



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

PERİFERİK ARTER HASTALARINDA

ATRİA RİSK SKORUNUN

SONLANIM NOKTALARI AÇISINDAN

DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Abdulaziz Yalçın

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2024



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

PERİFERİK ARTER HASTALARINDA

ATRİA RİSK SKORUNUN

SONLANIM NOKTALARI AÇISINDAN

DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. ABDULAZİZ YALÇIN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. MEHMET ÖZBEK

DİYARBAKIR-2024

BEYAN

Bu dönem projesinin kendi çalışmam olduğunu, dönem projesinin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu dönem projesindeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu dönem projesi çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu dönem projesinin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve dönem projesini Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

02/09/2024

Dr. Abdulaziz Yalçın

ÖNSÖZ

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim süresince engin tecrübe ve bilgi birikimlerini cömertçe, akademisyenlik ve öğretmenliğin hakkını vererek bizimle paylaşan, desteğini esirgemeyen ve yetişmemde büyük emekleri olan Hocalarımıza da Hocalık etmiş olan, öğrencileri ve asistanları için bir baba figüründe olan, Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Nizamettin Toprak’a,

Kardiyoloji asistanlığının yıpratıcı ve yorucu serüvenini benim için çekilir kılan sebeplerin başında gelen , en sıkıntılı anlarımda desteğini, varlığını hissederek güçlü kaldığım, samimiyeti ile ailemden öz abim gibi gördüğüm tezimin hazırlanmasındaki her aşamada yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Özbek’e,

Hastanemizde öğretim üyesi olarak çalışan ve asistanlık sürecinde bilgilerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Faruk Ertaş’a, Prof. Dr. Aziz Karabulut’a, Prof. Dr. Hakkı Şimşek’e, Prof. Dr. Halit Acet’e, Prof. Dr. Muhammed Oylumlu’ya, Prof. Dr. Mustafa Oylumlu’ya, Prof. Dr. Nihat Polat’a, Prof. Dr. M. Ata Akıl’a, Prof. Dr. M. Zihni Bilik’e, Doç. Dr. Hasan Kaya’ya, Doç. Dr. Muhammed Demir’e,

Her zaman vakit geçirmekten zevk aldığım ve her konuda desteklerini esirgemeyen değerli asistan arkadaşlarıma,

Yoğun çalışma hayatında birlikte çalıştığım ve değer verdiğim tüm hemşire, personel ve teknisyen arkadaşlarıma,

Tüm bu zorlu süreç boyunca benden desteğini hiç esirgemeyen biricik sevgili güzel eşim Büşra Yalçın’a,

Bugünlere gelmemde vesile olan ve hayatımın her döneminde hep yanımda olan anne, babam ve kardeşlerime

Dünya hayatının süsü olan doğdukları günden bugüne hayatımın her anını bir cennete çeviren, yaşadığım tüm zorluklarda varlıklarına şükredip yoluma bakmamı sağlayan, kızım Meryem ve oğlum Ali İmran’a teşekkür ediyorum.



İÇİNDEKİLER

BEYAN	iv
ÖNSÖZ	v
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR	xii
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1.GİRİŞ	4
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Ateroskleroz	6
2.1.1. Aterosklerozun Patofizyolojisi	6
2.1.2. Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık İçin Risk Faktörleri	9
2.2 Periferik Arter Hastalığı	10
2.2.1 Periferik Arter Hastalığı Patofizyolojisi	12
2.2.2 Periferik Arter Hastalığı Etiyolojisi	14
2.2.3 Periferik Arter Hastalığı Epidemiyolojisi	14
2.2.4 Periferik Arter Hastalığı Tanısı	16
2.3. Periferik Arter Hastalığı Risk Faktörleri	18
2.3.1. Sigara ve Tütün Ürünleri Kullanımı Error! Bookmark not defined.	9
2.3.2. Dislipidemi	2Error! Bookmark not defined.
2.3.3. Diyabetes Mellitus	2Error! Bookmark not defined.
2.3.4. Hipertansiyon	22
2.3.5. Yaş	22
2.3.6. Renal Yetersizlik	23
2.3.7. Hiperhomosisteinemi	23

2.3.8. Diğer Risk Faktörleri	23
2.4. Periferik Arter Hastalığında Klinik Durum.....	24
2.4.1. Periferik Arter Kladikasyo Sınıflaması	25
2.5. Periferik Arter Hastalığı Tanı Yöntemleri.....	26
2.5.1. Tıbbi Öykü.....	26
2.5.2. Fizik Muayene	27
2.5.3. Ayak Bileği Kol İndeksi	27
2.5.4. Ayak Baş Parmağı-Kol Basıncı İndeksi	28
2.5.5. Egzersiz Testi.....	29
2.5.6. Duplex Ultrasonografi	29
2.5.7. Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi.....	30
2.5.8. Manyetik Rezonans Anjiyografi.....	31
2.5.9. Dijital Subtraksiyon Anjiyografi	32
2.6. Periferik Arter Hastalığı Tedavi Yöntemleri.....	32
2.6.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri.....	33
2.6.2. PAH Tedavisinde Antitrombositler ve Antikoagulan Tedaviler	39
2.6.3. PAH Tedavisinde Kladikasyo Tedavisinde Kullanılan Tedaviler.....	41
2.6.4. PAH Tedavisinde Revaskularizasyon Tedavileri	42
2.7. Atria Skoru	44
2.8. Atria Skoru ve Periferik Arter Hastalığı.....	48
3. MATERYAL VE METOD	50
3.1. Çalışma Dizaynı	50
3.2. Tanı ve Lezyon Şiddeti Değerlendirilmesi.....	Error! Bookmark not defined.
3.3. Veri Toplama.....	Error! Bookmark not defined.
3.4. İstatistiksel Analiz.....	Error! Bookmark not defined.
4. BULGULAR.....	52

5. TARTIŞMA	65
6. KISITLILIKLAR	74
7. SONUÇ	75
8. KAYNAKLAR	77
9. ÖZGEÇMİŞ	98
10.EKLER.....	99
10.1.Etik Kurul Onayı	100
10.2.Benzerlik Oranı	101



TABLO LİSTESİ

Tablo-1. Ateroskleroz Risk Faktörleri.....	Error! Bookmark not defined.0
Tablo-2. Kladikasyo Şikayeti Görülebilen Hastalıklar	17
Tablo-3. Klinik Başvuruya Göre PAH Kategorizasyonu..	Error! Bookmark not defined.5
Tablo-4. Rutherford Evreleme Sistemi	26
Tablo-5. ATRIA Skorlama Sistemi.....	45
Tablo-6. 5 yıllık ölüm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastaların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması	55
Tablo-7. 5 yıllık ölüm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastaların laboratuar verilerinin karşılaştırılması	56
Tablo-8. 5 yıllık uzuv kaybı gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastaların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması	57
Tablo-9. 5 yıllık uzuv kaybı gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastaların laboratuar verilerinin karşılaştırılması	58
Tablo-10. 5 yıllık MACE gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastaların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması	59
Tablo-11. 5 yıllık MACE gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastaların laboratuar verilerinin karşılaştırılması.....	61
Tablo-12. Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Regresyon Analizinde MACE gelişiminin öngördürücüleri	64

