto-iliyak seviyeyi tutan hastalarda endovasküler tedavi ve ERT'nin her ikisinin de medikal tedaviden üstün olduğu gösterilmiştir (Murphy ve ark., 2015).

Bir başka çalışmada ise stabil kladikasyo tarifleyen, aortoiliyak ve femoropopliteal lezyonları bulunan hastalarda ERT ve endovasküler tedavi karşılaştırılmış, 7 yıllık takiplerde bir farklılık gözlenmemiştir (Fakhry ve ark., 2013). Egzersizin kladikasyosu olan hastalardaki faydasının kollateral arterlerin genişlemesi ve endotel aracılı vazodilatasyon olduğu düşünülmüştür (Sandri ve ark., 2005). Aynı zamanda egzersiz PAH 'lı hastalarda; kas mitokondriyal enzim aktivitesi, oksidatif metabolizma ve adenosin trifosfat (ATP) üretim hızında değişiklikler yapması sonucu oksidatif metabolizmada iyileşme yaptığından hastaların performansında artış gözlenmektedir.

Kladikasyo tarifleyen hastalarda; kılavuzlar ERT'yi ilk tercih olarak önermektedir (Gerhard-Herman ve ark., 2017). Kritik bacak iskemisinde egzersiz yapılamayacağı için başarılı bir revaskülarizasyondan sonra egzersiz planlaması yapılabilir (Jakubseviciene ve ark., 2014; Kruidenier ve ark., 2011).

2.5.6.2. Farmakoterapi

Perifer arter hastalığı semptomları için kullanılan farmakolojik tedavi seçenekleri KAH tedavisindeki kadar fazla değildir. Çoğu vazodilatatör tedavi çalışması

kladikasyolu hastalarda etkinlik göstermemiştir. Bazı hipertansif ilaçlar (örneğin verapamil), statinler, antiplatelet ajanlar ve prostanoidlerin yürüme mesafesi üzerinde olumlu etkileri vardır (Aronow ve ark., 2003; Mohler ve ark., 2003; Mondillo ve ark., 2003). En çok çalışma yapılan ilaçlar silostazol, naftidrofuril, buflomedil, pentoksifilin, karnitin ve propionil-L-karnitindir. Silastazol ve naftidrofurilin klinik yararı kanıtlanmıştır.

Silostazol fosfodiesteraz tip 3'ü inhibe eden ve bu sayede siklik adenosin monofosfat yıkımını azaltarak platelet ve kan damarlarındaki yoğunluğunu arttıran bir farmakolojik ajandır. Birkaç klinik çalışma, plasebo ve pentoksifilin ile karşılaştırıldığında silostazol ile maksimum yürüme mesafesinde bir artış olduğunu göstermiştir (Bagger ve ark., 1997; Bedenis ve ark., 2014; Hiatt ve ark., 2008; Stevens ve ark., 2012). Yapılan bir analizde, günde iki kez 100 mg silastozolun, plasebo gruplarında %20'ye kıyasla maksimum yürüme mesafesini ortalama %76'ya çıkardığı gözlenmiştir (Bagger ve ark., 1997).

Başka bir incelemede silostazol ile ortalama %25'lik bir iyileşme tanımlanmıştır (Bagger ve ark., 1997). Silostazol antiplatelet etkilere de sahiptir ve bu nedenle diğer antikoagülan ve antiplatelet ilaçlarla dikkatli bir şekilde kombine edilmelidir (Bedenis ve ark., 2014; Hiatt ve ark., 2008). Randomize çalışmalarda silastazolun endovasküler tedaviden sonra restenoza azalttığı ancak aynı zamanda kanama komplikasyonlarını da artırdığı görülmüştür (Iida ve ark., 2013). Silostazol kullananlarda baş ağrısı, ateş basması, ishal gibi yan etkiler sık görülür. Naftidrofuril oksalat 5-hidroksitriptamin tip 2 antagonistidir ve kas metabolizmasını iyileştirir. Trombosit ve eritrosit agregasyonunu azaltır. Çalışmalar, maksimum yürüme mesafesinde ortalama %74'lük bir artış ve yaşam kalitesinde bir iyileşme göstermiştir (Boccalon ve ark., 2001; de Backer ve ark., 2008).

Yapılan bir çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında yürüme mesafesindeki iyileşme %60 olarak bulunmuştur (Stevens ve ark., 2012). Günde üç kez 200 mg naftidrofuril oksalat dozu önerilir. Naftidrofuril ile ilişkili başlıca mide bulantısı, ishal ve kusma gibi gastrointestinal yan etkiler görülmüştür. Prostanoidler, pentoksifilin, L-arginin, buflomedil veya ginkgo biloba gibi diğer farmakolojik ilaçlar, kladikasyolu

hastalarda önerilecek kadar yeterli veriye sahip değildir (Nicolai ve ark., 2013; Robertson ve ark., 2013; Salhiyyah ve ark., 2012).

2.5.6.3. Revaskülarizasyon

Egzersiz ve medikal tedaviye dirençli semptomları olan hastalarda revaskülarizasyon denenmelidir. Proksimal lezyon varlığından şüphe ediliyorsa (kalça kladikasyonu, azalmış veya kaybolmuş femoral nabızlar) ilk planda revaskülarizasyon düşünülebilir (Norgren ve ark., 2007).

2.6. Kronik Ekstremiteli Tehdit Edici İskemi (KETİ)

KETİ; kronik bir süreçte doku oksijenizasyonunun yeterli olmaması sonucu ortaya çıkan iskemik istirahat ağrısı , deri lezyonu ,gangren veya ülser lezyonu olan tehdit altındaki ekstremiteli ifade etmek için kullanılmaktadır. PAH hastalarının %25 kadarı, her yıl %1-2 civarında KETİ'ye ilerlemektedir. Diyabetik nöropatisi olan hastalar dışındaki lezyonlar oldukça ağrılıdır. İskemik istirahat ağrıları özellikle geceleri artmaktadır. Hastalar ağrılarını azaltmak için ayaklarını sarkıtarak ya da koltuğa oturur pozisyonda uyurlar. Ancak bu durumda ayakta ödem iyice artıp doku perfüzyonu iyice bozulduğundan kısır bir döngü ortaya çıkar.

Ekstremiteli kaybının önüne geçilmesi için acil tedavi edilip revaskülarize edilmelidir. Bazı hastalarda revaskülarize edilmese bile uzuv amputasyona gitmeden uzun süre dayanabilmektedir. Bu hasta popülasyonu genelde diyabetik gurutpan oluşmaktadır (Brass ve ark., 2006). KETİ' de amputasyon riski iskeminin ciddiyeti ve yara enfeksiyonu varlığıyla koreledir.

2.6.1. İskemi ciddiyeti ve risk sınıflaması: Wound, Ischemia and foot Infection (WIFI) sınıflaması

Tanı ve tedaviyi daha efektif yapabilmek için yarısı veya iskemik istirahat ağrısı olan tüm hastaları ilk değerlendirirken WIFI sınıflaması yapılması önerilmektedir (Mills ve ark., 2014). Bu sınıflamadaki hedef popülasyonun özellikleri şu şekildedir;

- Tipik olarak objektif şekilde hemodinamik çalışmalar (Ayak basıncı <30 mmhg, tkob <30 mmhg, ayak bileği basıncı <50 mmhg, ABI <0.40) aracılığıyla doğrulanmış ayaklarda iskemik istirahat ağrısı
- Diyabetik ayak yaraları
- İyileşmeyen alt ekstremitte ya da iki hafta ve üzerinde süren ayak ülserasyonu
- Ayak veya alt ekstremitenin herhangi bir yerini tutan gangren.



WIFI sınıflaması, W (Wound/Yara), I (Ischaemia/İskemi) ve fi (foot infection/ayak enfeksiyonu) olmak üzere 3 bileşenden oluşur. Birleşenlerden herbiri dört kategoriye ayrılır (0 = yok, 1 = hafif, 2 = orta, 3 = şiddetli). WIFI sınıflaması KETİ hatalarının amputasyon riskini ön gördürmede kullanılabilmektedir (Tablo 2.5.).

Tablo 2.5. Wound, Ischemia and foot Infection (WIFI) sınıflaması

Bileşen	Skor	Tanımlama
W	0	Ülser yok (iskemik dinlenim ağrısı)
	1	Gangrenin olmadığı ayakta ya da distal bacakta küçük yüzeysel ülser
	2	Kemik, eklem ya da tendonu içeren derin ülser ± başparmakta sınırlı gangren
	3	Topuğun tüm katmanlarını içine alan derin ülser±kalkaneus tutulumu±yaygın gangren
	ABI	Ayak bileği basıncı (mmHg)
I	0	≥0,80
	1	0,60-0,79
	2	0,40-0,59
	3	<0,40
fi	0	Enfeksiyon bulgusu yok
	1	Sadece cilt ve cilt altı dokuyu içeren lokal enfeksiyon
	2	Cilt/cilt altı dokudan daha derine ilerlemiş lokal enfeksiyon
	3	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

ABI, ayak bileği kol indeksi; TcPO₂, transkutanöz oksimetri transkutanöz oksijen.

2.6.2. Tedavisi

KETİ hastalarında yaşam kalitesinin arttırmak ve amputasyonu önlemek için uygun tedaviye ek olarak risk faktörleri ortadan kaldırılıp yaşam tarzı değişiklikleri yapılmalıdır. Diyabetlilerde sıkı takip ve kan şekeri regülasyonun sağlanması yara bakımı ve enfeksiyon kontrolü, uygun ayakkabı seçimine dikkat edilmelidir.

Kronik ekstremitayı tehdit edici iskemide hastaların ağrıları şiddetli olduğu için, ağrı kontrolünde öncelikle non-steroid anti-inflamatuvar ve parasetamol gibi ilaçlar tercih edilmelidir. Ancak bu ilaçlar çoğunlukla etkisiz kaldığı için narkotik analjezikler kullanılabilmektedir. Bu hastalarda sıklıkla depresyonda görüldüğü için antidepresan ilaçlarında hem depresyon hemde ağrı kontrolünde faydası olmaktadır (Frykberg ve ark., 2003; Setacci ve ark., 2019).

Yapılabilecek tüm hastalara revaskülarizasyon önerilmektedir (Adam ve ark., 2005; Manzi ve ark., 2011). Bir çalışmada açık cerrahi ve perkutan girişim yapılan hastaların sonuçları değerlendirilmiş. İki yıllık takiplerde 2 grup karşılaştırıldığında amputasyon ve sağkalım açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiş olup, iki yıldan uzun hayatta kalan hastalarda ise cerrahi girişim daha iyi sağkalım ve amputasyonsuz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (Teraa ve ark., 2016). KETİ hastalarının tedavisi ile ilgili güncel kılavuz önerileri Tablo 2.7.'de özetlenmiştir.

Tablo 2.6. KETİ hastalarının tedavisi ile ilgili öneriler (ESC 2017 PAH klavuzundan alınmıştır.)

Öneriler	Sınıf	Düzy
Ekstremitayı kurtarmak adına doku kaybı ve/veya enfeksiyonun erken saptanması ve hastaların ilgili ekibine yönlendirilmesi şarttır.	I	C
KETİ'li hastalarda amputasyon riskinin değerlendirilmesi gereklidir.	I	C
KETİ ve diyabeti olan olgularda ideal glisemik kontrol önerilir.	I	C
Ekstremitayı kurtarmak için yapılabilir her durumda revaskülarizasyon önerilir.	I	B
Diz altı lezyonları bulunan KETİ'li hastalarda revaskülarizasyon öncesinde ayaklardaki akımı içeren anjiyografi yapılması düşünülmelidir.	IIa	C
KETİ'li hastalarda kök hücre/gen tedavisinin endikasyonu bulunmamaktadır.	III	B

KETİ hastalarında çoğunlukla izole aortoiliak lezyonlar gözlenmeyip genellikle distal lezyonlar gözlenmektedir. Bu hastalarda MRA yada BTA'ya ek olarak, uygun damarsal ağ değerlendirmesi amacıyla distal plantar kavislere kadar DSA gereklidir (Teraa ve ark., 2016). Bu hastaların revaskülarizasyonunda hibrid prosedürler (örneğin aortoiliak stentleme ve distal bypass) tercih edilmelidir (Aboyans ve ark., 2017).

Kronik ekstremitayı tehdit edici iskemide izole tek lezyonlardan ziyade genellikle aortailiak , diz altı tutulum ile beraber femoropopliteal tutulum vardır. Bu hastalarda endovasküler tedavi planlandığında, potansiyel bypass greftleri bağlamak için gerekli bölgeler korunmalıdır. Cerrahi tedavi planlanırsa bypass, safen ven kullanılarak olabildiğince kısa olmalıdır (Aboyans ve ark., 2017).

Diyabetik hastalarda çoğunlukla İnfrapopliteal lezyonlar gözlenmektedir. Bu hastalara tam bacak DSA yapılması gereklidir (Teraa ve ark., 2016). Stenotik ve kısa lezyonlarda öncelik endovasküler girişimden yana olmalıdır. Krural arterlerin uzun tıkanıklıklarında, otolog ven ile bypass, uzun süreli açıklık ve ekstremité koruması sağlar. Hastalar cerrahi açıdan riskli veya otolog ven yoksa endovasküler tedavi tercih edilebilir (Aboyans ve ark., 2017).

Kronik ekstremitéyi tehdit edici iskemisi bulunan hastaların yönetimi ve infrapopliteal lezyonların revaskülarizasyon seçimi ile ilgili güncel kılavuz önerileri Tablo 2.7.'de özetlenmiştir.

Tablo 2.7. İnfrapopliteal tıkalıcı lezyonların revaskülarizasyonu ile ilgili öneriler (ESC 2017 PAH kılavuzundan alınmıştır.)

Öneriler	Sınıf	Düzey
KETİ'de ekstremitéyi kurtarmak için infrapopliteal revaskülarizasyon gereklidir.	I	C
İnfrapopliteal damarların revaskülarizasyonunda		
Büyük safen ven kullanılarak yapılan bypass endikedir.	I	A
Endovasküler tedavi düşünülmelidir.	IIa	B

2.6.3. Spinal kord stimülasyonu

Omurilik stimülasyonu, revaskülarizasyona uygun olmayıp, revaskülarize edilmesine rağmen ağrıları devam eden seçilmiş KETİ'li hastalarda ağrıyı hafifletmek için tercih edilebilir.

2.6.4. Kök hücre ve gen tedavisi

Bu konuyla ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. Bu tedavide anjiyojenik tedavi ve kök hücre tedavisinden faydalanılarak ağrıyı, iskemiyi ve semptomları azaltmak hedeflenmektedir. Faydalı olduğu yönünde yayınlar olsada birçok çalışmada ise bu durumun aksi yönünde bildirimler mevcuttur (Grossman ve ark., 2007; Nikol ve ark., 2008; Rajagopalan ve ark., 2003). Tromboanjitis obliteranslı hastalar, aterosklerotik PAH olanlara göre bu tedaviden daha çok yarar görmüştür (Teraa ve ark., 2013).

2.6.5. Amputasyon

Yaralı dokuların iyileşmesi arttırmak ve amputasyona gidiş ihtimalini düşürmek için öncelikle revaskülarizasyon yapılmalıdır.

Geri dönüşü olmayan ekstremité iskemilerinde ciddi komplikasyonların önlenmesi konusunda hala son seçenek olarak tercih edilmektedir. Revaskülarizasyon başarısız olup ; ekstremité iskemisi devam eder, optimal tedaviye rağmen nekroze alan büyür enfektif alan artar ise amputasyon düşünülmelidir. Amputasyon planlandığında infrageniküler amputasyon öncelikle düşünülmelidir, çünkü diz ekleminin protez ile hareket kabiliyeti daha iyi olmaktadır. İmmobil hastalarda ise femur amputasyonu tercih edilebilir (Aboyans ve ark., 2017).

2.7. Revaskülarizasyon Yöntemleri

Endovasküler girişimler 2007 yılı ve sonrası dönemde açık cerrahi yerine daha fazla tercih edilmeye başlanmıştır (Cronenwett ve ark., 2014). Endovasküler girişime eğilim arttıkça TASC III klavuzu yazılmak istenmiş, ancak cerrahi operasyonlarla endovasküler girişimleri bire bir karşılaştıran yeterli çalışma olmadığı için kılavuz konusunda ortak bir kaniya varılamamıştır (Ricco ve ark., 2014). Ancak 2015’de açık cerrahi ve endovasküler girişimlerle ilgili kesin öneriler kullanılmadan TASC II’de olmayan infrapopliteal lezyonların sınıflandırılmasına yönelik bir güncelleme yayınlanmıştır. Bu güncellemede de girişim planlanmadan önce yaşam tarzı değişikliği önerilmekte , medikal ve egzersiz tedavisine dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Norgren ve ark., 2007).

Revaskülarizasyonun başarısı klinik ve anatomik faktörlere bağlıdır. Anatomik faktörler içerisinde lezyonun uzunluğu , sayısı ve darlık düzeyini sayabiliriz. DM, KBH ve sigara kullanımını ise klinik faktörler içerisinde sayabiliriz.

2.7.1. Endovasküler girişimler

Endovasküler işlemler ; medikal tedaviye, egzersiz ve rehabilitasyona rağmen yaşam kalitesinde ciddi kısıtlılık olan hastalarda veya KETİ durumunda tercih edilir.

Kılavuzlarda TASC II'ye göre TASC A ve B grubundaki hastalarda endovasküler işlemleri, TASC D grubundaki hastalarda ise cerrahiyi ön planda önermektedir. TASC C grubunda ise hastanın komorbid durumu ve lezyon özellikleri göz önünde bulundurularak cerrahi veya endovasküler işlem tercih edilir (Norgren ve ark., 2007). Endovasküler işlemlerde hedeflenen başarı elde edilemezse cerrahi tedavi denenebilir (Members ve ark., 2011).