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1. Aterogeneizde endotelial disfonksiyon ve plak progresyonu aşamaları .	9
Şekil-2. Ateroskleroz İlişkili Periferik Arter ve Aort Hastalığı Risk Faktörleri.....	19
Şekil-3. Periferik Arter Hastalarının Akım Şeması	52
Şekil-4. Periferik Arter Hastalığı olan hastaların lezyon yeri dağılımı grafiği...	53
Şekil-5. Periferik Arter Hastalığı olan hastaların başvuru semptom dağılımı	Error! Bookmark not defined.
Şekil-6. Periferik Arter Hastalığı olan hastaların 5 yıllık takipte dağılımı	54
Şekil-7. 5 yıl içinde tüm sebepli mortalite ve uzuv kaybı gerçekleşmesi için atria risk skoru değişkeni açısından ROC analizi.....	62
Şekil-8. 5 yıl içinde MACE gerçekleşmesi için Atria risk skoru değişkeni için ROC eğrisi.....	62
Şekil-9. 5 yıllık takipte MACE gelişimi açısından Atria risk skoru gruplarının Kaplan-Meier Survival eğrisi.....	63

KISALTMALAR

KAH: Koroner Arter Hastalığı

ASCVD: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık

HT: Hipertansiyon

BTA: Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi

PAH: Periferik Arter Hastalığı

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

DM: Diabetes Mellitus

SVO: Serebrovasküler Olay

DSA: Dijital Substraksiyon Anjiyografi

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KBY: Kronik Böbrek Yetersizliği

TASC-II: Transatlantic Intersociety Consensus Sınıflaması

ATRIA: Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation Skoru

MACE: Majör İstenmeyen Kardiyak Olay

MALE: Majör İstenmeyen Bacak Olayı

CLTI: Kronik Ekstremitte Tehdit Edici İskemi

Kİ: Kladikasyo İntermittant

BT: Bilgisayarlı Tomografi

ROC: Receiver Operating Characteristic

HL: Hiperlipidemi

ABI: Ayak Bileği-Kol İndeksi

NO: Nitrik Oksit

CRP: C-Reaktif Protein

TBI: Ayak Parmağı-Kol İndeksi

TG: Trigliserit

TK: Total Kolesterol

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı



ÖZET

Amaç: Bu çalışmamızda ciddi periferik arter hastalarında ATRIA risk skorunun kötü sonlanım noktaları ile ilişkisini ve öngördürücü olup olmadığını test etmeyi planladık.

Yöntem: Tek merkezli, retrospektif dizaynlı bir çalışma planladık. Çalışmamızda hastanemizde Ocak 2013-Ocak 2019 tarihleri arasında periferik arter görüntülemesi işlemi uygulanmış 911 adet hasta retrospektif olarak tarandı. Bu hastalardan katılma kriterlerini karşılayan 305 adet ciddi periferik arter hastası çalışmamıza dahil edildi. Bu hastaların kayıtları ve takip verileri detaylı bir şekilde incelenmiştir. Hastaların 5 yıllık takipte herhangi bir sebepli ölüm veya takip sırasında uzuv kaybettirici operasyon açısından verileri incelenmiştir.

Bulgular: 22 hastada uzuv kaybı gerçekleşirken 130 hastada ise herhangi bir sebepli mortalite gerçekleşmiştir. Her iki sonlanım noktası beraber değerlendirildiğinde major istenmeyen kardiyovasküler olay (MACE) 138 hastada gözlenmiştir. Çalışmamızda hastaların 5 yıllık mortalite verileri incelendiğinde ATRIA skorunun; mortalite gelişen grupta, mortalite gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi (4.74 e karşı 2.23 median değer, $p<0.001$). Ayrıca 5 yıllık takipte uzuv kaybı gelişen hasta grubunda da ATRIA skoru anlamlı olarak daha yüksek saptandı (5.55 e karşı 3.09 median değer, $p<0.001$). Yine çalışmamızda 5 yıllık takipte total mortalite ve uzuv kaybını içerecek şekilde belirlediğimiz MACE gerçekleşen ve gerçekleşmeyen grupların analizi sonucunda ATRIA skorunun MACE grubunda median değerinin MACE meydana gelmeyen grupla karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (4.78 e karşı 2.60 median değer, $p<0.001$). İleri yaşın, düşük GFR'nin düşük hemoglobin düzeyinin, düşük lenfosit sayısının ve atria skorunun 5 yıllık MACE gelişiminin bağımsız öngördürücüleri olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda ATRIA risk skorunun periferik arter hastalığı ile başvuran semptomatik hastalarda mortalite, uzuv kaybı gibi MACE ve kötü sonlanım noktalarını öngördürmede faydalı olduğunu, yüksek ATRIA skoruna sahip olan hastalarda daha fazla uzuv kaybı ve mortalite görüldüğünü göstermiş olduk. ATRIA risk skoru kullanılarak yüksek riskli hastaların öngörülerek yaşam tarzı değişikliği, optimal medikal tedavi ve gerekirse erken revaskülarizasyon tedavisi gibi tedbirlerin

daha yoğun uygulanarak hastaların mortalite ve morbiditesinin azalmasının sağlanabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelime: Periferik arter hastalığı, ATRİA skoru , Kladikasyo, Kritik Bacak İskemisi, MACE.



ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to test the association of the ATRIA risk score with adverse outcomes and its predictive value in patients with severe peripheral arterial disease.

Method: We planned a single-center, retrospective study. We retrospectively screened 911 patients who underwent peripheral arterial imaging at our hospital between January 2013 and January 2019. We included 305 patients with severe peripheral arterial disease who met the inclusion criteria in our study. The records and follow-up data of these patients were examined in detail. Data on mortality and limb loss during the 5-year follow-up were analyzed.

Results: Limb loss occurred in 22 patients, and mortality of any cause occurred in 130 patients. When both endpoints were evaluated together, major adverse cardiovascular events (MACE) were observed in 138 patients. When examining the 5-year mortality data, the ATRIA score was found to be significantly higher in the mortality group compared to the non-mortality group (median value of 4.74 vs. 2.23, $p<0.001$). Additionally, the ATRIA score was significantly higher in the limb loss group during the 5-year follow-up (median value of 5.55 vs. 3.09, $p<0.001$). Furthermore, in the analysis of the MACE groups, which included total mortality and limb loss, the median ATRIA score was significantly higher in the MACE group compared to the non-MACE group (median value of 4.78 vs. 2.60, $p<0.001$). Advanced age, low GFR, low hemoglobin levels, low lymphocyte count, and the ATRIA score were identified as independent predictors of the development of 5-year MACE.

Conclusion: Our study demonstrated that the ATRIA risk score is useful in predicting adverse outcomes such as mortality and limb loss in symptomatic patients with peripheral arterial disease. Patients with a higher ATRIA score experienced more limb loss and mortality. By using the ATRIA risk score, it may be possible to predict high-risk patients and implement more intensive measures such as lifestyle changes, optimal medical treatment, and, if necessary, early revascularization to reduce patient mortality and morbidity.

Keywords: Peripheral arterial disease, ATRIA score, Claudication, Critical Limb Ischemia, MACE.

1.GİRİŞ

Periferik arter hastalığı, alt ekstremiteye kan akımını sağlayan ya da vücudun kalp dışındaki diğer bölgelerindeki atardamarların (arterler) en sık ateroskleroz zemininde gelişen kronik tıkalıcı ve ilerleyici bir hastalık olarak tanımlanabilir.

Periferik arter hastalığı (PAH) sık karşılaşılan yıllar içinde görülme sıklığı daha çok artan ve dünya nüfusunun genelini etkileyen bir hastalıktır. Toplumda görülme sıklığının %3 ile %13 arasında olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.(1-2). Yaygın olması; iş gücü kaybı, ekstremita kaybı ve mortaliteye kadar varması yüzünden sağlık sistemleri için maliyeti çok yüksek bir hastalıktır(3). Yeni teknolojik buluşlar ve Sağkalımı arttıran tedaviler ile insan ömrünün uzaması sonucunda kronik hastalıklar ve bunlara sekonder hastalık ve komplikasyonların görülme sıklığı da artmıştır. İleri yaştaki nüfus ve hasta sayısının artması, yaygın sigara kullanımı, diyabetes mellitus(DM) prevalansındaki artışlar ve kronik böbrek yetersizliği (KBY) gibi diğer risk faktörleri, PAH'nın giderek artan oranlarda görülmesine neden olmaktadır. Ayrıca ek risk faktörlerinin varlığında bu hastalığın genç ve orta yaştaki popülasyonu da etkilediği görülmektedir. Dünyada 202 milyondan fazla periferik arter hastası olduğu tahmin edilmektedir(4).65 yaş üstü nüfusun ise yaklaşık %20 sinin PAH olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir(5).

ATRIA risk skorlaması nonvalvüler atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında inme ve tromboembolik komplikasyon riskini öngördüren pratik bir sınıflamadır. Ayrıca ATRIA skorunun akut koroner sendromlu hastalarda yüksek riskli hastaların değerlendirilmesinde (6), ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMI) hastalarında no-reflow fenomeni riskinin değerlendirilmesinde (7) yararlı olabileceği ile ilgili araştırmalar mevcuttur.

ATRIA risk skoru değişkenleri; ileri yaş, diyabet, renal yetersizlik, proteinüri, serebrovasküler olay öyküsü, konjestif kalp yetersizliği, kadın cinsiyet ve hipertansiyondur. Bunların çoğu PAH risk faktörleri arasındadır

Aterosklerozun patofizyolojik doğası ile uyumlu olarak Periferik arter hastalığının hasta yaşının ilerlemesi ile birlikte görülme sıklığı ve şiddeti artma eğilimindedir.

Diyabetes mellitus hastalığı, periferik arter hastalığı ve aterosklerozun önemli risk faktörleri arasındadır.

Hipertansiyon da PAH riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur.

Renal yetersizliği olan hastalarda PAH prevalansı daha yüksek tespit edilmiş olup bu yüzden böbrek yetersizliğinin PAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu çalışmalarda belirtilmiştir (6).

Konjestif Kalp Yetersizliği (KKY) ile PAH arasında etyolojik nedenlere bakıldığında bir çok ortak risk faktörü bulunmakla birlikte KKY ve PAH arasında direk ilişki kurmaya yetecek kadar veri ve çalışma bulunmamaktadır.

Serebrovasküler hastalık da perifer arteriyel hastalık grubuna dahil olup eş zamanlı alt ekstremitte perifer arteriyel hastalıkla birlikte olması ortak risk faktörleri ve aterosklerotik patogeneze nedeni ile muhtemeldir.

Bu çalışmamızda ATRIA risk skorlamasının değişkenlerinin perifer arter hastalığı ile olan yakın ilişkisinden dolayı ATRIA risk skorlamasının perifer arter hastalarının sonlanım noktaları açısından kullanılabilir olup olmadığını ve kötü sonlanımı öngördürebilirliğini test etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz atardamarları (arterleri) etkileyen darlık ve tıkanmalara yol açan kronik, inflamatuvar, multifaktöriyel bir hastalıktır. Damar sertleşmesi olarak adlandırılan arteriosklerozisin üç alt tipinden biridir. Diğerleri Mönkeberg'in medial kalsifik sklerozu ve arteriolosklerozistir. Ateroskleroz orta veya büyük arterlerde görülen aterom veya plak olarak isimlendirilen endotel tabakası altında birikimlerin neden olduğu lümeninde daralmaya neden olan kabarıklıklardan oluşur. Ateromların içi yumuşak ve dışı sert olmasından ötürü yunanca athero (lapa) ve sclerosis (sert) kelimelerinden türetilerek ateroskleroz olarak isimlendirilmiştir.

2.1.1. Aterosklerozun Patofizyolojisi

Arterler lümen ve onu çevreleyen tunica intima, tunica media ve tunica adventisya isimli üç tabakadan oluşur.

Tunica Intima , lümeni çevreleyen tek sıra halinde dizili endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks ve bazal membrandan oluşur. Intima tabakası elastik fibrillerin membranda yoğunlaşması ile meydana gelen lamina elastika interna ile medya tabakasından ayrılır.

Tunica media arter duvarının ortasında bulunan ve en kalın olan tabakadır. Media tabakası elastik, kollajen ve az da olsa retiküler lifler ile glikozaminoglikanlardan oluşan matriks içinde dizili halde bulunan yoğun düz kas hücrelerinden oluşur. Arter duvarı yapısında bulunan düz kas hücrelerinin tamamına yakını media tabakasinda yer almaktadır. Media tabakasındaki düz kas hücreleri fibroblast benzeri hücrelere dönüşebilme yeteneğine sahiptir. Damar tonusunu salgıladığı mediatörlerle medya tabakası sağlar.