Endovasküler işlemlerde öncelikle balon anjiyoplasti uygulanır. Balon anjiyoplasti sonrası restenoz riski proksimalden distale gittikçe artar. İliyak arterlerde en düşükden distale gidildikçe oran artar. İliyak seviyede 5 cm 'den kısa lezyonların balon anjiyoplasti sonrası uzun dönemde restenoz riski oldukça düşüktür (Indes ve ark., 2013). İliofemoral bölgede, endovasküler girişim yapılsa bile uzun oklüde ve kompleks lezyonlar varlığında endarterektomi veya bypass tercih edilebilir. Lezyon infrarenal seviyeye kadar uzanıyorsa aort bifurkasyon bölgesinde endovasküler işlem yapılabilir.

Femoropopliteal darlıklarda profunda femoral arterdeki lezyon durumuna göre revaskülarizasyon veya egzersiz önerilir. Darlık yoksa egzersiz önerilir. Revaskülarizasyon planlanırsa 25 cm'den küçük lezyonlar için endovasküler girişim önceliklidir. Daha büyük lezyon varlığında da endovasküler işlemler yapılabilse de safen veni kullanarak cerrahi bypass uzun dönemde açıklık açısından daha avantajlı olarak görülmektedir. Bu konuda cerrahi ve endovasküler işlemleri karşılaştıran veriler henüz yeterli değildir. Popliteal seviyenin altındaki lezyonlarda ise kladikasyon nadirdir. KETİ hastalarının yaklaşık olarak %70'inde poplitea seviye altında ciddi darlıklar mevcuttur (Fowkes ve ark., 2013).

İnvaziv girişimlerle diz altı arteriyel lezyonlara müdahale edilse bile çoğunlukla amputasyonun önlenmesi için ek ülser cerrahisi gerekmektedir. Taylor ve arkadaşları 1987'de vücudu arterlerin besleme alanlarına göre anjiyozom bölgelerine ayırmıştır. (Taylor ve ark., 1987). Yapılan çalışmalarda 3 ana arterin beslediği 6 anjiyozom bölgesi olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Attinger ve ark., 2006). Bu anjiyozom bölgeleri belirtildikten sonra ülserin olduğu bölgeye göre açılması gereken hedef arter tahmini yapılmaktadır. İnvaziv girişim öncesi anjiyozom bölgesine göre strateji belirleyerek yapılan birçok çalışma diyabetik hastalarda faydalı olduğu sonucuna varılmıştır

(Alexandrescu ve ark., 2008; Alexandrescu ve ark., 2011; Biancari ve ark., 2014; Bosanquet ve ark., 2014; Houlinde ve ark., 2013; Iida ve ark., 2010; Iida ve ark., 2013; Serra ve ark., 2015; Soderstrom ve ark., 2013).

Ayka bileği seviyesinin altındaki lezyonlar için planlanan invaziv girişimlerde pedal ve plantar arterlerde subintimal veya intraluminal rekanalizasyon yöntemlerinin güvenilirliği kanıtlanmıştır (Katsanos ve ark., 2013). Bu seviyelerde stent önerilmemekle birlikte öncelikli olarak balon anjiyoplasti önerilmektedir.

Pedal-plantar loop tekniğinde ATA kullanılacaksa tel ATA'dan dorsalis pedis arterine sonrasında lateral plantar artere (LPA) ve devamında PTA'ya yönlendirilir. Posterior tibial arterde ise tersten yapılır. Bu tekniklerin güvenilirliği kanıtlanmış olup sonuçlar yüz güldürücüdür (Manzi ve ark., 2009). Pedal ark ve distal arteriyel sistem hastalıklı değilse diseksiyon ve trombüs riski fazla olduğundan girişimsel işlemlerden kaçınılmalıdır.

2.7.2. Cerrahi girişimler

Endovasküler girişimlerin uygun olmadığı hastalarda cerrahi girişimler düşünülebilir. Ciddi kladikasyo tarifleyen hastalarda lezyon iliak arterden renal artere kadar uzanıyorsa aorta bifeomoral bypass cerrahisi planlanabilir (Anderson ve ark., 2014). Femoropopliteal lezyon varlığında veya darlık 25 cm üzerindeyse uzun dönemde açıklık oranı yükek olduğu için safen ven kullanılarak bypass yapılabilir. Diz üstü femoropopliteal bypass sonrası büyük safen ven kullanılanlarda 5 yıllık açıklık % 80'dir (Klinkert ve ark., 2004). Diz altı lezyonlarda cerrahi planlandığında anastomoz için distaldeki tibial veya peroneal arterlerden hangisi dominant ve açık ise o tercih edilir. Tibial veya peroneal arterler anastomoz için uygun değilse plantar arterlerde kullanılabilir.

Yapılan bir çalışmada 1404 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup bu hastaların %65'inde anastomoz distalde pedal ya da tibial arterlere bağlanmış. Bir yıllık takiplerde açık kalım oranı %61, sağkalım oranı %83,8, bacak kurtarma oranı % 88,5 olarak bulunmuştur (Conte ve ark., 2006). Yapılan başka bir çalışmada ise distale yapılan bypasslarda açıklık oranı %82,3 olarak bulunmuştur (Albers ve ark., 2004). Diz altında kullanılan graftlerde ven greftlerin protez greftlere göre daha uzun süre

açık kaldığı gözlenmiştir. Diz üstü lezyonlarda cerrahi girişimin başarı ve açıklık oranı diz altına göre daha yüksektir (Norgren ve ark., 2007). Revaskülarizasyon seçenekleri tablo 2.8.'de gösterilmektedir.

Tablo 2.8. Perifer arter hastalığı olanlarda revaskülarizasyon seçenekleri (ESC 2017 PAH klavuzundan alınmıştır.)

Aortoiliak tıkalı lezyonların revaskülarizasyonu ile ilgili öneriler		
Öneriler	Sınıf	Düzy
Kısa tıkalı lezyonlar (<5 cm) için endovasküler yöntem öncelikli strateji olarak önerilir.	I	C
Cerrahi işlem için uygun olan hastalarda bulunan aortoiliak lezyonlarda aorto(bi)femoral bypass düşünülmelidir.	IIa	B
Şiddetli komorbidit durumları olan hastalardaki uzun ve/veya iki taraflı lezyonları bulunan hastalarda ilk olarak endovasküler yöntem düşünülmelidir.	IIa	B
Deneyimli ekipçe yapıldığı ve sonrasındaki cerrahi seçenekleri kısıtlamadığı zaman aortoiliak tıkalı lezyonlar için endovasküler yöntem öncelikli strateji olarak düşünülmelidir.	IIb	B
Provizyonel stent implantasyonu yerine birincil stentleme düşünülmelidir.	IIa	B
Böbrek arterlerine kadar uzanan aort tıkanıklığı olan uygun hastalarda cerrahi girişim düşünülmelidir.	IIa	C
İliofemoral tıkalı lezyonlarda, iliak stentleme ve femoral endarterektomi veya bypassın bir arada olduğu hibrit bir strateji düşünülmelidir.	IIa	C
Yalnızca revaskülarizasyon açısından başka seçeneği olmayan olgularda ekstraanotomik bypass endike olabilir.	IIb	C
Femoropopliteal tıkalı lezyonların revaskülarizasyonu ile ilgili öneriler		
Öneriler	Sınıf	Düzy
Kısa lezyonlar (<25 cm) için endovasküler yöntem öncelikli strateji olarak önerilir.	I	C
Kısa lezyonlar (<25 cm) için birincil stentleme düşünülmelidir.	IIa	A
Kısa lezyonlar (<25 cm) için ilaç salımlı balonlar düşünülebilir.	IIb	A
Kısa lezyonlar (<25 cm) için ilaç salımlı stentler düşünülebilir.	IIb	B
Stent içi restenozun tedavisinde ilaç salımlı balonlar düşünülebilir.	IIb	B
Cerrahi açıdan yüksek riskli olmayan olgularda, otolog bir ven varsa ve beklenen yaşam süresi >2 yılsa uzun süperfisyal femoral arter lezyonları (≥25 cm) için bypass endikedir.	I	B
Femoropopliteal bypass için otolog safen ven greft olarak seçilir.	I	A
Diz üstü bypass endikasyonu bulunan hastalarda otolog safen ven yoksa, protez greft kullanımı düşünülmelidir.	IIa	A
Cerrahi açıdan uygun olmayan hastalardaki uzun femoropopliteal lezyonlarda (≥25 cm) endovasküler tedavi düşünülebilir.	IIb	C

2.8. Akut Ekstremitte İskemisi (AEİ)

Ekstremitte kanlanmasının aniden bozulmasına neden olan ve ekstremitte canlılığını tehdit eden durum olarak ifade edilebilir. Hastalar kladikasyo, istirahat ağrısı, motor ve duyu kaybı, parastezi ve nabız alınamaması gibi şikayetlerle gelebilirler. Bu hastaların komorbid hastalıkları fazla olduğundan uzun dönem prognozu kötüdür. Hızlı tanı konup tedaviye hemen başlanmalıdır. İlk olarak Doppler Ultrasonografiyle arter kontrol edilmelidir. Tıkanıklığın ciddiyeti, aciliyeti ve nörolojik defisit olup olmasına göre girişim zamanına karar verilmelidir. Hastaların klinik şikayetleri değerlendirilip rutherford sınıflamasına göre gruplandırılmalıdır. Rutherford sınıflaması, tablo 2.9.'da verilmiştir.

Tablo 2.9. Rutherford sınıflamasına göre akut alt ekstremitte iskemisi klinik kategorileri (ESC 2017 PAH klavuzundan alınmıştır.)

Derece	Kategori	Duysal kayıp	Motor defisit	Prognoz
I	Canlı	Yok	Yok	Ani tehdit yok
IIA	Kısmen tehdit altında	Yok/çok az (başparmak)	Yok	Tedaviyle geri dönüşlü
IIB	Direkt tehdit altında	Başparmaktan fazla	Hafif/orta	Revaskülarizasyo ile geri dönüşlü
III	Geri dönüşümsüz	Derin hissizlik	Derin paralizi	Motor duyu kaybı, kalıcı sinir hasarı

Tanı sonrası hastalara unfraksiyone heparin başlanmalıdır. Parsiyel tromboplastin zamanı takip edilmeli 1,5 ila 2,5 katı olacak şekilde doz düzenlenmelidir. Hastanın bacakları; yer çekiminden daha fazla yararlanabilmek ve perfüzyon basıncının daha fazla olmasını sağlamak için göğüs seviyesinden aşağıda tutulmalıdır. Ekstremitenin canlılık kaybı söz konusuysa revaskülarize edilmelidir. Bu revaskülarizasyon yöntemlerinin içerisinde trombüs aspirasyonu, katater yardımıyla trombolitik verilmesi, perkütan mekanik trombüs ekstraksiyonu, cerrahi trombektomi ve bypass sayılabilir. Hasta komorbiditesi yüksek ise endovasküler tedavi tercih edilebilir. Nörolojik defisit var ise trombüs ekstraksiyonu, trombüs aspirasyonu ve cerrahi trombektomi yapılabilir. Kateterden verilen trombolitik ise nörolojik defisit yokluğunda ve ciddiyeti daha düşük olan hasta grubunda tercih edilir.

Sistemik trombolitik önerilmemektedir. Yapılan çalışmalarda bir aylık mortalite düzeyi değerlendirildiğinde trombolitik ve cerrahi arasında bir üstünlük saptanmamıştır (Berridge ve ark., 2002). Tablo 2.10.'da AEİ olan hastaların tedavisi ile ilgili öneriler bulunmaktadır.

Tablo 2.10. Akut alt ekstremitte iskemisi ile başvuran hastaların tedavisi ile ilgili öneriler (ESC 2017 PAH klavuzundan alınmıştır.)

Öneriler	Sınıf	Düzy
Nörolojik defisit olması durumunda acil revaskülarizasyon gereklidir.	I	C
Hasta bazında değerlendirilmek üzere, nörolojik defisit yoksa, ilk görüntüleme işlemi sonrasındaki birkaç saat içinde revaskülarizasyon önerilir.	I	C
Heparin ve analjeziklerin en kısa zamanda verilmesi gereklidir.	I	C

2.9. Hemogram Parametreleri

2.9.1. Tam kan sayımı

Tam kan sayımı kanda hücrelerin sayıları morfolojileri ve oranları hakkında önemli bilgiler vermektedir. Rutin bir tam kan sayımı raporu hemoglobin, hematokrit, eritrosit indeksleri [MCV (mean corpuscular volume), MCH (mean corpuscular hemoglobin), MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration), RDW (red cell distribution width)) trombosit sayı ve indeksleri (MPV (mean platelet volüme), PDW (platelet distribution width)) ve lökosit (nötrofil, eozinofil, bazofil, lenfosit, monosit) düzeyleri hakkında bilgi vermektedir.

Eritrositler (RBC); çekirdeksiz, iki yüzü konkav ve disk şeklinde olan doku oksijenasyonunu sağlayan hemoglobini taşıyan kanın şekilli elemanlarıdır. Kandaki normal değerleri kadınlarda milimetreküpde 3,9-5,5 erkeklerde ise 4,1-6 milyon düzeylerindedir. Eritrosit düzeyinin normal aralığın altında olması anemi, üstünde olması ise polisitemi olarak değerlendirilmektedir.

Lökositler (WBC); çekirdekli olup vücudun temel savunma sistemi hücrelerinden biridirler. Granüllü olup olmamalarına göre 2 grupta incelenirler. Granüllü olanları; nötrofil, eozinofil ve bazofillerden oluşurken granülsüz olanları ise lenfosit ve monositlerden oluşmaktadır. Granüllü olanlar ve monositler kemik iliğinde üretilirken lenfositler kemik iliğinin yanı sıra timüs, lenf düğümleri, lenfoid dokular ve dalakta üretilmektedir. Erişkin insanlarda kanda milimetreküp 6000-10.000 arası lökosit bulunmaktadır.

Nötrofiller (NEU); inflamasyondan sorumlu temel hücrelerdir. Lökositlerin %60-70'i nötrofillerden oluşmaktadır. Fagositoz yaparak vücudun savunma sistemine destek olmaktadırlar. İnflamatuar bölgelerden salınan kemoatraktan gibi mediyatörler aracılığıyla o bölgeye göç edip o inflamasyonun olduğu alanda görev yapan ilk hücrelerdendir.

Eozinofiller (EOS); genellikle paraziter enfeksiyonlar ve alerjik durumlarda seviyeleri yükselmektedir. Lökositlerin yaklaşık %2-4'ü eozinofillerden oluşmaktadır.

Bazofiller (BASO); sitoplazmadaki granülleri hematoksilen boyası ile koyu mavi boyanır. Bu granüllerde heparin, serotonin, histamin, peroksidaz gibi maddeler bulunmaktadır. Lökositlerin yaklaşık %0-2'sini oluşturmaktadır. Fagositoz yetenekleri sınırlıdır. Dokulara geçince mast hücresi niteliği kazanırlar.

Monositler (MONO); çekirdekli, fasulye şeklindeki hücrelerdir. Lökositlerin yaklaşık %3-8'ini oluşturmaktadır. Kanda kısa süreli kalıp dokulara göç ederler ve doku makrofajlarını (kupffer, mikrogliya, vs.) oluştururlar. Bu sistem retiküloendotelyal sistem olarak adlandırılmaktadır ve güçlü fagositer özellikleri mevcuttur.

Lenfositler (LYM); lökositlerin %25-30'unu oluşturmaktadır. Hücresel immüniteden sorumlu T lenfositler ve humoral immüniteden sorumlu B lenfositler olmak üzere iki tipi mevcuttur. Timüste üretilen T lenfositler lenfokin salgılayarak immün sistemi aktifler ayrıca B lenfositlerini uyarıp antikor üretimini sağlar. Humoral immüniteden sorumlu B lenfosit aracılı savunmada ise immünglobulin antikorları rol oynar. B lenfositler makrofajlardan antijenik uyarıyı aldıktan sonra plazma hücrelerine dönüşür ve antikor üretir. Enfeksiyon durumlarında veya hematolojik malignitelerde lenfosit sayısında artış olabilir, bu durum lenfositoz

olarak adlandırılmaktadır. Lenfopeni ise lenfoma, immün yetmezlik ve enfeksiyon gibi durumlarda lenfosit sayısının normalden düşük olması olarak adlandırılmaktadır.

Plateletler (PLT); kanın en küçük, çekirdeksiz, disk şeklindeki elemanlarıdır. Megakaryositlerden köken alırlar. Milimetreküp kanda 150.000-450.000 civarı bulunmaktadırlar. Kanamanın önlenmesinden yani hemostazdan sorumludurlar. Kan damarı travmaya uğradığında vazokonstriksiyon sonrası adezyon ve agregasyonda görev alarak tıkaç oluşturup kanamanın kontrol altına alınmasında rol oynarlar. Sayılarının kanda düşük olması trombositopeni olarak ifade edilip kanamaya yatkınlık yaratır. Fazla olması durumu ise trombositoz olarak ifade edilir ve pıhtılaşmaya yatkınlık yaratır.

2.9.2. Nötrofil/Lenfosit oranı

Aterosklerotik değişiklikler lökositlerinde rol aldığı inflamatuvar değişikliklerle bağlantılıdır (Perreire ve ark., 2008). Bu inflamatuvar yanıt nötrofil sayılarında artış ve lenfosit sayılarındaki düşüşle karşımıza çıkmaktadır (Pernerstorfer T ve ark., 2000). Aterosklerotik değişikliklerin artmasında ve tromboembolik olayların gelişmesinde inflamasyonun rol aldığı görülmüştür (Grau ve ark., 2004).

Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), inflamasyonu göstermesi açısından ve prognostik açıdan önem teşkil etmektedir. Bu oran iskemik inmede prognozla, iskeminin ciddiyetiyle ve tekrarlayan iskemik ataklarla ilişkili bulunmuştur (Xue ve ark., 2017).