Arter duvarının en dış tabakasını tunica adventisya oluşturur. Bu tabaka gevşek bağ dokusu yapısında olup kollajen lifler, vasovazorumlar ve sinir uçlarından oluşur. Intima ve media tabakasına kıyasla hücre yoğunluğu en az olan tabakadır.

Ateroskleroz sürecinin endotelyal disfonksiyon ile başladığı varsayılır. Endotel damarın lümenle komşuluğunda bulunan ve birçok fizyolojik ve patolojik olayda çok önemli düzenleyici rolü olan, mezoderm kaynaklı tek katlı yassı epitelial dokudur.

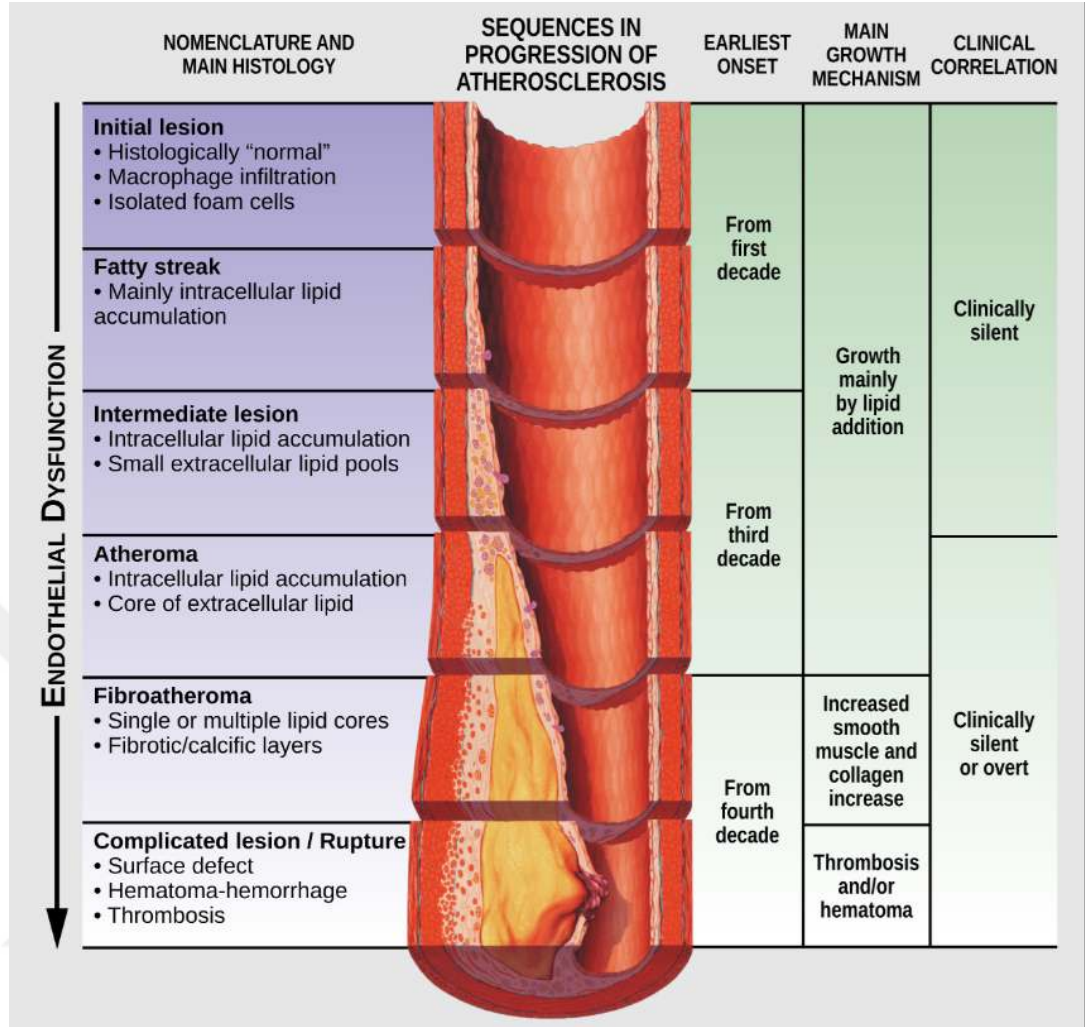
Yüzeyindeki glikoproteinler ile glikozaminoglikanlar sayesinde kazandığı negatif yük ile endotel hücreler kanın hücrel elemanlarının özellikle trombositlerin adhezyonundan korunarak laminer kan akımının korunmasında önemli bir görev üstlenmektedir, hücrel ve hormonal moleküllerle etkileşim içinde olduklarından çok sayıda reseptör taşımaktadırlar. Trombosit agregasyon inhibisyonu (antiagregan etki), koagülasyon aktivasyonunun inhibisyonu (antikoagulan etki), fibrinolizis sağlayıcı fonksiyonları ile pıhtılaşmayı önleyici bir yüzey oluşturmak, ayrıca doku ve dolaşım arasında madde alışverişi, vasküler tonusun düzenlenmesi, lökosit ve trombosit adhezyonunun düzenlenmesi gibi görevleri vardır (8).

Endotelyal disfonksiyon endotelin fonksiyonel ve morfolojik yapısında meydana gelen herhangi bir değişiklik sonucu fizyolojik süreçlerin kaybına denir. Endotel disfonksiyonunda endotelin bariyer özelliği bozulur; vazoaaktif maddelerin yapımında artma veya azalmaya bağlı olarak damarın genişleyebilme özelliği bozulur ve protrombotik/prokoagulan aktivite artar. Endotel disfonksiyonunun en önemli göstergesi nitrik oksit (NO) bağımlı vazodilatasyondaki bozulmadır. Endotel disfonksiyonu varlığında asetilkolin veya hiperemi ile nitrik oksit bağımlı vazodilatasyon oluşamamaktadır. Nitrik oksit (NO) bağımlı vazodilatasyondaki bu bozulma, endotelin diğer işlevleri açısından da dolaylı bir gösterge oluşturmaktadır. NO vazodilatör etkinin yanı sıra, vasküler hasar, inflamasyon ve trombozise karşı koruyucudur. NO lökositlerin endotele adezyonunu inhibe eder, vasküler düz kas hücrelerinin nonproliferatif konumda kalmasını sağlar ve trombosit agregasyonunu inhibe eder (9). Endotelden salınan vazodilatatör ve vazokonstriktör faktörler arasındaki denge vasküler homeostazın oluşmasını sağlar. Bu homeostazın bozulması sonucu vazokonstriksiyon, trombosit aktivasyonu, tromboza yatkınlık, pıhtılaşma bozuklukları, pro-oksidatif değişiklikler, lökosit adezyonu ve vasküler inflamasyon oluşmaktadır. Endotel disfonksiyonu vasküler bozuklukların en erken belirtisidir ve pek çok patolojik durumda ve hastalıkta görülmektedir. Hipertansiyon, diyabet gibi kardiyovasküler riskin yüksek olduğu hastalıklarda, obezitede, obstrüktif uyku apne sendromunda, sistemik inflamatuvar hastalıklarda, ileri yaştaki hastalarda, sigara kullananlarda, hiperlipidemisi ve hiperhomosisteinemisi olanlarda endotel disfonksiyonuna daha çok rastlanmaktadır.

Disfonksiyone endotelden intersellüler adezyon molekül-1 (ICAM-1) gibi adezyon moleküllerinin rol oynadığı T hücrelerinin transendotelyal geçişi aterosklerozda önemli bir basamaktır. Sonrasında makrofajlar endotelde birikerek salgıladıkları sitokinler ve enzimlerle subendotelyal bağ dokusunda yıkıma yol açarlar. Sonuçta lipidden zengin nekroz ve düz kas hücrelerini içeren fibröz kapsül ile çevrili bir plak oluşur. Aterosklerotik plaklar genelde arterlerin dallanma noktalarından sonraki proksimal kesimlerde veya bifürkasyonlarda laminer kan akımının türbülant akıma dönüştüğü bölgelerde ortaya çıkmaktadır.(10)

Endotelyal disfonksiyon inflamatuvar süreçler ve hiperkolesterolemi gibi süreçlerin birlikteliğiyle düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) endotel altına geçişi, inflamatuvar hücrelerin arterlerin iç tabakasında birikmesine yol açar. Makrofajlar subendotelyal alanda inflamasyon etkisi ile oksitlenen okside LDL'yi (oxLDL) fagositoz ile kendi içine alır ve köpük hücrelerine dönüşür ve arterin iç tabakasında sarı lekeler olarak görülebilir bunlar yağlı çizgilenmeler olarak adlandırılır ve aterosklerozun ilk histopatolojik basamağı olarak kabul edilir. İnflamatuvar ve oksidatif süreç ilerledikçe subendotelyal alana LDL ve inflamatuvar sitokin ile hücrelerin geçişi artarak devam eder apoptozis aktiflenir Köpük hücrelerinin apoptozis neticesinde ölümüyle birlikte, lipid birikintileri nekrotik bir çekirdek oluşturur. Media tabakasından düz kas hücrelerinin arterlerin subendotelyal alanına migrasyonu ve lipid birikintileri etrafında ekstraselüler doku sentezi, fibröz bir kapsül oluşturur. Bu lipid birikintileri ve etrafındaki kapsül, arterin içinde darlık oluşturan bir fibröz plak oluşturur. Plak büyürken kapsül inceler ve inflamatuvar hücrelerin artışıyla, istikrarsız, hassas bir plak meydana gelir. Plak kapsülünün yırtılması ve içeriğinin lümendeki kanla teması, plak üzerine trombüs ve fibrin bağlanmasıyla karmaşık bir lezyon oluşmasına ve damarda akut tıkanmalara yol açar. Düz kastan zengin fibröz kapsülü kalın olan plaklar daha stabilken, ince fibröz kapsülü, lipid ve enflamatuvar hücrelerden zengin çekirdeği olan plakların yırtılma riski yüksektir.

Ateroskleroz hayatın ilk yıllarında başlayarak, yavaş bir şekilde ilerler. Uzun yıllar içinde komplike plak gelişmesi ile semptomatik hale gelip inme miyokard infarktüsü ve perifer arter hastalığı olarak kendini gösterir . Aterosklerozun aşamaları ve plak progresyonu aşağıdaki resimde şematize edilmiştir.



Şekil-1. Aterogeneizde endotelial disfonksiyon ve plak progresyonunun aşamaları (11)

2.1.2. Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık İçin Risk Faktörleri

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar dünyada tüm ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alır. Yapılan çalışmalar bazı etkenlerin ateroskleroz ile ilişkili olduğunu ve gelişimine katkı sağladığını göstermiştir. Bu süreci etkileyen ve klinik bulgu vermesine neden olan risk faktörlerini klasik olara iki başlıkta inceleyebiliriz . Bunlar:

Değiştirilebilen, etki edilebilen, yönetilebilen risk faktörleri: Sigara , sedanter yaşam tarzı, hipertansiyon, diyabetes mellitus, obezite ve uygunsuz diyet, dislipidemi, stres, hipotiroidi, obstrüktif uyku apne sendromu

Değiştirilemeyen risk faktörleri: Erkek cinsiyet, yaş (erkek cinsiyet için 45, kadın cinsiyet için 55 yaş ve üzerinde olmak) ve genetik yatkınlıktır. Risk faktörleri bütüncül olarak aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Majör Risk Faktörleri	I. Değiştirilebilir Risk Faktörleri 1. Dislipidemi - Hiperkolesterolemi - HDL kolesterol düşüklüğü 2. Hipertansiyon 3. Sigara 4. Diyabetes Mellitus II. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri 1. Yaş 2. Cinsiyet 3. Katılım
Minör Risk Faktörleri	1. Hipertrigliseridemi 2. Fiziksel Aktivite Azlığı 3. Obezite 4. Stresli Kişilik Yapısı
Yeni Risk Faktörleri	1. Koagülasyon eğilimini arttıran faktörler - Fibrinojen - Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) - Hiperhomosisteinemi - Lipoprotein (a) yüksekliği - F-VII, F-VIII, V-WF yüksekliği 2. Enflamasyon göstergeleri (fibrinojen, CRP, Cu, Fe, IL-6, TNF-6)

Tablo-1. Ateroskleroz Risk Faktörleri (12)

2.2. Periferik Arter Hastalığı

Periferik arter hastalığı (PAH) terminolojik olarak koroner arterler dışındaki aortanın kendisi veya dallarının tıkanması, daralması, veya anevrizmatik genişlemesi olarak adlandırılrsa da özel olarak alt ekstremitayı besleyen arterlerin hastalığı olarak kabul edilir. Alt ekstremita periferik arter hastalığı (PAH) abdominal aortik bifurkasyonu ve distalini tutan, stenoz veya anevrizmatik dilatasyonlara sebep olan klinik tablodur. Periferik arter hastalığının en sık nedeni ateroskleroz olmakla birlikte, tromboz, emboli, vaskülit, diseksiyon, anevrizmal hastalıklar, fibromusküler displazi ya da travmalardan dolayı da periferik arter hastalığının meydana gelebilmektedir. (13)