Nötrofil sayısının fazlalığının ise iskemik vasküler hadiselerin artışıyla orantılı olduğu gözlenmiştir (Baetta ve ark., 2010).

Karotis arter darlığı ve PAH olanlarda NLO düzeyi prognozla ilişkili bulunmuştur. Yüksek NLO düzeyleri PAH hastalarında kardiyovasküler olaylarda artışla ilişkilendirilmiş olup kritik bacak iskemisi gelişme ihtimaliyle korele olduğu görülmüştür (Majer ve ark., 2013).

ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (Mİ) hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada perkütan girişim sonrası 24 saat içinde görülen nötrofil düzeylerindeki artış mortalite, reinfarkt, kalp yetmezliği, kardiyojenik şok ve ventriküler aritmilerle ilişkili bulunmuştur (Chia ve ark, 2009).

Yapılan alışmalar ışığında lökosit düzeylerindeki yüksekliğin aterosklerotik vasküler hastalıklarda artışla korele olduğu ve prognostik açıdan önem arz ettiği grlmştir.

2.9.3. Platelet/Lenfosit oranı

Platelet sayısının yüksekliği zayıf kardiyovasküler olaylarla ilişkilidir. Lenfosit düzeylerindeki düşüklük ise artmış kardiyovasküler olaylar, artmış mortalite ve morbiditeyle ilişkilidir (Nikolsky ve ark., 2007).

Platelet sayısının lenfosit sayısına oranı (PLO), inflamatuvar bir belirteç olarak kullanıldığı gibi kardiyovasküler olayların gelişmesi açısından n gördürücü olarak da kullanılabilmektedir (Koseoglu ve ark., 2015).

PLO düzeyleri anjiyografi yapılp koroner arterlerinde anormallik olanlarda normal olanlara göre ayrıca karotis arter darlığı olanlarda normal olanlara göre ve metabolik sendromlu haslarda normal popülasyona göre daha yüksek olarak gözlemlenmiştir (Varım ve ark., 2016).

Yapılan alışmalarda PLO düzeylerinin tek başına lenfosit veya trombosit sayısına göre miyokard infarktüsü sonrası yapılan girişimsel işlemlerde noreflow gelişme riski öngördürücülüğünün daha yüksek olduğu saptanmıştır (Vakili ve ark., 2017).

PLO düzeyleri aynı zamanda stabil koroner arter hastalığı açısından da prognostik öneme sahip olup KAH ciddiyeti ile koreledir (Akboğa ve ark., 2015).

Perifer arter haslarında yapılan çalışmalar henüz yeterli olmasa da bu hastalarda da PLO düzeylerinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Yapılan alışmalar sonucu kritik ekstremitte iskemisi olan hastalarda PLO düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve Fontaine sınıflamasına göre PAH ciddiyeti ile çok anlamlı olmasa da ilişkili saptanmıştır (Uzun ve ark., 2017).

2.9.4. Eritrosit dağılım genişliği (RDW)

RDW eritrositlerin büyüklüğündeki değişikliği niteleyen anizositoz düzeyini yansıtan bir ölçüttür. Eritrosit boyutlarındaki çeşitlilik ne kadar fazlaysa RDW düzeyi o kadar

yüksektir. B12, folat ve demir eksikliği, hemoliz ve kan transfüzyonu sonrasında RDW düzeylerinde yükseklik saptanabilir (Fukuta ve ark., 2009).

İnflamasyon durumunda crp ve sedim yüksekliği ile RDW düzeyleri ile korele olarak yüksek saptanmıştır (Lippi ve ark., 2009).

Yapılan çalışmalar sonucu yüksek RDW düzeylerinin koroner arter hastalarında mortalite öngördürücülüğü ile ilişkili olduğu saptanmıştır. RDW düzeylerinin akut koroner sendromla gelen hastalarda ve kalp yetmezliği olan hastalarda normal popülasyona göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Shah ve ark., 2017).

Perifer arter hastalarında RDW düzeylerinin yüksekliği ile bu hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite yüksekliğinin korele olduğu gözlenmiştir (Ye ve ark., 2010).

RDW yüksekliği aterosklerotik hastalıkların ciddiyetiyle ilişkili olduğu gibi kalp yetmezliğinin ciddiyeti miyokardiyal skar dokusunun ciddiyetiyle de ilişkilidir (Magri ve ark., 2017).

Aterosklerotik durumlarda RDW düzeyinin yüksek saptanmasının patofizyolojik nedeninin tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) gibi inflamatuvar ajanların artmasına bağlı eritropoezin baskılanması sonucu dolaşıma giren juvenil eritrosit sayısının artması olarak düşünülmektedir (Pierce ve ark., 2005).

2.9.5. Ortalama platelet hacmi (MPV)

MPV, trombosit boyutlarının bir göstergesi olup trombosit aktivasyonu hakkında bilgi verir. MPV düzeylerindeki yükseklik kemik iliğinde yeni platelet üretildiğine işaret eder. Yeni üretilen bu plateletlerin hacmi ve boyutları daha büyüktür. Yani artmış trombosit aktivasyonu platelet hacmi ile bağlantılıdır.

MPV düzeylerindeki yüksekliğin koroner arter hastalığının ciddiyetiyle korele olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (Lippi ve ark., 2009).

MPV düzeylerinin aterosklerotik durumlarda da yüksek olduğu saptanmıştır. Ciddi koroner arter hastalığı olanlarda kemik iliğinde daha büyük ve fazla miktarda

trombositlerin üretimine bağlı aterosklerozun daha da ilerlemesine neden olabileceği düşünülmektedir (Uysal ve ark., 2016).

PAH hastalarında henüz net veri olmamakla birlikte ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada anjiyografi yapılan PAH saptanan hastalarda MPV düzeylerinin normal popülasyona göre çok da farklı olmadığı gözlemlenmiştir (Ozluk ve ark., 2015). Ancak henüz veriler yeterli değildir.

2.9.6. Platelet dağılım genişliği (PDW)

PDW, trombositlerin kandaki büyüklüğünün bir ölçütü olup trombosit aktivasyonu hakkında bilgi vermektedir. PDW düzeylerindeki yükseklik trombojeniteye yatkınlık yaratır. Yüksek PDW düzeylerinin artmış koroner arter hastalığı, PAH ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Perkütan koroner girişim yapılan akut koroner sendromlu hastalarda yüksek SYNTAX skoru ile korele olduğu gözlemlenmiştir (Akin ve ark., 2015).

PDW düzeyleri göğüs ağrısıyla gelen AKS'li hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş olup hastane yatışlarında stent trombozu ve restenozu ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (Ulucan ve ark., 2016).

2.9.7. Eozinofil/Lenfosit oranı

Eozinofil düzeyinin lenfosit düzeyine oranı olarak nitelendirilen ELO yapılan çeşitli çalışmalarda ön planda alerjik hastalıklarla ilişkili olduğu gözlemlenmiş olsa da yeterli çalışmalar henüz mevcut değildir. Yapılan bir çalışmada stent takılan hastalarda stent sonrası restenoz gelişmiş hasta grubunda daha yüksek olarak saptanmıştır (Bilik ve ark.).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu Özellikleri

Bu çalışma için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 28.07.2021 tarihinde onay alınmış olup, sayı numarası E-16214662-050.01.04-49027-133 dür.

Çalışmamıza 2021-2023 Tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Kardiyoloji bölümünde periferik arter hastalığına bağlı perkütan girişim yapılan 106 hasta dahil edildi. Çalışmamıza 18 yaş altında olan hastalar, mikrokater ile geçilemeyen, mikrokaterden yeterli kan alınamayan, bilinen hematolojik hastalığı olan hastalar (Hemoglobinopati, Orak hücreli anemi, Talesemi vb.) ve aktif kanaması olan hastalar dahil edilmedi.

3.2. Yöntem

Çalışmamıza 2021-2023 tarihleri arasında kliniğimize ayak yarası ,kladikasyo ile başvuran ve PAH nedeniyle anjiyoplasti planlanan hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, yara yerleri ve sınıflaması, işlem özellikleri ve takip sonuçları kaydedildi. Anjiyografi planlanan hastalardan işlem öncesi lezyon geçilmeden önce kanları alınıp (hemogram, biyokimya vs.) kaydedildi. Anjiyografi esnasında oklüzyon seviyesi mikrokater ile geçildikten sonra kan alınıp hemogram parametreleri kaydedildi. İşlem öncesi alınan hemogram parametreleri ile işlem esnasında alınan hemogram parametreleri karşılaştırıldı. Anjiyografi görüntülerinden hangi damarların etkilendiği, kaç tane damarın etkilendiği, hangi damarlara işlem uygulandığı, revaskülarizasyon ve anjiyoplasti işleminin başarısı değerlendirildi. Bu verilerle hastalara rutherford ve fontane sınıflaması yapıldı.

3.2.1. İşlem özellikleri

Çalışmaya dahil edilen hastalardan işlem öncesi ayrıntılı anamnezi alındı, fizik muayenesi yapıldı. Hastaların rutin laboratuvar testleri istendi ve elektrokardiyografi çekimleri yapıldı. Hastalara işlem öncesi 300 mg asetilsalisilik asit ve 300 mg klopidoğrel tedavisi verildi. İdame tedaviye asetilsalisilik asit 100 mg ve klopidoğrel 75 mg tablet ile devam edildi. Böbrek yetersizliği olan hastalara işlem öncesi hidrasyon başlandı ve bu hastalara işlemden sonra en az 24 saat daha sıvı tedavisine devam edildi.

Femoral artere girişim yapıldıktan sonra kontrast madde verilerek elde edilen görüntülerde %50 ve üzerinde darlık olan lezyonlar anlamlı olarak kabul edildi ve anlamlı lezyonu olan hastalardaki ana arteriyel yapılara lezyon yapısına göre perkütan transluminal anjiyoplasti planlandı. Oklüde lezyon seviyesi tel ve mikrokater destekli geçildikten sonra mikrokaterden kan alındı ve sonrasında darlığa balon anjiyoplasti uygulandı. Perifer anjiyografide işlem öncesi alınan hemogram parametreleri ile anjiyografide oklüde lezyon mikrokaterle geçildikten sonra distalden alınan kandaki hemogram parametrelerinin karşılaştırılması planlandı. İşlem sonrası damar açıklığını değerlendirmek için kontrol anjiyografiler yapıldı. İşlemin başarısı, akımın başlangıca göre artması ile birlikte işlem sonrası en fazla %30 darlık olması olarak değerlendirildi.

İşlem sonrası ayak yarası olan hastaların tedavisi yara bakım biriminin de desteğiyle düzenlendi, ayak pansumanları yapıldı, medikal tedavileri düzenlendi. Gereklik halinde yara bakım birimine amputasyon açısından yönlendirildi.

3.2.2. Tanımlamalar

Koroner arter hastalığı, herhangi bir nedenle daha öncesinden yapılan koroner anjiyografisinde koroner arterlerde %50 ve üzeri darlık olan olgular şeklinde belirlendi.

Hastalarda LDL kolesterol seviyesinin 55 mg/dL'nin üzerinde olması ya da hastanın lipit düşürücü ilaç kullanması HL olarak tanımlandı.

Diyabetes mellitus, hastanın insülin ya da oral antidiyabetiklerle tedavi altında olması ya da açlık plazma glukozunun 126 mg/dL'nin üzerinde olması, oral glukoz yükleme testinde ikinci saat kan şekerinin 200 mg/dL'nin üzerinde olması, HbA1C değerinin %6,5'un üzerinde olması olarak tanımlandı.

Kronik böbrek hastalığı, glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 60 mg/dL'nin altında olması ya da hastanın rutin hemodiyaliz programında olması olarak tanımlandı.

Son dönem böbrek yetmezliği, GFR'nin 15 mg/dL'nin altında olması ya da hastanın rutin hemodiyaliz programında olması olarak tanımlandı.

Sigara maruziyeti, halen sigara kullanan, daha öncesinde kullanmış bırakmış bütün hastalar şeklinde belirlendi.

Hipertansiyon, poliklinik kontrollerinde kan basıncı 140/90 mm Hg üzerinde seyreden ya da antihipertansif ilaç kullanımı olan olgular şeklinde tanımlandı.

Major amputasyon, chopart ve diz altı veya diz üstü yapılan amputasyonlar olarak tanımlandı.

Minör amputasyon, metatarsın distalinden yapılan amputasyonlar olarak tanımlandı.

Açık yara, cilt veya cilt altı canlı dokuların anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünün bozulması durumu olarak nitelendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Ağustos 2021- Şubat 2023 tarihleri arasında kladikasyo ile başvuran ve PAH nedeniyle anjiyoplasti planlanan 106 hasta dahil edilmiştir. Hastalar prospektif olarak takip edilmiştir. Perifer anjiyografi planlanan hastalardan işlem öncesi rutin tetkikleri istenmiş olup perifer anjiyografi esnasında tıkalı arter segmenti mikrokater ile geçildikten sonra kan alınıp hemogram parametreleri gönderilmiştir. 106 hastanın 83 'ü erkek (%78,3), 23'ü kadın (%21,6) ve ortalama yaş $64 \pm 11,4$ yıl idi. Hastaların 58'inde (%54,7) diyabetes mellitus, 70'inde (%66) sigara, 38'inde (%35,8) koroner arter hastalığı, 62'sinde (%58,5) hipertansiyon, 77'sinde (%72,6) hiperlipidemi, 75' inde (%70,8) açık yara , 30'unda (%28,6) minör yada major amputasyon, 30'unda (%28,6) kronik böbrek yetmezliği mevcuttu.

Rutherford sınıflamasına göre hastaların 2'si (%1,9) sınıf üç, 48'i (%45,3) sınıf dört, 31'i (%29,2) sınıf beş, 25 tanesi ise (%23,6) sınıf altı olarak gruplandırılmıştır. Fontaine sınıflamasına göre ise hastaların 2' si (%1,9) sınıf iki, 82'si (%77,4) sınıf üç, 22'si ise (%20,8) sınıf dört olarak gruplandırılmıştır.

Hastaların 9 tanesinde (%8,4) iliak arter ve üstü seviyelerde darlık, 4 tanesinde (%3,7) iliak arter ve femoral arterlerde, 43 tanesinde (%40,5) femoral arterlerde, 9 tanesinde (%8,4) femoral arter ve diz altı seviyelerde, 40 tanesinde (%37,7) diz altı seviyelerdeki arterlerde, 1 tanesinde ise (%0,9) iliak seviyeden diz altı seviyesine kadar darlık görülmüştür.

Girişim yeri olarak hastaların 3 tanesine (%2,8) transpedal, 3 tanesine (%2,8) anterior tibial arterden, 1 tanesine (%0,9) brakiyel arterden, 1 tanesine (%0,9) eksternal iliak arterden, 98 tanesine ise (%92,4) femoral arterden ponksiyon yapılarak işleme devam edilmiştir.

Hastaların 11 tanesine (%10,3) balon anjiyoplasti sonrası stent implante edildi, 1 tanesine (%0,9) trombolitik verildi, 4'ünde (%3,7) balon anjiyoplastiye rağmen yeterli akım olmadığı için inefektif girişim olarak değerlendirildi, 90 hastaya ise (%84,9) balon anjiyoplasti yapıldı.

Hastaların 40'ında (%37,7) lezyon uzunluğu 20 cm'nin altında, 66 tanesinde (%62,2) ise lezyon uzunluğu 20 cm'nin üstünde olarak gözlenmiştir.

Hastaların klinik özellikleri tablo 4.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların klinik özellikleri

	Toplam (n=106)
Yaş (yıl)	64,8 ± 11,4
Erkek Cinsiyet (n, %)	83 (78,3)
Diabetes mellitus (n, %)	58 (54,7)
Hipertansiyon (n, %)	62 (58,6)
Koroner arter hastalığı (n, %)	38 (35,8)
Hiperlipidemi (n, %)	77 (72,6)
Kronik böbrek hastalığı (n, %)	30 (28,3)
Sigara içiciliği (n, %)	70 (66)
Laboratuvar tetkikleri	
CRP (mg/L)	37,7 [3-201]
LDL (mg/dL)	120,1 ± 34,8
HDL (mg/dL)	39,2 ± 10,3
Total kolesterol (mg/dL)	174,9 ± 47
Trigliserid(mg/dL)	164,5 ± 89,1
GFR (ml/dk)	78,1 ± 25,9
Üre (mg/dL)	41 ± 20,5
Hba1c (%)	8,5 ± 2,5
Albümin (g/L)	36,1 ± 5,6

CRP, C-reaktif protein; LDL, düşük dansiteli lipoprotein; HDL, yüksek dansiteli lipoprotein; GFR, glomerüler filtrasyon hızı; Hba1c, glikozile hemoglobin

Perifer anjiyografide müdahale edilen arter ve yapılan işlem özellikleri tablo 4.2.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Müdahale edilen arter ve işlem özellikleri

		Toplam (n=106)
Sol SFA (n,%)	Stent ve balon anjiyoplasti	3 (2,83)
Sol SFA-popliteal (n,%)	Stent ve balon anjiyoplasti	1 (0,94)
Sağ SFA-PTA-peroneal (n,%)	Stent ve balon anjiyoplasti	1 (0,94)
Sağ iliak (n,%)	Stent ve balon anjiyoplasti	3 (2,83)
Sağ SFA-EİA (n,%)	Stent ve balon anjiyoplasti	1 (0,94)
Sağ SFA-iliak (n,%)	Stent ve balon anjiyoplasti	2 (1,88)
Sol popliteal-PTA (n,%)	İnefektif girişim	1 (0,94)
Sol popliteal (n,%)	İnefektif girişim	1 (0,94)
Sol ve sağ iliak (n,%)	İnefektif girişim	1 (0,94)
Sol PTA-ATA-peroneal (n,%)	İnefektif girişim	1 (0,94)
Sağ SFA-PTA-peroneal (n,%)	trombolitik	1 (0,94)
Sağ SFA (n,%)	balon anjiyoplasti	23 (21,6)
Sol SFA (n,%)	balon anjiyoplasti	15 (14,1)
Sağ popliteal (n,%)	balon anjiyoplasti	6 (5,66)
Sol popliteal-peroneal (n,%)	balon anjiyoplasti	1 (0,94)
Sağ PTA- peroneal (n,%)	balon anjiyoplasti	1 (0,94)
Sağ ATA-PTA (n,%)	balon anjiyoplasti	8 (7,54)
Sol ATA-PTA (n,%)	balon anjiyoplasti	8 (7,54)
Sağ PTA (n,%)	balon anjiyoplasti	4 (3,77)
Sol ATA (n,%)	balon anjiyoplasti	2 (1,88)
Sol SFA-PTA (n,%)	balon anjiyoplasti	2 (1,88)
Sağ SFA-popliteal(n,%)	balon anjiyoplasti	2 (1,88)
Sağ popliteal- peroneal (n,%)	balon anjiyoplasti	2 (1,88)
Sağ ATA (n,%)	balon anjiyoplasti	2 (1,88)
Sağ peroneal (n,%)	balon anjiyoplasti	3 (2,83)
Sol peroneal- A(n,%)TA	balon anjiyoplasti	2 (1,88)
Sol SFA-iliak (n,%)	balon anjiyoplasti	1 (0,94)
Sağ iliak (n,%)	balon anjiyoplasti	2 (1,88)
Sol SFA-ATA (n,%)	balon anjiyoplasti	2 (1,88)
Sol iliak (n,%)	balon anjiyoplasti	1 (0,94)
Sol EİA-SFA (n,%)	balon anjiyoplasti	2 (1,88)
Sol PTA (n,%)	balon anjiyoplasti	1 (0,94)

SFA, superficial femoral arter; EİA, external iliak arter; PTA,posterior tibial arter;
ATA, anterior tibial arter.