Periferik arterlerdeki ateroskleroz kronik yavaş progresyon gösteren ve arterlerde daralmaya neden olan bir süreçtir. Arterlerdeki daralmanın derecesi ve

arterin bulunduğu bölge, beslediği alanın büyüklüğüne göre farklı şiddette semptomlar ortaya çıkabilmekle birlikte yine de birçok hasta asemptomatik kalabilmektedir. Periferik arter hastalığı çoğunlukla kronik seyirli olmasına rağmen nadiren tromboz ve emboli nedeni ile arterin tam tıkanması ile acil bir durum olan akut bacak iskemisi oluşabilmektedir. Periferik arter hastalığının ilk ve en sık semptomu kladikasyo intermittant (Kİ) olarak adlandırılan yürüyüşle olan genelde baldır bölgesine lokalize ancak uyluk ve kalçaya da yayılım gösterebilen ağrı, kramplar ve huzursuzluk hissidir. Kİ egzersizle artarken istirahatle 5-10 dakika içinde kaybolur. Alt ekstremitte kaslarında egzersiz sırasında artan kan ihtiyacının karşılanamaması ve toksik maddelerin birikimi nedeniyle oluşur Bunların neticesinde aralıklı topallama görülebilir. Perifer arter hastalarında eforla meydana gelen topallama şikayetleri, yürüyüş yaptıkları mesafede kasların metabolik ihtiyacını yeterince karşılayamayan arteriyel dolaşımdan kaynaklı ağrıların oluşması, istirahat ile bu ağrıların geçmesi ve yinelenen yürüyüş durumundan sonra ağrı şikayetlerinin tekrar oluşması ile ortaya çıkan klinik tablodur. Kladikasyo intermittant ın hastaların yürüyüşlerine ara verip devam etmelerine neden olması Periferik arter hastalığının ayrıca vitrin hastalığı olarak tanımlanmasını doğurmuştur.

Tipik Kİ perifer arter hastalarının üçte birinde görülür. (14) Fiziksel kapasitesi iyi olup yürüyüş yapabilen perifer arter hastalarında Kİ genellikle görülür. İleri yaş, osteoporoz osteoartrit ve kas hastalıkları gibi hastanın fiziksel aktivitesini kısıtlayan ek hastalıkların olması veya kardiyovasküler hastalıklar ile ciddi akciğer hastalığına bağlı efor kısıtlayıcı dispne gibi nedenlerden dolayı ciddi perifer arter hastalığı olmasına rağmen semptom oluşturacak kadar yürüyüş yapamayabilirler ve bunların sonucunda bacak semptomlarının ortaya çıkmadığı hastalarda vasküler patoloji olmasına rağmen Kİ görülmeyebilir.(14)

Perifer arter hastalığının ilerlemesiyle birlikte istirahat iskemisi ağrısı ile birlikte doku hipoperfüzyonu ve doku ülserasyonu ortaya çıkar. Semptomatik perifer arter hastalığı olan hasta grubunun 1/3'ünde yaşam boyunca majör amputasyonla sonuçlanan organ kaybı gelişir (15). Kritik bacak iskemisi istirahat ağrısı veya doku kaybı olarak tanımlanır. Kritik bacak iskemisi olan grupta mortalite riski artmıştır. Kritik bacak iskemisi olan grupta 1 yıllık mortalite %20'dir (15).

Periferik arter hastalığına hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, nörolojik hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar gibi ek kronik hastalıklar sık eşlik etmektedir. Bu nedenle periferik arter hastalığına neden olan aterosklerozun sistemik bir hastalık olduğunun farkında olunması ve periferik arter hastalığı ile ilgili şikayetlerle polikliniğe başvuran bireylerde bu kronik hastalıkların eşlik etme potansiyeli kesinlikle göz önünde bulundurularak bu hastalara bütüncül yaklaşım benimsenmelidir. İleri yaş hastalarda perifer arter hastalığına diğer aterosklerotik hastalıkların eşlik etme oranı da artmaktadır. Örneğin; 80 yaş grubunda olan periferik arter hastalarında eş zamanlı koroner arter hastalığı prevalansının %60, serebrovasküler hastalık prevalansının %38 gibi bir oranda olduğu bildirilmektedir. Periferik arter hastalığı tanısı alan yaşlı bireylerde, serebrovasküler hastalıklar açısından belirti veya şikayet olmasa bile karotis ve vertebral arter sistemlerin değerlendirilmesi önerilmektedir. Çünkü periferik arter hastalığı tanısı alan bireylerde mortalite oranlarının artmasının nedeni serebrovasküler hastalıklar ve koroner arter hastalıklarının ek olarak bulunmasıdır. Bu nedenle tanı alan hastaların tüm aterosklerotik hastalıklar açısından değerlendirilmeleri gerektiği bildirilmektedir (16).

2.2.1 Perifer Arter Hastalığı Patofizyolojisi

Perifer arter hastalığının altında yatan temel mekanizma aterosklerozdur. Ateroskleroz yağlı çizgilenmeler ile başlayıp fibröz plaklara ve komplike lezyonlara progresyon gösterir. Yağlı çizgilenme; arterin subintimasında çok sayıda lipid damlacıklarının birikmesiyle oluşan tıkanıklığa neden olmayan durumdur. Fibröz plaklar; arterlerin subendotel kısmında lipid plakları, makrofaj köpük hücreleri, düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matriksin birikmesiyle oluşup damar lümeninde darlık veya tıkanıklık oluşturmaktadırlar. Komplike olan lezyon türleri ise; arterlerin iç yapısında biriken lipid lezyonları, inflamatuvar hücreler ve fibröz dokunun yanında, hematoma ve trombüs materyalleri içeren lezyonların birikmesi ile meydana gelen oluşumlardır.

Aterosklerotik plaklar en çok distal aorta, ana iliak arter, eksternal iliak arter, yüzeyel femoral arter distali ve tibial arter alanlarında oluşum gösterme eğilimindedir. Bunun nedeni olarak kan dolaşımındaki laminar akımın addüktör

kanalda, yüzeyel femoral arter distalinde kas ve fasyaların ekstrensek alanda bası oluşturmaları nedeni ile bozulup türbülans oluşturduğu bildirilmektedir (17).

Periferik arter hastalığında klinik tablonun aterosklerotik plağın kalınlığı, gelişim hızı, plakların lokasyonları, kollateral dolaşımın olup olmaması ve ek kronik hastalıkların varlığına göre değişiklik gösterdiği bildirilmektedir. Örneğin; hipertansiyon ve diyabeti olan kişilerde periferik arter hastalığı kliniğinin normal süreden beş yıl gibi daha erken ortaya çıktığı ifade edilmektedir. Ateroskleroz normalde aortoiliak, femoropopliteal gibi büyük arterlerde daha fazla görülürken diyabetik hastalarda femoral arter, anterior tibial arter, posterior tibial arter ve dijital arterler gibi küçük arterlerde meydana geldiği bildirilmiştir (18). diyabet hastalarında arteriyel oklüzyonlar daha önemli derecede oluşmakta, kollateral oluşumun daha az olduğu ifade edilmektedir. Bu nedenle diyabetiklerde tedavi edilemeyen ülser, gangren ve amputasyonlar daha fazla oluşmaktadır (19).