Hastaların ponksiyon yapılan girişim yerleri Tablo 4.3.'te özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Ponksiyon yapılan girişim yerleri

	Toplam (n=106)
Sol FA (n,%)	45 (42,4)
Sol FA - ipsilateral (n, %)	2 (1,88)
Sol transpedal (n, %)	2 (1,88)
Sol ATA - retrograd (n, %)	2 (1,88)
Sağ FA (n,%)	44 (41,5)
Sağ transpedal (n,%)	1 (0,94)
Sağ ATA –retrograd	1 (0,94)
Sağ EİA -antegrad (n,%)	1 (0,94)
Sağ FA – ipsilateral (n,%)	5 (4,71)
Sağ ve sol FA (n,%)	2 (1,88)
Sol brakial arter- sağ popliteal arter (n,%)	1 (0,94)

FA, femoral arter; EİA, external iliak arter; ATA, anterior tibial arter

Çalışmamızda lezyonun proksimalinden alınan hemogram parametreleri lezyon mikrokaterle geçildikten sonra distal kollaterallerden mikrokaterle alınan kandaki hemogram parametreleriyle karşılaştırıldı. İki hemogram parametreleri karşılaştırıldığında mikrokater ile distalden alınan hemogram parametrelerindeki RBC, HGB, HCT, PLT, PCT değerleri anlamlı şekilde düşük PDW değeri ise yüksek çıkmıştır.

Hemogram parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 4.4.'te özetlenmiştir.

Tablo 4.4. İşlem öncesi proksimalden alınan kan ile distal kollaterallerden alınan kandaki hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

	Proximal (n=106)	Distal (n=106)	P değeri
WBC (K/ul)	10,11 ± 3,5	9,76 ± 3,68	0,172
RBC (M/uL)	4,46 ± 0,72	4,16 ± 0,63	<0,001*
HGB (g/dL)	12,51 ± 2,2	11,69 ± 1,98	<0,001*
HCT (%)	38,39 ± 6,52	35,69 ± 5,7	<0,001*
PLT (K/ul)	290,81 ± 104	257,06 ± 107	<0,001*
MCH (pg)	28,16 ± 2,44	28,1 ± 2,44	0,505
MPV (fL)	9,37 ± 1,47	9,47 ± 1,7	0,410
PCT (%)	0,26 ± 0,09	0,23 ± 0,09	<0,001*
PDW (%)	17,08 ± 1,3	17,27 ± 1,54	0,046*
NEU % (%)	67,41 ± 10,9	67,89 ± 10,4	0,53
NEU (K/ul)	7,03 ± 3,45	6,86 ± 3,4	0,43
LYM % (%)	22,53 ± 8,99	22,40 ± 8,73	0,84
LYM (K/ul)	2,118 ± 0,79	2,113 ± 1,08	0,95
MONO % (%)	6,71 ± 2,06	6,56 ± 1,79	0,41
MONO (K/ul)	0,65 ± 0,24	0,62 ± 0,24	0,17
EOS % (%)	2,71 ± 2,26	2,59 ± 2,27	0,529
EOS (K/ul)	0,23 ± 0,18	0,21 ± 0,16	0,095
BASO % (%)	0,7 ± 1,04	0,6 ± 0,43	0,3
BASO (K/ul)	0,064 ± 0,1	0,053 ± 0,37	0,22
MCHC (g/Dl)	32,76 ± 1,05	36,64 ± 2,9	0,184
RDW (%)	15,57 ± 3,8	15,18 ± 2,3	0,097
MCV (f/L)	85,95 ± 6,3	85,18 ± 8,8	0,238

WBC, lökosit; RBC, red blood cell; RDW, red cell distribution width; HGB, hemoglobin; HCT, hematokrit; PLT, platelet ; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MPV, mean platelet volume; PCT, plateletcrit; PDW, platelet distribution width; NEU, nötrofil; LYM, lenfosit; MONO, monosit; EOS, eozinofil; BASO, bazofil; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV, mean corpuscular volume.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 20 paket programı kullanıldı. Niteliksel veriler sayı ve yüzde olarak, nicel veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılması için ki kare testi kullanıldı. Süreklilik gösteren verilerin normallik testi Kolmogorov-Smirnov ile yapıldı. Dağılımı normal olan veriler Student T-Testi ile, dağılımı normal olmayan veriler man Whitney U testi ile analiz edildi. Sürekli değişkenlerin tekrarlanan ölçümlerinin karşılaştırılması için Paired Samples T-Test kullanıldı. Major amputasyon ve yara iyileşmesine etki eden faktörler Pearson korelasyon testi ile belirlendi ve major amputasyon için etkili risk faktörleri regresyon analizi ile tespit edildi. İstatistiksel olarak $P < 0,05$ anlamlı kabul edildi.



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Periferik arter hastalığı (PAH), özellikle ileri yaşlarda daha sık görülen, önemli kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye neden olan aterosklerotik bir hastalıktır. PAH'lı hastalar asemptomatik veya hastalığın seyri sırasında aralıklı topallama kritik uzuv iskemisi ile semptomatik olarak karşımıza gelebilirler (Yüksel ve ark., 2018). Aterosklerotik risk faktörleri, PAH'ın gelişmesinde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Ateroskleroz, çocukluk çağında başlayan, erişkinlik döneminde asemptomatik seyreden ve sonunda bazı klinik durumlarla kendini gösteren ilerleyici bir klinik antitedir. Bu süreçte inflamasyon aterosklerozun ortaya çıkmasında ve gelişmesinde en önemli patofizyolojik faktördür.

Sistemik inflamasyon, çeşitli biyokimyasal ve hematolojik tahliller kullanılarak tespit edilebilir. Son çalışmalar, kronik düşük dereceli inflamasyonla ilişkili hastalıklar hakkında önemli prognostik ve tanısal bilgiler sağlayabilen basit, ucuz ve umut verici tam kan sayımı parametrelerine odaklanmıştır. Bu vesileyle, günümüzde tam kan sayımı parametreleri genellikle geniş bir hastalık yelpazesinde inflamatuvar belirteçler ve prognostik belirleyiciler olarak kullanılmaktadır. Bu parametreler arasında, kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), ortalama trombosit hacmi (MPV), beyaz kan hücresi (WBC) ve nötrofil-lenfosit oranı (NLR), invaziv olmayan biyobelirteçlerin en sık incelenen örnekleridir. Bu kan sayımı parametreleri, çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda sıklıkla çalışılmasına rağmen, çalışmaların çok yönlü olması nedeniyle PAH'deki rolleri iyi tanımlanamamıştır (Velioglu ve ark., 2019). Biz çalışmamızda tüm hemogram parametrelerini inceleyerek geniş yelpazede değerlendirmek istedik.

Daha önce periferik arteriyel yetmezlikle ilgili yapılan hayvan modelli çalışmalarda, oklüzyon bölgesini çevreleyen vasküleritenin yeniden şekillendiğini göstermiştir (Yang ve ark., 1998). Arter tıkanıklığını takiben iskemi riski taşıyan distal dokuya daha fazla kan akışına izin vermek için etkili kollateral damarlardan oluşan bir ağ gelişir (Ito ve ark., 1997). Kollateral arterlerin anatomik ve yapısal farklılığından dolayı içerisindeki kanında farklı olabileceği düşünülmektedir. Hem kollateral yapısının farklılığından hemde taşıdığı kanın içeriğinin farklı olmasından dolayı doku oksijenizasyonuna katkısının ne kadar olduğu net değildir. Çalışmamızda kollateral

arterlerdeki kanın özelliklerine değinmek ve ana perifer arterlerden ne kadar farklı olduğunu gözlemlemek istedik.

Çalışmamızda perifer arter hastalığı olan ve perifer anjiyografi planlanan hastalarda lezyon bölgesinin proksimali ile kollaterallerle dolan distal kesimi arasındaki hemogram parametrelerinin karşılaştırılması planlanmış olup bu parametreler karşılaştırıldığında RBC, HGB, HCT, PLT ve PCT oranlarında ciddi farklılık olduğu gözlemlenmiştir. RBC, HGB, HCT, PLT ve PCT değerlerinin distalde anlamlı şekilde düşük olduğu gözlemlenmiştir, p değeri 0,001' in altında bulunmuştur. Ayrıca WBC, MCH, NEU, LYM, EOS, BASO ve MCV değerleride distal kollaterallerde düşük bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlenmiştir. Distal kolaterallerde ise hemogram parametrelerinden sadece anlamlı olarak PDW değeri (p değeri 0,04) yüksek bulunmuştur. Yine distal kollaterallerde anlamlı olmasa bile proksimale göre MPV, NEU yüzdesi, ve MCHC de yüksek olarak bulunmuştur.

Mustapha ve arkadaşlarının yürüttüğü 52 çalışmanın verisinden elde edilen bir metaanalizde, diz altı periferik arter hastalığı nedeniyle endovasküler girişim yapılan hastalarda en çok görülen risk faktörleri DM (%75), HT (%75), HL (%53) ve KBH (%34) olarak bildirilmiştir (Mustapha ve ark., 2016). Bizim çalışmamızda ise hastaların 58'inde (%54,7) diyabetes mellitus, 70'inde (%66) sigara, 38'inde (%35,8) koroner arter hastalığı, 62'sinde (%58,5) hipertansiyon, 77'sinde (%72,6) hiperlipidemi, saptanmış olup literatüre benzer olduğu görülmüştür.

Çalışmamız PAH hastalarında distal kollaterallerle lezyonun proksimalindeki hemogram parametreleri karşılaştıran literatürde bilinen ilk çalışmadır. Ayrıca çalışmamız mikrokatateter ile zorlu bir uğraş sonrası kollaterallerden kan alınması ve proksimale göre anlamlı farklılıklar olması açısından önem arz etmektedir.

RBC, Kırmızı kan hücreleri (RBC), hemodinamide önemli bir rol oynayan özel akış özelliklerine sahiptir ve normal işlevleri, büyük ve küçük kan damarlarında yeterli kan akışı ve doku perfüzyonu için gereklidir. RBC'de anormal sapmalar, akış özellikleri, dolaşım bozuklukları ile ilişkili çok sayıda hastalığın patofizyoloji ile ilişkilendirilmiştir. Bu anormallikler, vasküler sistemdeki diğer hücrelerin işlevini etkileyebilir. Hepsi bir arada, RBC yapısındaki ve işlevindeki değişiklikler bağımsız

ve sinerjistik olarak kan akışını bozabilir ve vasküler oklüzyona neden olabilir. Düşük akış durumlarında RBC agregasyonu, parabolik olarak kan viskozitesini artırır, bu da kan akışına direncin artmasına ve akış hızının daha fazla düşüşüne neden olur. Bu nedenle, artan topaklanabilirlik, küçük kan damarlarındaki kan akışını engelleme ve hatta bloke etme potansiyeline sahiptir, bu da azalan doku perfüzyonuna, iskemiye ve enfarktüse yol açabilir (Yedgar ve ark., 2002). RBC deforme olabilirliği, çapı ortalama 7 µm olan bireysel kırmızı kan hücrelerinin, çapları 3-5 µm'den fazla olmayan besleyici kılcal damarlara dahi geçmesine izin verir, böylece dokulara oksijen sağlar. Azalan deforme olabilirlik, periferik dokularda bozulmuş perfüzyon ve oksijen iletimi ile sonuçlanacaktır. RBC deforme olabilirliği, ağırlıklı olarak hücre iskeleti ve hücre içi viskozite tarafından belirlenir. Bu nedenle, RBC'deki yapısal değişiklikler ve ardından bozulmuş deforme olabilirlik, özellikle düşük akış durumlarında kan akışının engellenmesine katkıda bulunur (Mohandas ve ark., 1993). Bir fosfodiesteraz inhibitörü olan pentoksifilinde eritrosit esnekliğini artırarak, kanın viskozitesini, trombosit agregasyonu ve pıhtı oluşması olasılığını azaltarak perifer damarlarda kan akışını sağlamaktadır. Eritrosit deforme olabilirliğindeki iyileştirme mikrosirkülasyondaki kan akışkanlığında belirgin bir iyileşmeye yol açar ve kladikasyoda belirgin düzelme görülür (Poggesi ve ark., 1985). Pentoksifilin tedavisi sonrası perifer arter hastalarında semptomatik iyileşme olması bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Azalmış RBC deforme olabilirliği, çeşitli hastalıklarda, özellikle diyabette ve orak hücre hastalığı, talasemi ve sıtma gibi hemoglobinopatilerde gözlenen mikrodolaşım bozukluklarıyla ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, hemoglobinopatilerde veya diyabette oluşanlar gibi oksitlenmiş RBC, endotel hücrelerine oksidatif stres uygulayabilir ve onları aktive edebilir (Yedgar ve ark., 2002). Damar duvarı ile artmış trombosit etkileşimi ve azalmış oksijen difüzyonu ile sonuçlanan, topaklanmayı artırır. RBC agregasyonu, kan viskozitesini güçlü bir şekilde yükseltir (Shiga ve ark., 1990). Bu durum akışa karşı vasküler direnci artırır ve akış hızını düşürür (Telen ve ark., 2000). Bu, RBC agregasyonunu daha da artırır, böylece vazooklüzyon ve iskemiye yol açan kendi kendine hızlanan bir “viskoz döngü” başlatır (Domandy ve ark., 1988). RBC agregasyonu tarafından uygulanan artan kan viskozitesi, trombosit göçünü ve damar duvarlarıyla etkileşimi ve WBC adezyonunu kolaylaştırır. Yani RBC deforme

olabilirliğinin kollaterallerde bozulması durumunda oklüzyona yatkın bir yapılanma oluşmaktadır. Yeni kollateraller oluşsa bile ateroskleroza ve oklüzyona daha yatkın oldukları ve kısa sürede tekrar tıkanmaya yatkın oldukları söylenebilir. Bizim çalışmamızda RBC düzeyleri distal koletarallerde proksimale göre ($4,16 \pm 0,63$ vs $4,46 \pm 0,72$; $p < 0,001$) anlamlı şekilde düşük bulunmuş olup birçoğunun distale geçemediği ve geçenlerinde deformasyon yeteneğini kaybettiği tahmin edilmektedir. Dolayısıyla doku oksijenizasyonu kollaterallerle sağlansa bile doku perfüzyonunun daha iyi ve daha kalıcı bir arterle sağlanması için ana perifer arterlere girişim yapılması akılcı olabilir. Bu sonuçları desteklemek için daha büyük ölçekli ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hemoglobin (HGB), alyuvarların (RBC) hücre içi viskozitesini belirler ve böylece hücre deforme olabilirliğinde rol oynar. Artan hemoglobin konsantrasyonu ve polimerizasyon, artan hücre içi viskozite ve buna bağlı olarak azalan hücre deformasyonu ile ilişkilidir (Shiga ve ark., 1990). Anormal hemoglobin, genellikle oksidatif stres ile ilişkili olan hemoglobinopatilerde RBC özelliklerini güçlü bir şekilde bozabilir. Örneğin, β talasemide, hemoglobin zincirleri arasındaki dengesizlik oksidatif stres uygular. Aşırı α -globin, hücre zarına (iç yaprakçık) yapışır ve hücre zarında daha fazla değişikliğe neden olarak zar sertliğinin artmasına neden olur (Yedgar ve ark., 2002). Hemoglobin düzeyleri RBC aktivitesi ile doğrudan ilişkili olduğu için kollaterallerde RBC düzeyleri ile korele olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda hemoglobin düzeyi RBC düzeyine benzer şekilde distal kollaterallerde proksimale göre ($11,69 \pm 1,98$ vs $12,51 \pm 2,2$; $p < 0,001$) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.

Hematokrit(HCT), kırmızı kan hücrelerinin hacminin, dolaşımdaki kanın hacmine oranını ifade eder. Kan sayımı cihazlarında hematokrit, MCV ve eritrosit sayımından faydalanılarak aşağıdaki formülle hesaplanmaktadır.