Periferik arter hastalığı olanlarda görülen kladikasyon intermittantın patofizyolojik açıklaması; arteriyel dolaşım yetersizliği sonucu oluşan kronik iskekiye maruz kalan iskelet kasında ciddi metabolik değişiklikler oluşmaktadır. Bu değişiklikler metabolik açığın artması, mitokondrial respirasyon kontrolünün değişmesi, iskemik oksidatif stresin artması, mitokondrial DNA mutasyonu gelişmesi şeklinde açıklanmaktadır. Bunların sonucunda kaslarda zayıflama, fonksiyon kaybı, yürüyüşte bozulma ve ağrı şeklinde ifade edilmektedir. Hastalarda eforla iskelet kasının ihtiyacı oksijen ve besin sunumunu aştığında metabolizma sonucu oluşan laktat ve diğer maddelerin birikmesi ile bölgesel duyu reseptörleri aracılığıyla yürüyüş esnasında ağrılar meydana gelmektedir. Periferik arter hastalığının kliniği aterosklerozun neden olduğu tıkanıklığın dolaşımı ne düzeyde etkilediğine bağlıdır. Arterlerde oluşan %50 oranında daralmalar dolaşımda azalmaya neden olmakta, dolaşımın kısıtlanmasına neden olan darlık oranının ise %75 olduğu bildirilmektedir (20). Arterde oluşan daralma ilerledikçe veya tam olarak tıkanınca, dolaşım tıkanık arterden kaynaklı olarak küçük atardamarlara doğru yön değiştirilerek kollateral dolaşımın oluşmasına neden olur. Bu dolaşım distal perfüzyonu korumasına karşın küçük arterlerin oluşturduğu kollateral ağ ana arterin sağladığı dolaşımı sağlayamaz. Alt ekstremitelerdeki dolaşımın engellenmesi periferik arter hastalığının karakteristik belirtilerini ortaya çıkarır. Alt ekstremitenin kasları, hasta yürüyüş yaptığında artan

enerji ihtiyacını gidermek için daha çok kan dolaşımına gereksinim duymaktadır. Bu hastalarda yürüyüş anında küçük arterlerde dolaşımın en üst düzeye çıktığı bir noktaya ulaşır efor devam ettikçe bu maksimum dolaşım kasların ihtiyacını karşılamakta yetersiz kalır. Arterlerde oluşan bu dolaşım gereksinim uyumsuzluğu hastalarda ağrı, kramp ya da halsizlik oluşmasına neden olduğundan hasta yürüyüş eylemini sonlandırır. Hastalar genellikle kasın enerji gereksinimi minimum düzeye indirerek daha az efor yapmak suretiyle dolaşım yetersizliği belirtilerini gidermektedirler.

2.2.2 Perifer Arter Hastalığı Etiyolojisi

Periferik arter hastalığının etyolojisinde altta yatan neden olarak ilk sırada ateroskleroz yer alır. Ateroskleroz, PAH vakalarının% 90'ından fazlasını oluşturur (21). Ateroskleroz dışındaki diğer nedenler arasında; emboli, in situ tromboz, tromboanjitis obliterans (Buerger Hastalığı), diseksiyon, travma,tümör dıştan basısı ve tümör hücre invazyon ve embolizasyonu bağ doku hastalıkları (takayasu arteriti ve dev hücreli arterit gibi), geçirilmiş operasyonlar ve Leriche sendromu yer almaktadır.

Leriche sendromu aortoiliak oklüziv hastalık olarak da tanımlanmaktadır. Renal arterlerin çıkış noktasından sonraki distal abdominal aorta, aortoiliak bileşke veya bilateral iliaka kominis arterlerinin tutulumu nedeniyle oluşur. Sendrom; Kladikasyo intermittans, femoral nabızların zayıf alınması veya yokluğu ve erkek hastalarda internal iliak arterlerin etkilenmesi nedeniyle oluşan seksüel empotans triadından oluşur.

2.2.3 Perifer Arter Hastalığı Epidemiyolojisi

Dünya genelinde 202 milyondan fazla insanın alt ekstremitte periferik arteriyel hastalıktan etkilendiği düşünülmektedir. Genellikle 50' li yaşlarda ortaya çıkmakla birlikte periferik arter hastalığı 65 yaş sonrası bireylerde görülme sıklığı geometrik olarak artmaktadır. Periferik arter hastalığının görülme sıklığının yüksek olduğu ülkelerde, semptomatik periferik arter hastalığı erkeklerde daha fazla görülmele birlikte yaş arttıkça cinsiyetler arasındaki fark azalmaktadır. Orta veya düşük oranda görüldüğü ülkelerde ise prevalans, kadınlarda erkeklerden daha fazladır (22).

Güncel veriler ışığında periferik arter hastalığı (PAH), dünya çapında yaygın olup 40 yaş ve üzerindeki 113 milyon insanı etkilemektedir. Bu kişilerin %42,6'sı düşük ve orta sosyo-demografik endekse sahip ülkelerde yaşamaktadır. Küresel prevalans oranı %1,52 olup, yaş ilerledikçe artış göstermektedir (80-84 yaş grubunda %14,91) ve kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksektir (aynı yaş grubunda %18,03'e karşı %10,56). PAH'ın prevalansı, 1990 ile 2019 yılları arasında dünya nüfusundaki %45'lik artış oranı göz önüne alındığında %72 oranında bir yükselme göstermiştir. Genel olarak, küresel yaşa göre standartlaştırılmış prevalans yaklaşık 100.000 kişi başına 1470 olarak hesaplanmaktadır (69,70,71,72).

Periferik arter hastalığında epidemiyolojik veriler ayak bileği-kol indeksinin (ABİ) 0.9 un altında olduğu durumlarla tanımlanarak toplanır (23). Bu kriter gereği Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 50 yaş altında PAH sıklığı az olmakla birlikte 80 li yaşlarda prevalans %20 lere ulaşmaktadır (23). Almanyada yapılan bir çalışmada ise ABİ<0.9 olarak tanımlanan periferik arter hastalığı oranı %18 olarak bildirilmiştir (24). Periferik arter hastalığı sıklığı ile ilgili ülkemizde veri ve epidemiyolojik çalışmalar çok kısıtlıdır. İzmir'de birinci basamak sağlık hizmeti verilen bir kurumda kayıtlı rastgele seçilen 45 yaş ve üstündeki 250 gönüllünün taramasında; PAH prevalansı %17.6 olarak bildirilmiştir (25). 40 yaş üstü 1423 gönüllünün üç ay boyunca ABİ ile tarandığı, yine İzmir'de gerçekleştirilen prospektif, takip çalışmasında ABİ ≤0.9 ve ABİ ≥1.3 olan gönüllülerde periferik arter hastalığı yaygınlığı %19.76 olarak bulunmuştur (26).