$HCT = MCV \text{ (fL)} * \text{Eritrosit sayısı (Milyon}/\mu\text{L)} / 10$. Sağlıklı bir erişkinde hematokrit değeri, erkekler için $\%40-54$ ($\%47 \pm 7$), kadınlar için ise $\%37-47$ ($\%42 \pm 5$)'dir. Kan viskozitesi ile hematokrit arasındaki ilişki logaritmiktir. Artan hematokrit, kanın oksijen taşıma kapasitesini artırır ve hematokrit/viskozite bölümü, oksijen taşıma kapasitesi hakkında bilgi verebilir (Nash ve ark, 1991)

Hematokrit değerleri normal şartlarda hemogloblin ve eritrosit sayımları ile paralellik gösterir. Bizim alışmamızda da benzer şekilde distal kollaterallerde hematokrit düzeyi RBC ve HGB değerlerinde olduğu gibi distal kollaterallerde proximale göre ($35,6 \pm 5,7$ vs $38,3 \pm 6,5$; $p < 0,001$) düşük olarak gözlemlenmiştir. Yani kollaterallerdeki oksijen taşıma kapasitesinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayak ve bacaklar kollaterallerle beslense bile oksijen taşıma kapasitesinin daha düşük olduğu için esas perifer arterlerin açılmasının akut iskemik bacağa gidişatı azaltmada ve amputasyonu nleme konusunda oldukça faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Trombositler; hemostaz ve doku rejenerasyonundaki rolüne ek olarak aterosklerotik hastalıkların patogenezinde ve trombüs oluşumunda da rol oynar. MPV, trombosit hacmini gösterir ve trombosit aktivitesinin potansiyel bir göstergesidir. Trombosit hacmi arttıkça, trombositler enzimatik olarak daha yoğun granüller içerir. Tromboksan A2, serotonin, beta-tromboglobin, glikoprotein (GP) Ib , (GP)IIB/IIIa aktivitesinde ve adezyonda rol oynarlar (Velioğlu ve ark., 2019; Butkiewicz ve ark., 2003; Fei ve ark., 2016). Enflamatuvar bir olay meydana geldiğinde sistemik dolaşımdaki enflamatuvar sitokin düzeyleri artar. Bu enflamatuvar sitokinler, kemik iliğindeki trombopoezi etkileyebilir ve megakaryositlerden daha büyük hacimli trombositlerin üretilmesine yol açabilir. Böylece MPV düzeylerinde artış görülebilir. Trombosit aktivitesi ve MPV oranlarındaki yükseklik daha önce yapılan çalışmalarda akut koroner sendrom, PAH, iskemik inme ve pulmoner emboliyle ilişkili bulunmuştur (Senaren ve ark., 2001; O'Malley ve ark., 1995). Çalışmamızda platelet düzeyleri distal kollaterallerde proksimale göre ($257,06 \pm 107,6$ vs $290,8 \pm 104,5$; $p < 0,001$) anlamlı şekilde düşük olarak saptanmıştır. MPV değeri ise distal kollaterallerde proksimale göre ($9,47 \pm 1,7$ vs $9,37 \pm 1,4$; $p = 0,41$) daha yüksek bulunmasına rağmen p değeri 0,41 olarak saptanmıştır ve anlamlı olmadığı görülmüştür. Platelet değerlerinin distal kollaterallerde düşük olması trombositlerin birçoğunun distale geçemediği şeklinde yorumlanırken MPV değerlerinin yüksek olması distale geçen trombosit morfolojisinin bozuk olmasına ve aktivitesinin fazla olmasına bağlı olarak düşünülebilir.

Plateletcrit (PCT); trombositlerin kanda kapladığı hacimdir ve yüzde olarak $PCT = \text{trombosit sayısı} \times MPV / 10.000$ formülüne göre hesaplanır. Fizyolojik koşullar altında, kandaki trombosit miktarı rejenerasyon ve eliminasyon ile denge durumunda

tutulur (Bajn ve ark. 2001). PCT için normal aralık %0,22-0,24'tür. Daha önceden PCT ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Koroner arterlerle ilgili çalışmalarda yer verilmişse de perifer arterlerle ilgili çalışmalar çok azdır (Hamur ve ark., 2016). Önceki çalışmalarda daha çok MPV ön planda tutulurken biz çalışmamızda daha objektif değerlendirme olması adına toplam trombosit kütlelerini daha iyi yansıtan PDW, PCT ve MPV değerlerini birlikte değerlendirmek istedik.

Daha önce yapılan bir çalışmada primer anjiyoplasti yapılan STEMI'li hastalarda yatış sırasındaki yüksek PCT değerleri, uzun vadede olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (Uğur ve ark.,2014).

Başka bir çalışma, PCT'nin safen ven greft hastalığı için önemli bir prediktif değere sahip olduğu gösterilmiş ve koroner arter bypass cerrahisi olan hastalarda greft dejenerasyonunu önlemek için antiplatelet tedavinin dozu ve kullanım süresi açısından fikir vermesi açısından faydalı olabileceği vurgulanmıştır (Akpınar ve ark., 2014).

Bizim çalışmamızda trombosit sayısı ve PCT distal kollaterallerde proksimale göre daha düşük bulunmuştur. PCT değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunup distal kollaterallerde proksimale göre ($0,23 \pm 0,09$ vs $0,26 \pm 0,09$; $p<0,001$) anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

PDW, trombosit aktivasyonunun bir ölçüsü olarak kullanılır ve bunun majör kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi üzerine birçok çalışma vardır. Ulucan ve arkadaşları PDW değeri yüksek olan akut koroner sendromlu hastaların majör kardiyak olay frekanslarının daha yüksek olduğunu ileri sürmüştür (Ke ve ark., 2022). Lyu ve ark. PDW'nin atriyal fibrilasyonu olan hastalarda güçlü bir inme belirleyicisi olabileceğini bulmuşlardır (Lyu ve ark., 2019). Sato ve arkadaşları kalp yetmezliği olan hastalarda yüksek PDW'nin olumsuz prognoz ile ilişkili olduğunu ortaya çıkardı (Sato ve ark., 2020). Ancak PDW değeri ile PAH arasındaki bağlantı hakkında çok az şey bilinmektedir. PDW'nin PAH 'ı nasıl etkilediğinin altında yatan mekanizmayı şöyle açıklayabiliriz; PDW, trombosit hacmi heterojenliğinin ölçülebilir bir göstergesidir ve yüksek bir PDW, trombosit boyutunda bir eşitsizliği gösterir, bu da trombositlerin aktive edildiğini gösterir. Daha büyük trombositlerin daha küçük trombositlerden metabolik ve enzimatik olarak daha aktif olduğuna dair

kanıtlar vardır (Adam ve ark., 2015). Trombositler, tromboz meydana geldikten sonra tüketilir ve bunun sonucunda daha büyük ve daha reaktif olan trombositlerin üretimi gerçekleşir. Buna karşılık, aktive edilmiş trombosit, ateroskleroza teşvik eden trombüs oluşumunu uyarır. Artmış MPV ve daha yüksek PDW'nin her ikisi de trombosit aktivasyonunun belirtileridir. MPV ve PAH arasındaki ilişki tartışmalıdır. Berger ve ark. Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi (NHANES) kullanılarak yapılan kesitsel bir çalışmada MPV'nin PAH'li hastalarda PAH'siz hastalara göre daha yüksek olduğunu buldu (Berger ve ark., 2010). Özlük ve arkadaşları PAH hastalarında MPV düzeylerinin farklı olmadığını bulmuşlardır.

Yapılan bir çalışmada PAH hastalarında ortalama PDW değeri $13,19 \pm 2,24$ iken, PAH olmayan hastalarda $11,52 \pm 1,3$ olarak bulunmuştur. Sonuçlar, PAH hastalarının önemli ölçüde artmış PDW değerine sahip olduğunu göstermiştir (Ke ve ark., 2022).

Çalışmamızda PDW değeri distal kollaterallerde proksimale göre ($17,27 \pm 1,5$ vs $17,08 \pm 1,3$; $p = 0,046$) anlamlı şekilde yüksek çıkmış olup MPV düzeyinin ise yüksek çıkmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu, PDW'nin trombosit reaktivitesinin MPV'den daha doğru bir göstergesi olmasıyla ve MPV 'nin kan alma zamanlamasından, bazı ilaçlardan ve patolojik durumlardan etkilenmesiyle açıklanabilir (Adam ve ark., 2015).

Sonuç olarak çalışmamızda lezyonun proksimalinden alınan hemogram parametreleri lezyon mikrokaterle geçildikten sonra distal kollaterallerden mikrokaterle alınan kandaki hemogram parametreleriyle karşılaştırıldı. İki hemogram parametreleri karşılaştırıldığında mikrokater ile distalden alınan hemogram parametrelerindeki RBC, HGB, HCT, PLT, PCT değerleri anlamlı şekilde düşük PDW değeri ise yüksek çıkmıştır. Anlamlı farklılık çıkması kollaterallerin ateroskleroza ve kısa sürede tekrar tıkanmaya yatkın olduklarını yönünde yorumlanıp kollateral dolaşım olsa bile kronik total oklüde olan perifer arterin açılmasının hem dokunun oksijenlenmesini artıracak hem de kan hücrelerinin daha fazla geçişine olanak sağlayarak periferde inflamasyonun daha az olmasını ,varsa ayak yaralarının daha da ilerlememesi konusunda faydalı olacağı hatta amputasyona gidişatı azaltacağı düşünülmektedir. Bu sonuçları desteklemek için daha büyük ölçekli ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda birçok hemogram parametresi araştırılmıştır, ancak mevcut literatürde PAH'daki hemogram parametrelerine ilişkin nispeten az sayıda veri mevcuttur. Ayrıca, bu çalışmalarda genellikle tüm hemogram parametreleri yerine RDW, MPV veya NLR gibi belirli bir hemogram parametresine odaklanılmıştır. Kanaatimizce çalışmamızın en güçlü yanı PAH'da hemen hemen tüm hemogram parametrelerinin incelenmesi ve daha önce bildiğimiz kadarıyla hiç bir çalışmada yapılmayan bir şekilde perifer anjiyografi esnasında distal kollaterallerden zorlayıcı bir işlem sonrası mikrokaterle kan alınıp incelenmesi olarak ifade edebiliriz. Çalışmamıza mikrokaterle lezyon geçilse bile mikrokaterden kan gelmeyen hasta grubu dahil edilmemiştir bu nedenle sonuçlar açısından farklılık oluşturup oluşturmayacağı net değildir. Daha geniş bir çalışma popülasyonu, çalışmamızın kalitesini ve istatistiksel gücünü artırabilir. Yine distal kollaterallerden alınan kandan kan gazı da gönderilerek oksijen saturasyonu gibi daha detaylı veriler elde edilebilirdi. Bu hastalar uzun dönemde takip edilip başarılı revaskülarizasyon sonrası yara iyileşmesi üzerine etkisi gözlemlenebilirdi. Ayrıca EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinin analiz zamanına bağlı olarak trombosit hacimlerinin değiştiği bilinmektedir. Çalışmamızda bu sorunu en aza indirmek için alınan kan örnekleri 1 saat içerisinde laboratuvarında değerlendirilmiştir.

KAYNAKLAR

Aboyans, V., Ricco, J. B., Bartelink, M. E. L., Bjorck, M., Brodmann, M., Cohnert, T., Collet, J. P., Czerny, M., De Carlo, M., Debusa, S., Espinola-Klein, C., Kahan, T., Kownator, S., Mazzolai, L., Naylora, A. R., Roffi, M., Rotherb, J., Sprynger, M., Tendera, M., Tepe, G., ... Desormais, I. (2018). 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Revista espanola de cardiologia (English ed.)*, 71(2), 111.

Adam, D. J., Beard, J. D., Cleveland, T., Bell, J., Bradbury, A. W., Forbes, J. F., Fowkes, F. G., Gillespie, I., Ruckley, C. V., Raab, G., Storkey, H., & BASIL trial participants (2005). Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 366(9501), 1925–1934.

Adam, G., Kocak, E., Özkan, A., Reşorlu, M., Çınar, C., Bozkaya, H., Kurt, T., Altun, B., Şen, H. M., Akbal, A., Bozkurt, N., & Saçar, M. (2015). Evaluation of platelet distribution width and mean platelet volume in patients with carotid artery stenosis. *Angiology*, 66(4), 375–378.

Akboga, M. K., Canpolat, U., Yayla, C., Ozcan, F., Ozeke, O., Topaloglu, S., & Aras, D. (2016). Association of Platelet to Lymphocyte Ratio With Inflammation and Severity of Coronary Atherosclerosis in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Angiology*, 67(1), 89–95.

Akin, F., Ayca, B., Kose, N., Altun, I., Avsar, M., Celik, O., Satilmis, S., Eksik, A., & Okuyan, E. (2016). Relation of platelet indices to severity of coronary artery

disease in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Perfusion*, 31(3), 216–222.

Akiyama, T., & Yamauchi, Y. (1994). Use of near infrared reflectance spectroscopy in the screening for biliary atresia. *Journal of pediatric surgery*, 29(5), 645–647.

Akpınar, I., Sayın, M. R., Gursöy, Y. C., Karabag, T., Kucuk, E., Büyükuysal, M. C., Aydın, M., & Haznedaroğlu, I. C. (2014). Plateletcrit. A platelet marker associated with saphenous vein graft disease. *Herz*, 39(1), 142–148.

Albers, M., Battistella, V. M., Romiti, M., Rodrigues, A. A., & Pereira, C. A. (2003). Meta-analysis of polytetrafluoroethylene bypass grafts to infrapopliteal arteries. *Journal of vascular surgery*, 37(6), 1263–1269.

Albers, M., Romiti, M., Pereira, C. A., Antonini, M., & Wulkan, M. (2004). Meta-analysis of allograft bypass grafting to infrapopliteal arteries. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, 28(5), 462–472.

Alexandrescu, V. A., Hubermont, G., Philips, Y., Guillaumie, B., Ngongang, C., Vandenbossche, P., Azdad, K., Ledent, G., & Horion, J. (2008). Selective primary angioplasty following an angiosome model of reperfusion in the treatment of Wagner 1-4 diabetic foot lesions: practice in a multidisciplinary diabetic limb service. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*, 15(5), 580–593.

Alexandrescu, V., & Hubermont, G. (2011). Primary infragenicular angioplasty for diabetic neuroischemic foot ulcers following the angiosome distribution: a new

paradigm for the vascular interventionist?. Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy, 4, 327–336.

Anderson, J. L., Antman, E. M., Harold, J. G., Jessup, M., O'Gara, P. T., Pinto, F. J., Vardas, P. E., & Zamorano, J. L. (2014). Clinical practice guidelines on perioperative cardiovascular evaluation: collaborative efforts among the ACC, AHA, and ESC. *Circulation*, 130(24), 2213–2214.

Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes, F. G., Murray, G. D., Butcher, I., Heald, C. L., Lee, R. J., Chambless, L. E., Folsom, A. R., Hirsch, A. T., Dramaix, M., deBacker, G., Wautrecht, J. C., Kornitzer, M., Newman, A. B., Cushman, M., Sutton-Tyrrell, K., Fowkes, F. G., Lee, A. J., Price, J. F., d'Agostino, R. B., ... McDermott, M. M. (2008). Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*, 300(2), 197–208.

Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002). Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ (Clinical research ed.)*, 324(7329), 71–86.

Antoniou, G. A., Fisher, R. K., Georgiadis, G. S., Antoniou, S. A., & Torella, F. (2014). Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: Systematic review and meta-analysis. *Vascular pharmacology*, 63(2), 79–87.

Arıcan Özlük, O., Ber, I., Peker, T., Yılmaz, M., Tenekecioglu, E., Karaagac, K., & Vatansever, F. (2015). Mean platelet volume levels in the presence of angiographically documented peripheral artery disease. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(2), 2899–2904.

Armstrong, E. J., Chen, D. C., Westin, G. G., Singh, S., McCoach, C. E., Bang, H., Yeo, K. K., Anderson, D., Amsterdam, E. A., & Laird, J. R. (2014). Adherence to guideline-recommended therapy is associated with decreased major adverse cardiovascular events and major adverse limb events among patients with peripheral arterial disease. *Journal of the American Heart Association*, 3(2), e000697.

Aronow, W. S., Nayak, D., Woodworth, S., & Ahn, C. (2003). Effect of simvastatin versus placebo on treadmill exercise time until the onset of intermittent claudication in older patients with peripheral arterial disease at six months and at one year after treatment. *The American journal of cardiology*, 92(6), 711–712.

Attinger, C. E., Evans, K. K., Bulan, E., Blume, P., & Cooper, P. (2006). Angiosomes of the foot and ankle and clinical implications for limb salvage: reconstruction, incisions, and revascularization. *Plastic and reconstructive surgery*, 117(7 Suppl), 261S–293S.

Aung, P. P., Maxwell, H. G., Jepson, R. G., Price, J. F., & Leng, G. C. (2007). Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2007(4), CD000123.

Azuma, N., Uchida, H., Kokubo, T., Koya, A., Akasaka, N., & Sasajima, T. (2012). Factors influencing wound healing of critical ischaemic foot after bypass surgery: is the angiosome important in selecting bypass target artery?. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, 43(3), 322–328.

Baetta, R., & Corsini, A. (2010). Role of polymorphonuclear neutrophils in atherosclerosis: current state and future perspectives. *Atherosclerosis*, 210(1), 1–13.

Bagger, J. P., Helligsoe, P., Randsbaek, F., Kimose, H. H., & Jensen, B. S. (1997). Effect of verapamil in intermittent claudication A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study after individual dose-response assessment. *Circulation*, 95(2), 411–414.

Barani, J., Nilsson, J. A., Mattiasson, I., Lindblad, B., & Gottsäter, A. (2005). Inflammatory mediators are associated with 1-year mortality in critical limb ischemia. *Journal of vascular surgery*, 42(1), 75–80.

Baumgartner, I., Thoeny, H. C., Kummer, O., Roefke, C., Skjelsvik, C., Boesch, C., & Kreis, R. (2005). Leg ischemia: assessment with MR angiography and spectroscopy. *Radiology*, 234(3), 833–841.

Bedenis, R., Lethaby, A., Maxwell, H., Acosta, S., & Prins, M. H. (2015). Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015(2), CD000535.

Bedenis, R., Stewart, M., Cleanthis, M., Robless, P., Mikhailidis, D. P., & Stansby, G. (2014). Cilostazol for intermittent claudication. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2014(10), CD003748.

Belch, J. J., Dormandy, J., CASPAR Writing Committee, Biasi, G. M., Cairols, M., Diehm, C., Eikelboom, B., Golledge, J., Jawien, A., Lepäntalo, M., Norgren, L., Hiatt, W. R., Becquemin, J. P., Bergqvist, D., Clement, D., Baumgartner, I., Minar, E., Stonebridge, P., Vermassen, F., Matyas, L., ... Leizorovicz, A. (2010). Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *Journal of vascular surgery*, 52(4), 825–833.e8332.

Belch, J., Hiatt, W. R., Baumgartner, I., Driver, I. V., Nikol, S., Norgren, L., Van Belle, E., & TAMARIS Committees and Investigators (2011). Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomised placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia. *Lancet* (London, England), 377(9781), 1929–1937.

Belch, J., MacCuish, A., Campbell, I., Cobbe, S., Taylor, R., Prescott, R., Lee, R., Bancroft, J., MacEwan, S., Shepherd, J., Macfarlane, P., Morris, A., Jung, R., Kelly, C., Connacher, A., Peden, N., Jamieson, A., Matthews, D., Leese, G., McKnight, J., Royal College of Physicians Edinburgh (2008). The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* (Clinical research ed.), 337, a1840.

Berger, J. S., Eraso, L. H., Xie, D., Sha, D., & Mohler, E. R., 3rd (2010). Mean platelet volume and prevalence of peripheral artery disease, the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *Atherosclerosis*, 213(2), 586–591.

Berkow R. (1995). *The Merck Manual Home Edition*. Merck & Company, 130-136.

Berridge, D. C., Kessel, D., & Robertson, I. (2002). Surgery versus thrombolysis for acute limb ischaemia: initial management. *The Cochrane database of systematic reviews*, (3), CD002784.

Biancari, F., & Juvonen, T. (2014). Angiosome-targeted lower limb revascularization for ischemic foot wounds: systematic review and meta-analysis. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, 47(5), 517–522.

Bilik, M. Z. , Akıl, M. A. , Acet, H. , Yüksel, M. , Oylumlu, M. , Polat, N. , Aktan, A. & Alan, S. (2016). Stent Restenozunu Öngördürmede Eozinofil-Lenfosit Oranının Kullanışlılığı . Dicle Tıp Dergisi , 43 (2) , 299-304 .

Boccalon, H., Leher, P., & Mosnier, M. (2001). Effet du naftidrofuryl sur la distance de marche physiologique chez des patients au stade de claudication intermittente [Effect of naftidrofuryl on physiological walking distance in patients with intermittent claudication]. Annales de cardiologie et d'angiologie, 50(3), 175–182.

Bosanquet, D. C., Glasbey, J. C., Williams, I. M., & Twine, C. P. (2014). Systematic review and meta-analysis of direct versus indirect angiosomal revascularisation of infrapopliteal arteries. European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery, 48(1), 88–97.

Bozkurt AK. (2016). Ulusal tedavi kılavuzu, 201.

Brass, E. P., Anthony, R., Dormandy, J., Hiatt, W. R., Jiao, J., Nakanishi, A., McNamara, T., Nehler, M., & Circulase investigators (2006). Parenteral therapy with lipo-ecraprost, a lipid-based formulation of a PGE1 analog, does not alter six-month outcomes in patients with critical leg ischemia. Journal of vascular surgery, 43(4), 752–759.

Bullen C. (2008). Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. Expert review of cardiovascular therapy, 6(6), 883–895.

Burbelko, M., Augsten, M., Kalinowski, M. O., & Heverhagen, J. T. (2013). Comparison of contrast-enhanced multi-station MR angiography and digital

subtraction angiography of the lower extremity arterial disease. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI, 37(6), 1427–1435.

Butkiewicz, A. M., Kemon, H., Dymicka-Piekarska, V., & Bychowski, J. (2003). Beta-thromboglobulin and platelets in unstable angina. Kardiologia polska, 58(6), 449–455.

Canvin, J. M., Bernatsky, S., Hitchon, C. A., Jackson, M., Sowa, M. G., Mansfield, J. R., Eysel, H. H., Mantsch, H. H., & El-Gabalawy, H. S. (2003). Infrared spectroscopy: shedding light on synovitis in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England), 42(1), 76–82.

CAPRIE Steering Committee (1996). A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet (London, England), 348(9038), 1329–1339.

Cengiz M. (2002). Sigara PB. periferik damar hastalıkları. İç Özyardımcı N Ed Sigara Ve Sağlık Bursa, 332-6. 47.

Chia, S., Nagurney, J. T., Brown, D. F., Raffel, O. C., Bamberg, F., Senatore, F., Wackers, F. J., & Jang, I. K. (2009). Association of leukocyte and neutrophil counts with infarct size, left ventricular function and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. The American journal of cardiology, 103(3), 333–337.

Conte, M. S., Bandyk, D. F., Clowes, A. W., Moneta, G. L., Seely, L., Lorenz, T. J., Namini, H., Hamdan, A. D., Roddy, S. P., Belkin, M., Berceci, S. A., DeMasi, R. J., Samson, R. H., Berman, S. S., & PREVENT III Investigators (2006). Results of PREVENT III: a multicenter, randomized trial of edifoligide for the prevention of

vein graft failure in lower extremity bypass surgery. *Journal of vascular surgery*, 43(4), 742–751.

Crawford, F., Welch, K., Andras, A., & Chappell, F. M. (2016). Ankle brachial index for the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, 9(9), CD010680.

Davie, S. N., & Grocott, H. P. (2012). Impact of extracranial contamination on regional cerebral oxygen saturation: a comparison of three cerebral oximetry technologies. *Anesthesiology*, 116(4), 834–840.

De Backer, T. L., Vander Stichele, R., Leher, P., & Van Bortel, L. (2008). Naftidrofuryl for intermittent claudication. *The Cochrane database of systematic reviews*, (2), CD001368..

De Sanctis J. T. (2001). Percutaneous interventions for lower extremity peripheral vascular disease. *American family physician*, 64(12), 1965–1972.

De Vivo, S., Palmer-Kazen, U., Kalin, B., & Wahlberg, E. (2005). Risk factors for poor collateral development in claudication. *Vascular and endovascular surgery*, 39(6), 519–524.

Diehm, C., Schuster, A., Allenberg, J. R., Darius, H., Haberl, R., Lange, S., Pittrow, D., von Stritzky, B., Tepohl, G., & Trampisch, H. J. (2004). High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*, 172(1), 95–105.

Dooley, J., King, G., & Slade, B. (1997). Establishment of reference pressure of transcutaneous oxygen for the comparative evaluation of problem wounds. *Undersea & hyperbaric medicine : journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc*, 24(4), 235–244.

Dormandy, J.A. (1987). Cardiovascular diseases. In: Chien, S., Dormandy, J., Ernst, E., Matrai, A. (eds) *Clinical Hemorheology. Developments in Cardiovascular Medicine*, vol 74. Springer, Dordrecht , 94-009-4285-1-6.

Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. (2000). *Lancet* (London, England), 355(9201), 346–351.

Eugster, T., Marti, R., Gurke, L., & Stierli, P. (2011). Ten years after arterial bypass surgery for claudication: venous bypass is the primary procedure for TASC C and D lesions. *World journal of surgery*, 35(10), 2328–2331.

European Stroke Organisation, Tendera, M., Aboyans, V., Bartelink, M. L., Baumgartner, I., Clément, D., Collet, J. P., Cremonesi, A., De Carlo, M., Erbel, R., Fowkes, F. G., Heras, M., Kownator, S., Minar, E., Ostergren, J., Poldermans, D., Riantbau, V., Roffi, M., Röther, J., Sievert, H., ... ESC Committee for Practice Guidelines (2011). ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 32(22), 2851–2906.

Fakhry, F., Rouwet, E. V., den Hoed, P. T., Hunink, M. G., & Spronk, S. (2013). Long-term clinical effectiveness of supervised exercise therapy versus endovascular

revascularization for intermittent claudication from a randomized clinical trial. *The British journal of surgery*, 100(9), 1164–1171.

Fei, Y., Zong, G. Q., Chen, J., & Liu, R. M. (2016). Evaluation of the Value of d-Dimer, P-Selectin, and Platelet Count for Prediction of Portal Vein Thrombosis After Devascularization. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 22(5), 471–475.

Fife, C. E., Smart, D. R., Sheffield, P. J., Hopf, H. W., Hawkins, G., & Clarke, D. (2009). Transcutaneous oximetry in clinical practice: consensus statements from an expert panel based on evidence. *Undersea & hyperbaric medicine : journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc*, 36(1), 43–53.

Fokkenrood, H. J., Bendermacher, B. L., Lauret, G. J., Willigendael, E. M., Prins, M. H., & Teijink, J. A. (2013). Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *The Cochrane database of systematic reviews*, (8), CD005263.

Fossaceca, R., Guzzardi, G., Cerini, P., Cusaro, C., Stecco, A., Parziale, G., Perchinunno, M., De Bonis, M., & Carriero, A. (2013). Endovascular treatment of diabetic foot in a selected population of patients with below-the-knee disease: is the angiosome model effective?. *Cardiovascular and interventional radiology*, 36(3), 637–644.

Fosse, S., Hartemann-Heurtier, A., Jacqueminet, S., Ha Van, G., Grimaldi, A., & Fagot-Campagna, A. (2009). Incidence and characteristics of lower limb amputations in people with diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 26(4), 391–396.

Fowkes, F. G., Price, J. F., Stewart, M. C., Butcher, I., Leng, G. C., Pell, A. C., Sandercock, P. A., Fox, K. A., Lowe, G. D., Murray, G. D., & Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists (2010). Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*, 303(9), 841–848.

Fowkes, F. G., Rudan, D., Rudan, I., Aboyans, V., Denenberg, J. O., McDermott, M. M., Norman, P. E., Sampson, U. K., Williams, L. J., Mensah, G. A., & Criqui, M. H. (2013). Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* (London, England), 382(9901), 1329–1340.

Frykberg R. G. (2003). An evidence-based approach to diabetic foot infections. *American journal of surgery*, 186(5A), 44S–64S.

Fukuta, H., Ohte, N., Mukai, S., Saeki, T., Asada, K., Wakami, K., & Kimura, G. (2009). Elevated plasma levels of B-type natriuretic Peptide but not C-reactive protein are associated with higher red cell distribution width in patients with coronary artery disease. *International heart journal*, 50(3), 301–312.

Gardner, A. W., Parker, D. E., Montgomery, P. S., Scott, K. J., & Blevins, S. M. (2011). Efficacy of quantified home-based exercise and supervised exercise in patients with intermittent claudication: a randomized controlled trial. *Circulation*, 123(5), 491–498.

Gerhard-Herman, M. D., Gornik, H. L., Barrett, C., Barshes, N. R., Corriere, M. A., Drachman, D. E., Fleisher, L. A., Fowkes, F. G. R., Hamburg, N. M., Kinlay, S., Lookstein, R., Misra, S., Mureebe, L., Olin, J. W., Patel, R. A. G., Regensteiner, J.

G., Schanzer, A., Shishehbor, M. H., Stewart, K. J., Treat-Jacobson, D., ... Walsh, M. E. (2017). 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(11), 1465–1508.

Gonzales, D., Rennard, S. I., Nides, M., Oncken, C., Azoulay, S., Billing, C. B., Watsky, E. J., Gong, J., Williams, K. E., Reeves, K. R., & Varenicline Phase 3 Study Group (2006). Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 296(1), 47–55.

Grau, A. J., Boddy, A. W., Dukovic, D. A., Bugge, F., Lichy, C., Brandt, T., Hacke, W., & CAPRIE Investigators (2004). Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke*, 35(5), 1147–1152.

Grøndal, N., Sogaard, R., & Lindholt, J. S. (2015). Baseline prevalence of abdominal aortic aneurysm, peripheral arterial disease and hypertension in men aged 65-74 years from a population screening study (VIVA trial). *The British journal of surgery*, 102(8), 902–906.

Grossman, P. M., Mendelsohn, F., Henry, T. D., Hermiller, J. B., Litt, M., Saucedo, J. F., Weiss, R. J., Kandzari, D. E., Kleiman, N., Anderson, R. D., Gottlieb, D., Karlsberg, R., Snell, J., & Rocha-Singh, K. (2007). Results from a phase II multicenter, double-blind placebo-controlled study of Del-1 (VLTS-589) for intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. *American heart journal*, 153(5), 874–880.

Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf, S., Sleight, P., Pogue, J., Bosch, J., Davies, R., & Dagenais, G. (2000). Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *The New England journal of medicine*, 342(3), 145–153.

Heart Protection Study Collaborative Group (2007). Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *Journal of vascular surgery*, 45(4), 645–654.

Hiatt W. R. (2001). Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *The New England journal of medicine*, 344(21), 1608–1621.

Hiatt, W. R., Goldstone, J., Smith, S. C., Jr, McDermott, M., Moneta, G., Oka, R., Newman, A. B., Pearce, W. H., & American Heart Association Writing Group 1 (2008). Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: nomenclature for vascular diseases. *Circulation*, 118(25), 2826–2829.

Hiatt, W. R., Money, S. R., & Brass, E. P. (2008). Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects). *Journal of vascular surgery*, 47(2), 330–336.

Hikmet Hamur, Kamuran Kalkan, Hakan Duman, Murtaza Emre Durakoğlugil, Zafer Küçüksu, Sinan İnci, Erkan Yıldırım (2016). Plateletcrit and Platelet Distribution Width as Independent Predictors of Coronary Artery Ectasia. *Koşuyolu Heart Journal*, 19(3), 173-178.

Hirsch, A. T., Criqui, M. H., Treat-Jacobson, D., Regensteiner, J. G., Creager, M. A., Olin, J. W., Krook, S. H., Hunninghake, D. B., Comerota, A. J., Walsh, M. E.,

McDermott, M. M., & Hiatt, W. R. (2001). Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*, 286(11), 1317–1324.

Hirsch, A. T., Haskal, Z. J., Hertzner, N. R., Bakal, C. W., Creager, M. A., Halperin, J. L., Hiratzka, L. F., Murphy, W. R., Olin, J. W., Puschett, J. B., Rosenfield, K. A., Sacks, D., Stanley, J. C., Taylor, L. M., Jr, White, C. J., White, J., White, R. A., Antman, E. M., Smith, S. C., Jr, Adams, C. D., ... Vascular Disease Foundation (2006). 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*, 113(11), e463–e654.

Hock, C., Müller-Spahn, F., Schuh-Hofer, S., Hofmann, M., Dirnagl, U., & Villringer, A. (1995). Age dependency of changes in cerebral hemoglobin oxygenation during brain activation: a near-infrared spectroscopy study. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 15(6), 1103–1108.

Hock, C., Villringer, K., Müller-Spahn, F., Hofmann, M., Schuh-Hofer, S., Heekeren, H., Wenzel, R., Dirnagl, U., & Villringer, A. (1996). Near infrared spectroscopy in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 777, 22–29.

Hornung, R., Pham, T. H., Keefe, K. A., Berns, M. W., Tadir, Y., & Tromberg, B. J. (1999). Quantitative near-infrared spectroscopy of cervical dysplasia in vivo. *Human reproduction (Oxford, England)*, 14(11), 2908–2916.

Hunink, M. G., Wong, J. B., Donaldson, M. C., Meyerovitz, M. F., & Harrington, D. P. (1994). Patency results of percutaneous and surgical revascularization for femoropopliteal arterial disease. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*, 14(1), 71–81.

Iida, O., Nanto, S., Uematsu, M., Ikeoka, K., Okamoto, S., Dohi, T., Fujita, M., Terashi, H., & Nagata, S. (2010). Importance of the angiosome concept for endovascular therapy in patients with critical limb ischemia. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, 75(6), 830–836.

Iida, O., Soga, Y., Hirano, K., Kawasaki, D., Suzuki, K., Miyashita, Y., Terashi, H., & Uematsu, M. (2012). Long-term results of direct and indirect endovascular revascularization based on the angiosome concept in patients with critical limb ischemia presenting with isolated below-the-knee lesions. *Journal of vascular surgery*, 55(2), 363–370.e5.

Iida, O., Takahara, M., Soga, Y., Yamauchi, Y., Hirano, K., Tazaki, J., Yamaoka, T., Suematsu, N., Suzuki, K., Shintani, Y., Miyashita, Y., & Uematsu, M. (2013). Worse limb prognosis for indirect versus direct endovascular revascularization only in patients with critical limb ischemia complicated with wound infection and diabetes mellitus. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, 46(5), 575–582.

Iida, O., Yokoi, H., Soga, Y., Inoue, N., Suzuki, K., Yokoi, Y., Kawasaki, D., Zen, K., Urasawa, K., Shintani, Y., Miyamoto, A., Hirano, K., Miyashita, Y., Tsuchiya, T., Shinozaki, N., Nakamura, M., Isshiki, T., Hamasaki, T., Nanto, S., & STOP-IC investigators (2013). Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol study. *Circulation*, 127(23), 2307–2315.

Indes, J. E., Pfaff, M. J., Farrokhyar, F., Brown, H., Hashim, P., Cheung, K., & Sosa, J. A. (2013). Clinical outcomes of 5358 patients undergoing direct open bypass or endovascular treatment for aortoiliac occlusive disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*, 20(4), 443–455.

Ito, W. D., Arras, M., Scholz, D., Winkler, B., Htun, P., & Schaper, W. (1997). Angiogenesis but not collateral growth is associated with ischemia after femoral artery occlusion. *The American journal of physiology*, 273(3 Pt 2), H1255–H1265.