Türkiyede 27 merkezde hastanelerin dahiliye polikliniklerine başvurmuş 50-69 yaş aralığındaki 533 hastanın ABİ ile tarandığı CAREFUL çalışması'nda Dahil edilen hastaların medyan yaşı 63.4±8.7 olup, erkek:kadın oranı %49.8'e karşın %50.2 dir. Hastaların komorbiditeleri incelendiğinde %27.9'unda koroner arter hastalığı, %7.4'ünde serebrovasküler hastalık eşlik etmektedir. Risk faktörü olarak hastalarda; %88.7 hipertansiyon, %65.8 dislipidemi %42.8 aktif sigara içiciliği ve %59.4'ünde tip 2 diyabet mevcuttur. CAREFUL çalışmasında, hastaların %42.9'unda yürürken ağrı (kladikasyo intermittant) şikayeti olduğu ve %35.3'ünde ağrının 10 dakikalık dinlenme ile geçtiği bildirilmiştir. Hastaların %20'sinde Ayak bileği kol indeksi 0.9'un altında bulunmuştur. 70 yaş üstü hastalarda ABİ<0.9 olanların oranı %30'un üzerindeydi. Diyabetik olan ve olmayan hastalar

karşılaştırıldığında, diyabetik hastalarda düşük ABİ oranı, diyabetik olmayanlara kıyasla anlamlı olarak fazlaydı (%22.9'a - %15.8). İlginç bir bulgu olarak, düşük ABİ olan erkeklerde üç veya daha fazla risk faktörü daha sık bulunurken, kadınlarda tam aksi bir ilişki saptandı. Ayak bileği kol indeksinin 1.3 üzerinde ölçüldüğü hastaların oranı %12 olup, yine erkeklerde bu oran kadınlara göre daha yüksek bulundu. (27)

Perifer arter hastalığının ve kardiyovasküler hastalıkların başlıca risk faktörü olan aterosklerozun yaygınlığında yıllar içinde görülen artış; perifer arter hastalığının görülme sıklığının artması sonucunu doğurmuştur. Bu nedenler perifer arter hastalığı olanların eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar açısından değerlendirilmesi önerilir. Cassar ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı bir çalışmada periferik arter hastalığı olanlarda anjiyografik olarak ciddi koroner arter hastalığı görülme sıklığının %40-80 arasında olduğu belirlenmiştir. (28)

Bauersachs ve arkadaşlarının literatür taraması yaptıkları çalışmada dünya çapındaki koroner arter hastalığı (KAH) prevalansının yaklaşık %5-8 ve periferik arter hastalığı (PAH) prevalansının %10-20 arasında olduğu ve KAH hastalarının %18-35'inde ve PAH hastalarının %46-68'inde bir veya daha fazla vasküler yatakta hastalık olduğu bildirilmiştir. (29)

55-70 yaş aralığında 6800 kişi ile yapılan bir diğer çalışmada bireylerin %30'unda periferik arter hastalığı tanısı konulduğu bildirilmiştir. (30)

2.2.4 Perifer Arter Hastalığı Tanısı

Tüm hastalıklarda olduğu gibi periferik arter hastalığında da ilk yapılacak ve vazgeçilmez olan ayrıntılı tıbbi öykü (anamnez) alınmasıdır. Hastanın ağrı şikayetinin olup olmadığı, varsa karakteri, lokalizasyonu, yayılımı eforla ilişkisi ve ne kadar süre istirahat etmekle geçtiği detaylı sorgulanmalıdır. Eşlik eden KAH varlığı, hipertansiyon, diyabet, böbrek yetersizliği ve ek hastalıklar sorulmalıdır. Sigara alışkanlığının olup olmadığı, kullanım miktarı, sıklığı ve süresi not edilmelidir. Operasyon geçmişi ve varsa travma öyküsü ile aile öyküsü mutlaka araştırılmalıdır.

Hastaların şikayetlerinin sadece tanıda değil takipte de sorgulanması önemlidir. Periferik arter hastalarında antiagregan ilaçların etkinliklerini araştıran EUCLID

alışmasından yapılan bir alt grup analizi, takip sırasında Şikayetleri artıp semptomları kötüleşen hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlar ve bunlara bağlı ölüm riskinin yaklaşık %30 arttığını göstermiştir. (31) Hastaların çoğu asemptomatik olup başka nedenlerle hastane baŐvurusunda periferik nabız zayıflığı veya yokluğu ve ABİ düşüklüğü ile farkedilir. Ciddi periferik arter hastalığı olmasına rağmen asemptomatik olan hasta grupları; örneğin kalp yetersizliği nedeniyle efor ve yürüme kapasitesi ciddi Şekilde kısıtlanan veya diyabetik nöropatisi olan hastalarda semptom görülmeyebilir. Kladikasyo İntermittant en sık görülen semptomdur, baldır bölgesinde daha çok görülmekle birlikte tıkanıklık seviyesine göre kalça, uyluk veya plantar bölgede de olabilir. Ağrı, yokuŐ yukarı çıkmakla daha fazla ortaya çıkıp, istirahat etmekle ile düzelir. Aterosklerotik darlık derecesi kan akımının istirahatte iskelet kasının metabolik ihtiyaçlarını karŐılayamayacak kadar ciddiye istirahatte de ağrı görülebilir. Bacakların havaya kaldırılmasıyla Őikayetler artar ve aŐaėı sarkıtılmasıyla azalır. İskemik veya diyabetik nöropati olan hastalarda ağrı çok az olabilir veya hiç olmayabilir.

Yapılan bir gözlemsel çalışmada 10 yıllık takip sonuçları değerlendirildiğinde asemptomatik hastalarda 10 yıllık mortalite %56, kladikasyosu olan hastalarda 10 yıllık mortalite %63 ve ciddi iskemisi olanlarda 10 yıllık mortalite %75 olarak bulunmuştur. Buna göre asemptomatik periferik arter hastalarında dahi artmış mortalite riski olduğu unutulmamalıdır (32). Tanıda periferik arter hastalığı dışında kladikasyo nedeni olabilecek durumlar da göz önünde bulundurulmalıdır. Kladikasyo yapabilen hastalıklar Tablo-2 de verilmiştir.