Jakubsevičienė, E., Vasiliauskas, D., Velička, L., Kubilius, R., Milinavičienė, E., & Vencloviene, J. (2014). Effectiveness of a new exercise program after lower limb arterial blood flow surgery in patients with peripheral arterial disease: a randomized clinical trial. *International journal of environmental research and public health*, 11(8), 7961–7976.

Jensen, G., Nielsen, H. B., Ide, K., Madsen, P. L., Svendsen, L. B., Svendsen, U. G., & Secher, N. H. (2002). Cerebral oxygenation during exercise in patients with terminal lung disease. *Chest*, 122(2), 445–450.

Joosten, M. M., Pai, J. K., Bertoia, M. L., Rimm, E. B., Spiegelman, D., Mittleman, M. A., & Mukamal, K. J. (2012). Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA*, 308(16), 1660–1667.

Katsanos, K., Diamantopoulos, A., Spiliopoulos, S., Karnabatidis, D., & Siablis, D. (2013). Below-the-ankle angioplasty and stenting for limb salvage: anatomical considerations and long-term outcomes. *Cardiovascular and interventional radiology*, 36(4), 926–935.

Ke, J., Lu, N., Liu, Y., & Chen, H. (2022). Association between platelet distribution width and peripheral arterial disease in elderly patients. *VASA. Zeitschrift fur Gefasskrankheiten*, 51(5), 298–304.

Keeling, A. N., Carroll, T. J., McDermott, M. M., Liu, K., Liao, Y., Farrelly, C. T., Pearce, W. H., & Carr, J. (2012). Clinical correlates of size and number of collateral vessels in peripheral artery disease. *Vascular medicine (London, England)*, 17(4), 223–230.

Khan, N. A., Rahim, S. A., Anand, S. S., Simel, D. L., & Panju, A. (2006). Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease?. *JAMA*, 295(5), 536–546.

Klinkert, P., Post, P. N., Breslau, P. J., & van Bockel, J. H. (2004). Saphenous vein versus PTFE for above-knee femoropopliteal bypass. A review of the literature. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, 27(4), 357–362.

Koelemay, M. J., Lijmer, J. G., Stoker, J., Legemate, D. A., & Bossuyt, P. M. (2001). Magnetic resonance angiography for the evaluation of lower extremity arterial disease: a meta-analysis. *JAMA*, 285(10), 1338–1345.

Koseoglu, H. I., Altunkas, F., Kanbay, A., Doruk, S., Etikan, I., & Demir, O. (2015). Platelet-lymphocyte ratio is an independent predictor for cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 39(2), 179–185.

Kruidenier, L. M., Nicolai, S. P., Rouwet, E. V., Peters, R. J., Prins, M. H., & Teijink, J. A. (2011). Additional supervised exercise therapy after a percutaneous vascular intervention for peripheral arterial disease: a randomized clinical trial. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*, 22(7), 961–968.

Lauridsen, R. K., Everland, H., Nielsen, L. F., Engelsen, S. B., & Nørgaard, L. (2003). Exploratory multivariate spectroscopic study on human skin. *Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)*, 9(2), 137–146.

Layden, J., Michaels, J., Bermingham, S., Higgins, B., & Guideline Development Group (2012). Diagnosis and management of lower limb peripheral arterial disease: summary of NICE guidance. *BMJ (Clinical research ed.)*, 345, e4947.

Lejay, A., Georg, Y., Tartaglia, E., Gaertner, S., Geny, B., Thaveau, F., & Chakfe, N. (2014). Long-term outcomes of direct and indirect below-the-knee open revascularization based on the angiosome concept in diabetic patients with critical limb ischemia. *Annals of vascular surgery*, 28(4), 983–989.

Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. (2009). Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med*, 133(4):628-32.

Lippi, G., Filippozzi, L., Salvagno, G. L., Montagnana, M., Franchini, M., Guidi, G. C., & Targher, G. (2009). Increased mean platelet volume in patients with acute coronary syndromes. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 133(9), 1441–1443.

Liu, K. Z., Shaw, R. A., Man, A., Dembinski, T. C., & Mantsch, H. H. (2002). Reagent-free, simultaneous determination of serum cholesterol in HDL and LDL by infrared spectroscopy. *Clinical chemistry*, 48(3), 499–506.

LoGerfo FW, Coffman JD. (1984). Current concepts. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. Implications for foot care. *N Eng J Med*, 311(25):1615–9.

Lu, J. T., & Creager, M. A. (2004). The relationship of cigarette smoking to peripheral arterial disease. *Reviews in cardiovascular medicine*, 5(4), 189–193.

Lyu QS, Liu B, Huang C, Huang YQ. (2019). The association between platelet distribution width and stroke in atrial fibrillation patients. *Ann Clin Lab Sci*, 49(1):143–7.

Manzi, M., Fusaro, M., Ceccacci, T., Erente, G., Dalla Paola, L., & Brocco, E. (2009). Clinical results of below-the knee intervention using pedal-plantar loop technique for the revascularization of foot arteries. *The Journal of cardiovascular surgery*, 50(3), 331–337.

Manzi, M., Palena, L., & Cester, G. (2011). Endovascular techniques for limb salvage in diabetics with crural and pedal disease. *The Journal of cardiovascular surgery*, 52(4), 485–492.

Mayer, F. J., Gruenberger, D., Schillinger, M., Mannhalter, C., Minar, E., Koppensteiner, R., Arbesú, I., Niessner, A., & Hoke, M. (2013). Prognostic value of neutrophils in patients with asymptomatic carotid artery disease. *Atherosclerosis*, 231(2), 274–280.

McDermott, M. M., & Criqui, M. H. (2018). Ankle-Brachial Index Screening and Improving Peripheral Artery Disease Detection and Outcomes. *JAMA*, 320(2), 143–145.

McDermott, M. M., Ades, P., Guralnik, J. M., Dyer, A., Ferrucci, L., Liu, K., Nelson, M., Lloyd-Jones, D., Van Horn, L., Garside, D., Kibbe, M., Domanchuk, K., Stein, J. H., Liao, Y., Tao, H., Green, D., Pearce, W. H., Schneider, J. R., McPherson, D., Laing, S. T., ... Criqui, M. H. (2009). Treadmill exercise and resistance training in patients with peripheral arterial disease with and without intermittent claudication: a randomized controlled trial. *JAMA*, 301(2), 165–174.

McDermott, M. M., Ferrucci, L., Liu, K., Guralnik, J. M., Tian, L., Kibbe, M., Liao, Y., Tao, H., & Criqui, M. H. (2011). Women with peripheral arterial disease experience faster functional decline than men with peripheral arterial disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(6), 707–714.

McDermott, M. M., Greenland, P., Liu, K., Guralnik, J. M., Criqui, M. H., Dolan, N. C., Chan, C., Celic, L., Pearce, W. H., Schneider, J. R., Sharma, L., Clark, E., Gibson, D., & Martin, G. J. (2001). Leg symptoms in peripheral arterial disease:

associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA*, 286(13), 1599–1606.

McDermott, M. M., Guralnik, J. M., Greenland, P., Pearce, W. H., Criqui, M. H., Liu, K., Taylor, L., Chan, C., Sharma, L., Schneider, J. R., Ridker, P. M., Green, D., & Quann, M. (2003). Statin use and leg functioning in patients with and without lower-extremity peripheral arterial disease. *Circulation*, 107(5), 757–761.

McDermott, M. M., Mehta, S., & Greenland, P. (1999). Exertional leg symptoms other than intermittent claudication are common in peripheral arterial disease. *Archives of internal medicine*, 159(4), 387–392.

Met, R., Bipat, S., Legemate, D. A., Reekers, J. A., & Koelemay, M. J. (2009). Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 301(4), 415–424.

Mills, J. L., Sr, Conte, M. S., Armstrong, D. G., Pomposelli, F. B., Schanzer, A., Sidawy, A. N., Andros, G., & Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Committee (2014). The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *Journal of vascular surgery*, 59(1), 220–34.e342.

Moazzami, K., Moazzami, B., Roohi, A., Nedjat, S., & Dolmatova, E. (2014). Local intramuscular transplantation of autologous mononuclear cells for critical lower limb ischaemia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2014(12), CD008347.

Mohandas, N., & Chasis, J. A. (1993). Red blood cell deformability, membrane material properties and shape: regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids. *Seminars in hematology*, 30(3), 171–192.

Mohler, E. R., 3rd, Hiatt, W. R., & Creager, M. A. (2003). Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation*, 108(12), 1481–1486.

Mondillo, S., Ballo, P., Barbati, R., Guerrini, F., Ammaturo, T., Agricola, E., Pastore, M., Borrello, F., Belcastro, M., Picchi, A., & Nami, R. (2003). Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *The American journal of medicine*, 114(5), 359–364.

Morris, P. B., Ference, B. A., Jahangir, E., Feldman, D. N., Ryan, J. J., Bahrami, H., El-Chami, M. F., Bhakta, S., Winchester, D. E., Al-Mallah, M. H., Sanchez Shields, M., Deedwania, P., Mehta, L. S., Phan, B. A., & Benowitz, N. L. (2015). Cardiovascular Effects of Exposure to Cigarette Smoke and Electronic Cigarettes: Clinical Perspectives From the Prevention of Cardiovascular Disease Section Leadership Council and Early Career Councils of the American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(12), 1378–1391.

Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, Reist C, Im K, Bohula EA, Isaza D, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Kher U, Tershakovec AM, Braunwald E. (2016). Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: the IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol*, 67:353–361.

Murphy, T. P., Cutlip, D. E., Regensteiner, J. G., Mohler, E. R., 3rd, Cohen, D. J., Reynolds, M. R., Massaro, J. M., Lewis, B. A., Cerezo, J., Oldenburg, N. C., Thum, C. C., Jaff, M. R., Comerota, A. J., Steffes, M. W., Abrahamsen, I. H., Goldberg, S., & Hirsch, A. T. (2015). Supervised exercise, stent revascularization, or medical

therapy for claudication due to aortoiliac peripheral artery disease: the CLEVER study. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(10), 999–1009.

Mustapha, J. A., Finton, S. M., Diaz-Sandoval, L. J., Saab, F. A., & Miller, L. E. (2016). Percutaneous Transluminal Angioplasty in Patients With Infrapopliteal Arterial Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation. Cardiovascular interventions*, 9(5), e003468.

Nash G. B. (1991). Blood rheology and ischaemia. *Eye (London, England)*, 5 (Pt 2), 151–158.

Nicolaï, S. P., Kruidenier, L. M., Bendermacher, B. L., Prins, M. H., Stokmans, R. A., Broos, P. P., & Teijink, J. A. (2013). Ginkgo biloba for intermittent claudication. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013(6), CD006888.

Nikol, S., Baumgartner, I., Van Belle, E., Diehm, C., Visoná, A., Capogrossi, M. C., Ferreira-Maldent, N., Gallino, A., Wyatt, M. G., Wijesinghe, L. D., Fusari, M., Stephan, D., Emmerich, J., Pompilio, G., Vermassen, F., Pham, E., Grek, V., Coleman, M., Meyer, F., & TALISMAN 201 investigators (2008). Therapeutic angiogenesis with intramuscular NV1FGF improves amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*, 16(5), 972–978.

Nikolsky, E., Grines, C. L., Cox, D. A., Garcia, E., Tchong, J. E., Sadeghi, M., Mehran, R., Lansky, A. J., Na, Y., & Stone, G. W. (2007). Impact of baseline platelet count in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction (from the CADILLAC trial). *The American journal of cardiology*, 99(8), 1055–1061.

Nilsén, R., Dahn, I., Lassen, N. A., & Westling, H. (1967). On the estimation of local effective perfusion pressure in patients with obliterative arterial disease by means of external compression over a Xenon-133 depot. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. Supplementum*, 99, 29–30.

Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J. A., Nehler, M. R., Harris, K. A., Fowkes, F. G., & TASC II Working Group (2007). Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of vascular surgery*, 45 Suppl S, S5–S67.

Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J. A., Nehler, M. R., Harris, K. A., Fowkes, F. G., & TASC II Working Group (2007). Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of vascular surgery*, 45 Suppl S, S5–S67.

O'Hare, A. M., Katz, R., Shlipak, M. G., Cushman, M., & Newman, A. B. (2006). Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum: results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation*, 113(3), 388–393.

Okada, F., Tokumitsu, Y., Hoshi, Y., & Tamura, M. (1994). Impaired interhemispheric integration in brain oxygenation and hemodynamics in schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 244(1), 17–25.

Olin, J. W., White, C. J., Armstrong, E. J., Kadian-Dodov, D., & Hiatt, W. R. (2016). Peripheral Artery Disease: Evolving Role of Exercise, Medical Therapy, and Endovascular Options. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(11), 1338–1357.

O'Malley, T., Langhorne, P., Elton, R. A., & Stewart, C. (1995). Platelet size in stroke patients. *Stroke*, 26(6), 995–999.

ONTARGET Investigators, Yusuf, S., Teo, K. K., Pogue, J., Dyal, L., Copland, I., Schumacher, H., Dagenais, G., Sleight, P., & Anderson, C. (2008). Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *The New England journal of medicine*, 358(15), 1547–1559.

Owens, C. D., Ridker, P. M., Belkin, M., Hamdan, A. D., Pomposelli, F., Logerfo, F., Creager, M. A., & Conte, M. S. (2007). Elevated C-reactive protein levels are associated with postoperative events in patients undergoing lower extremity vein bypass surgery. *Journal of vascular surgery*, 45(1), 2–9.

Paravastu, S. C., Mendonca, D. A., & da Silva, A. (2009). Beta blockers for peripheral arterial disease. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, 38(1), 66–70.

Pereira, I. A., & Borba, E. F. (2008). The role of inflammation, humoral and cell mediated autoimmunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Swiss medical weekly*, 138(37-38), 534–539.

Perlstein, T. S., Pande, R. L., Beckman, J. A., & Creager, M. A. (2008). Serum total bilirubin level and prevalent lower-extremity peripheral arterial disease: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2004. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 28(1), 166–172.

Pernerstorfer, T., Stohlawetz, P., Kapiotis, S., Eichler, H. G., & Jilma, B. (2000). Partial inhibition of nitric oxide synthase primes the stimulated pathway of vWF-secretion in man. *Atherosclerosis*, 148(1), 43–47.

Pierce, C. N., & Larson, D. F. (2005). Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion*, 20(2), 83–90.

Poggesi, L., Scarti, L., Boddi, M., Masotti, G., & Seneri, G. G. (1985). Pentoxifylline treatment in patients with occlusive peripheral arterial disease. Circulatory changes and effects on prostaglandin synthesis. *Angiology*, 36(9), 628–637.

Radack, K., & Deck, C. (1991). Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*, 151(9), 1769–1776.

Rajagopalan, S., Mohler, E. R., 3rd, Lederman, R. J., Mendelsohn, F. O., Saucedo, J. F., Goldman, C. K., Blebea, J., Macko, J., Kessler, P. D., Rasmussen, H. S., & Annex, B. H. (2003). Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease: a phase II randomized, double-blind, controlled study of adenoviral delivery of vascular endothelial growth factor 121 in patients with disabling intermittent claudication. *Circulation*, 108(16), 1933–1938.

Ricco, J. B., Parvin, S., Veller, M., Brunkwall, J., Wolfe, J., Sillesen, H., Eckstein, H. H., & Fitridge, R. (2014). Statement from the European Society of Vascular Surgery and the World Federation of Vascular Surgery Societies: Transatlantic Inter-Society Consensus Document (TASC) III and International Standards for Vascular Care (ISVaC). *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, 47(2), 118.

Robertson, L., & Andras, A. (2013). Prostanoids for intermittent claudication. The Cochrane database of systematic reviews, (4), CD000986.

Rooke, T. W., Hirsch, A. T., Misra, S., Sidawy, A. N., Beckman, J. A., Findeiss, L., Golzarian, J., Gornik, H. L., Jaff, M. R., Moneta, G. L., Olin, J. W., Stanley, J. C., White, C. J., White, J. V., Zierler, R. E., American College of Cardiology Foundation Task Force, & American Heart Association Task Force (2013). Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(14), 1555–1570.

Sabatine, M. S., Giugliano, R. P., Keech, A. C., Honarpour, N., Wiviott, S. D., Murphy, S. A., Kuder, J. F., Wang, H., Liu, T., Wasserman, S. M., Sever, P. S., Pedersen, T. R., & FOURIER Steering Committee and Investigators (2017). Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine*, 376(18), 1713–1722.

Salhiyyah, K., Senanayake, E., Abdel-Hadi, M., Booth, A., & Michaels, J. A. (2012). Pentoxifylline for intermittent claudication. The Cochrane database of systematic reviews, 1, CD005262.

Sampson, U. K., Fowkes, F. G., McDermott, M. M., Criqui, M. H., Aboyans, V., Norman, P. E., Forouzanfar, M. H., Naghavi, M., Song, Y., Harrell, F. E., Jr, Denenberg, J. O., Mensah, G. A., Ezzati, M., & Murray, C. (2014). Global and regional burden of death and disability from peripheral artery disease: 21 world regions, 1990 to 2010. *Global heart*, 9(1), 145–158.e21.

Sandri, M., Adams, V., Gielen, S., Linke, A., Lenk, K., Kränkel, N., Lenz, D., Erbs, S., Scheinert, D., Mohr, F. W., Schuler, G., & Hambrecht, R. (2005). Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes: results of 3 randomized studies. *Circulation*, 111(25), 3391–3399.

Sandri, M., Adams, V., Gielen, S., Linke, A., Lenk, K., Kränkel, N., Lenz, D., Erbs, S., Scheinert, D., Mohr, F. W., Schuler, G., & Hambrecht, R. (2005). Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes: results of 3 randomized studies. *Circulation*, 111(25), 3391–3399.

Sato, Y., Yoshihisa, A., Watanabe, K., Hotsuki, Y., Kimishima, Y., Yokokawa, T., Misaka, T., Sato, T., Kaneshiro, T., Oikawa, M., Kobayashi, A., & Takeishi, Y. (2020). Association between platelet distribution width and prognosis in patients with heart failure. *PloS one*, 15(12), e0244608.

Scheuermann-Freestone, M., Madsen, P. L., Manners, D., Blamire, A. M., Buckingham, R. E., Styles, P., Radda, G. K., Neubauer, S., & Clarke, K. (2003). Abnormal cardiac and skeletal muscle energy metabolism in patients with type 2 diabetes. *Circulation*, 107(24), 3040–3046.

Schillinger, M., & Minar, E. (2012). Percutaneous treatment of peripheral artery disease: novel techniques. *Circulation*, 126(20), 2433–2440.

Schmit, K., Dolor, R. J., Jones, W. S., Vemulapalli, S., Hasselblad, V., Subherwal, S., Heidenfelder, B., & Patel, M. R. (2014). Comparative effectiveness review of antiplatelet agents in peripheral artery disease. *Journal of the American Heart Association*, 3(6), e001330.

Selvin, E., & Erlinger, T. P. (2004). 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*, 110(6), 738–743.

Senaran, H., Ileri, M., Altinbaş, A., Koşar, A., Yetkin, E., Oztürk, M., Karaaslan, Y., & Kirazli, S. (2001). Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clinical cardiology*, 24(5), 405–408.

Serra, R., Grande, R., Scarcello, E., Buffone, G., & de Franciscis, S. (2015). Angiosome-targeted revascularisation in diabetic foot ulcers. *International wound journal*, 12(5), 555–558.

Setacci, C., de Donato, G., Teraa, M., Moll, F. L., Ricco, J. B., Becker, F., Robert-Ebadi, H., Cao, P., Eckstein, H. H., De Rango, P., Diehm, N., Schmidli, J., Dick, F., Davies, A. H., Lepántalo, M., & Apelqvist, J. (2011). Chapter IV: Treatment of critical limb ischaemia. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, 42 Suppl 2, S43–S59.

Shah, A. M., Banerjee, T., & Mukherjee, D. (2010). Coronary, peripheral and cerebrovascular disease: a complex relationship. *Journal of the Indian Medical Association*, 108(5), 292–296.

Shah, N., Pahuja, M., Pant, S., Handa, A., Agarwal, V., Patel, N., & Dusaj, R. (2017). Red cell distribution width and risk of cardiovascular mortality: Insights from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)-III. *International journal of cardiology*, 232, 105–110.

Shiga, T., Maeda, N., & Kon, K. (1990). Erythrocyte rheology. *Critical reviews in oncology/hematology*, 10(1), 9–48.

Shinoura, N., & Yamada, R. (2005). Decreased vasoreactivity to right cerebral hemisphere pressure in migraine without aura: a near-infrared spectroscopy study. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 116(6), 1280–1285.

Sigvant, B., Wiberg-Hedman, K., Bergqvist, D., Rolandsson, O., Andersson, B., Persson, E., & Wahlberg, E. (2007). A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *Journal of vascular surgery*, 45(6), 1185–1191.

Singh, S., Armstrong, E. J., Sherif, W., Alvandi, B., Westin, G. G., Singh, G. D., Amsterdam, E. A., & Laird, J. R. (2014). Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. *Vascular medicine (London, England)*, 19(4), 307–314.

Sobel, M., & Verhaeghe, R. (2008). Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 133(6 Suppl), 815S–843S.

Söderström, M., Albäck, A., Biancari, F., Lappalainen, K., Lepäntalo, M., & Venermo, M. (2013). Angiosome-targeted infrapopliteal endovascular revascularization for treatment of diabetic foot ulcers. *Journal of vascular surgery*, 57(2), 427–435.

Steg, P. G., Bhatt, D. L., Wilson, P. W., D'Agostino, R., Sr, Ohman, E. M., Röther, J., Liao, C. S., Hirsch, A. T., Mas, J. L., Ikeda, Y., Pencina, M. J., Goto, S., & REACH Registry Investigators (2007). One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*, 297(11), 1197–1206.

Stevens, J. W., Simpson, E., Harnan, S., Squires, H., Meng, Y., Thomas, S., Michaels, J., & Stansby, G. (2012). Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. *The British journal of surgery*, 99(12), 1630–1638.

Stoffers, H. E., Rinkens, P. E., Kester, A. D., Kaiser, V., & Knottnerus, J. A. (1996). The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *International journal of epidemiology*, 25(2), 282–290.

TASC Steering Committee, Jaff, M. R., White, C. J., Hiatt, W. R., Fowkes, G. R., Dormandy, J., Razavi, M., Reekers, J., & Norgren, L. (2015). An Update on Methods for Revascularization and Expansion of the TASC Lesion Classification to Include Below-the-Knee Arteries: A Supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Vascular medicine (London, England)*, 20(5), 465–478.

Taylor, G. I., & Palmer, J. H. (1987). The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *British journal of plastic surgery*, 40(2), 113–141.

Telen M. J. (2000). Red blood cell surface adhesion molecules: their possible roles in normal human physiology and disease. *Seminars in hematology*, 37(2), 130–142.

Teraa M, Conte MS, Moll FL, Verhaar MC. (2016). Critical limb ischemia: current trends and future directions. *J Am Heart Assoc*, 5:e002938.

Teraa, M., Sprengers, R. W., van der Graaf, Y., Peters, C. E., Moll, F. L., & Verhaar, M. C. (2013). Autologous bone marrow-derived cell therapy in patients with critical limb ischemia: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Annals of surgery*, 258(6), 922–929.

Ubbink, D. T., & Vermeulen, H. (2013). Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013(2), CD004001.

Uğur, M., Ayhan, E., Bozbay, M., Çiçek, G., Ergelen, M., Işık, T., Uyarel, H., Ertaş, G., Çakıllı, Y., Öz, A., Keskin, M., Şahin, O., Çekirdekçi, E. İ., & Eren, M. (2014). The independent association of plateletcrit with long-term outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Journal of critical care*, 29(6), 978–981.

Ulucan, Ş., Keser, A., Kaya, Z., Katlandur, H., Özdil, H., Bilgi, M., Ateş, İ., & Ülgen, M. S. (2016). Association between PDW and Long Term Major Adverse Cardiac Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Heart, lung & circulation*, 25(1), 29–34.

Uysal, H. B., Dağlı, B., Akgüllü, C., Avcil, M., Zencir, C., Ayhan, M., & Sönmez, H. M. (2016). Blood count parameters can predict the severity of coronary artery disease. *The Korean journal of internal medicine*, 31(6), 1093–1100.

Uzun, F., Erturk, M., Cakmak, H. A., Kalkan, A. K., Akturk, I. F., Yalcin, A. A., Uygur, B., Bulut, U., & Oz, K. (2017). Usefulness of the platelet-to-lymphocyte ratio

in predicting long-term cardiovascular mortality in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Postępy w kardiologii interwencyjnej = Advances in interventional cardiology*, 13(1), 32–38.

Vakili, H., Shirazi, M., Charkhkar, M., Khaheshi, I., Memaryan, M., & Naderian, M. (2017). Correlation of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio with thrombolysis in myocardial infarction frame count in ST-segment elevation myocardial infarction. *European journal of clinical investigation*, 47(4), 322–327.

van Royen, N., Schirmer, S. H., Atasever, B., Behrens, C. Y., Ubbink, D., Buschmann, E. E., Voskuil, M., Bot, P., Hoefer, I., Schlingemann, R. O., Biemond, B. J., Tijssen, J. G., Bode, C., Schaper, W., Oskam, J., Legemate, D. A., Piek, J. J., & Buschmann, I. (2005). START Trial: a pilot study on STimulation of ARTeriogenesis using subcutaneous application of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as a new treatment for peripheral vascular disease. *Circulation*, 112(7), 1040–1046.

Varela, C., Acín, F., de Haro, J., Bleda, S., Esparza, L., & March, J. R. (2010). The role of foot collateral vessels on ulcer healing and limb salvage after successful endovascular and surgical distal procedures according to an angiosome model. *Vascular and endovascular surgery*, 44(8), 654–660.

Varım, C., Varım, P., Acar, B. A., Vatan, M. B., Uyanık, M. S., Kaya, T., Acar, T., & Akdemir, R. (2016). Usefulness of the platelet-to-lymphocyte ratio in predicting the severity of carotid artery stenosis in patients undergoing carotid angiography. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 32(2), 86–90.

Velioglu, Y., & Yuksel, A. (2019). Complete blood count parameters in peripheral arterial disease. *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male*, 22(3), 187–191.

Wang, J., Geng, Y. J., Guo, B., Klima, T., Lal, B. N., Willerson, J. T., & Casscells, W. (2002). Near-infrared spectroscopic characterization of human advanced atherosclerotic plaques. *Journal of the American College of Cardiology*, 39(8), 1305–1313.

Watanabe, E., Nagahori, Y., & Mayanagi, Y. (2002). Focus diagnosis of epilepsy using near-infrared spectroscopy. *Epilepsia*, 43 Suppl 9, 50–55.

Watanabe, T., Matsushita, M., Nishikimi, N., Sakurai, T., Komori, K., & Nimura, Y. (2004). Near-infrared spectroscopy with treadmill exercise to assess lower limb ischemia in patients with atherosclerotic occlusive disease. *Surgery today*, 34(10), 849–854.

Watson, L., Ellis, B., & Leng, G. C. (2008). Exercise for intermittent claudication. *The Cochrane database of systematic reviews*, (4), CD000990.

Weitz, J. I., Byrne, J., Clagett, G. P., Farkouh, M. E., Porter, J. M., Sackett, D. L., Strandness, D. E., Jr, & Taylor, L. M. (1996). Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation*, 94(11), 3026–3049.

Westin, G. G., Armstrong, E. J., Bang, H., Yeo, K. K., Anderson, D., Dawson, D. L., Pevec, W. C., Amsterdam, E. A., & Laird, J. R. (2014). Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free

survival in patients with critical limb ischemia. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(7), 682–690.

Wiechmann B. N. (2009). Tibial intervention for critical limb ischemia. *Seminars in interventional radiology*, 26(4), 315–323.

Xue, J., Huang, W., Chen, X., Li, Q., Cai, Z., Yu, T., & Shao, B. (2017). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is a Prognostic Marker in Acute Ischemic Stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, 26(3), 650–657.

Xue, J., Huang, W., Chen, X., Li, Q., Cai, Z., Yu, T., & Shao, B. (2017). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is a Prognostic Marker in Acute Ischemic Stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, 26(3), 650–657.

Yamada, T., Ohta, T., Ishibashi, H., Sugimoto, I., Iwata, H., Takahashi, M., & Kawanishi, J. (2008). Clinical reliability and utility of skin perfusion pressure measurement in ischemic limbs--comparison with other noninvasive diagnostic methods. *Journal of vascular surgery*, 47(2), 318–323.

Yamada, T., Ohta, T., Ishibashi, H., Sugimoto, I., Iwata, H., Takahashi, M., & Kawanishi, J. (2008). Clinical reliability and utility of skin perfusion pressure measurement in ischemic limbs--comparison with other noninvasive diagnostic methods. *Journal of vascular surgery*, 47(2), 318–323.

Yang, H. T., Ogilvie, R. W., & Terjung, R. L. (1998). Exercise training enhances basic fibroblast growth factor-induced collateral blood flow. *The American journal of physiology*, 274(6), H2053–H2061.

Ye, Z., Smith, C., & Kullo, I. J. (2011). Usefulness of red cell distribution width to predict mortality in patients with peripheral artery disease. *The American journal of cardiology*, 107(8), 1241–1245.

Yedgar, S., Koshkaryev, A., & Barshtein, G. (2002). The red blood cell in vascular occlusion. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis*, 32(5-6), 263–268.

Yucel, E. K., Anderson, C. M., Edelman, R. R., Grist, T. M., Baum, R. A., Manning, W. J., Culebras, A., & Pearce, W. (1999). AHA scientific statement. Magnetic resonance angiography : update on applications for extracranial arteries. *Circulation*, 100(22), 2284–2301.

Yuksel, A., Velioglu, Y., Cayir, M. C., Kumtepe, G., & Gurbuz, O. (2018). Current Status of Arterial Revascularization for the Treatment of Critical Limb Ischemia in Infringuinal Atherosclerotic Disease. *The International journal of angiology : official publication of the International College of Angiology, Inc*, 27(3), 132–137.

Zheng, X. T., Zeng, R. C., Huang, J. Y., Pan, L. M., Su, X., Wu, Z. H., & Yu, G. F. (2016). The Use of the Angiosome Concept for Treating Infrapopliteal Critical Limb Ischemia through Interventional Therapy and Determining the Clinical Significance of Collateral Vessels. *Annals of vascular surgery*, 32, 41–49.

EKLER

EK-1: Etik kurul kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 06.08.2021-49027

 T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : E-16214662-050.01.04-49027-133
Konu : Etik Kurul Başvuru Dosyası Hk.

06.08.2021

Sayın Prof. Dr. Harun KILIÇ
Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

İlgi : 10.07.2021 tarihli ve 133 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "**Kronik Total Oklüde Perifer Arter Hastalarında Oklüzyonun Proksimal ve Distal Koleteralleri Arasındaki Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması**" isimli klinik araştırma başvuru dosyanız ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; etik ve bilimsel açıdan bir sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir ve uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Pelin TANYERİ
Etik Kurulu Başkanı

Ek: 28.07.2021 tarih ve 01 sayılı Etik Kurul Kararı (3 sayfa)

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır.
06.08.2021

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Doğrulama Kodu :BSV55V7N4S Pin Kodu :62172
Adres:Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk, Adapazarı/Sakarya
Telefon No:264 295 6630 Faks No:264 295 6629
e-Posta:tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ:www.tip.sakarya.edu.tr

Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?ek=5783&eD=BSV55V7N4S&eS=49027>
Bilgi için: Yücel Demir
Unvanı: Birim Evrak Sorumlusu
Telefon No: 2953129



EK- 2: Asgari bilgilendirilmiş gönüllü onam formu

ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Çalışmanın Adı: Kronik total oklüde perifer arter hastalarında oklüzyonun proksimali ve distal kollateralleri arasındaki hemogram parametrelerinin karşılaştırılması.

Bu çalışmada distal kollateral ve proksimaldeki hemogram parametrelerini karşılaştırmak; kollateral dolaşımdaki eritrosit sayısı, hemotokrit oranı, mcv oranı gibi bazı hemogram parametrelerini değerlendirip anlamlı bir farklılık olup olmadığını saptamak ; anlamlı bir farklılık gözlemlenirse kollateral dolaşımı olsa dahi kronik total oklüde olan perifer arterin açılmasının hem dokunun oksijenlenmesini artıracak hem de kan hücrelerinin daha fazla geçişine olanak sağlayarak periferde inflamasyonun daha az olmasını ,varsa ayak yaralarının dahada ilerlememesini ve amputasyona gidişatı engelleme konusunda faydalı olacağı düşünülmektedir.

Çalışmamız, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde perifer arter hastalığı nedeniyle perifer anjiyografi uygulanan hastalar üzerinde yapılacaktır. Yaklaşık 100 hastanın çalışmamıza dahil edilmesi planlanmış olup perifer anjiyografide işlem öncesi alınan hemogram parametreleri ile anjiyografide oklüde lezyon mikrokaterle geçildikten sonra distalden alınan kandaki hemogram parametreleri incelenecektir. Normal şartlarda perifer anjiyografi yaptığımız oklüde olan hastalarda da mikrokater destekli geçilip lezyon bölgesine gerekliyse balon anjiyoplasti yapılmaktadır. Bizim çalışmamızda farklı olarak sadece mikrokaterden hemogram parametrelerini değerlendirecek kadar kan alınması gerekmektedir. Bu işlem size hayati açıdan bir tehlike oluşturmamaktadır. Bu işlemlerle ilgili olarak sizlerden herhangi bir maddi yükümlülük istenmeyecektir. Bu durum, çalışmadan gönüllü olarak ayrılmak istemeniz halinde de geçerlidir. Yukarıda anlatılan tetkikler genel olarak bilinen bir riski olmayıp sadece kan almamızı gerektirmektedir. Endikasyon dahilinde yaptığımız anjiyografi planlamasında bir değişikliğe neden olmamaktadır.

Bu formu imzalayarak araştırmaya katılım için onay vermiş olacaksınız. Bununla birlikte kimlik bilgileriniz çalışmanın herhangi bir aşamasında açıkça

kullanılmayacaktır. Doldurduğunuz anketlere verdiğiniz cevaplar ve araştırma süresince görsel/işitsel cihaz kullanılarak edinilen her türlü bilgi yalnızca bilimsel amaçlar için kullanılacaktır. Bilgileriniz ancak istenildiği takdirde etik kurul, veri izleme komitesi ve ya sağlık otoriteleri ile paylaşılacaktır. Bilgileriniz, yukarıda belirtilen kurumların dışında hiçbir kurum ile paylaşılmayacaktır. Çalışmamızın yayınlanması durumunda dahi kimlik bilgileriniz yayınlanmayacak ve kamuoyu ile paylaşılmayacaktır.

Eğer araştırmanın amacı ile ilgili verilen bu bilgiler dışında, şimdi veya sonra daha fazla bilgiye ihtiyaç duyarsanız araştırmacıya şimdi sorabilir veya 0546 864 7341 numaralı telefondan Dr. Muhammet TAŞDEMİR'e ulaşabilirsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllü Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Adres ve Telefon:		

Tanık ¹ Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Adres ve Telefon:		

Araştırmacı ² Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Adres ve Telefon:		

Yasal Temsilci Soyadı:		Tarih ve İmza:
Adres ve Telefon:		

ÖZGEÇMİŞ

Adı	Muhammet	Soyadı	Taşdemir
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı	
Lisans			
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)	
Pratisyen Hekim			
Araştırma görevlisi			

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce			
Rusça			

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz.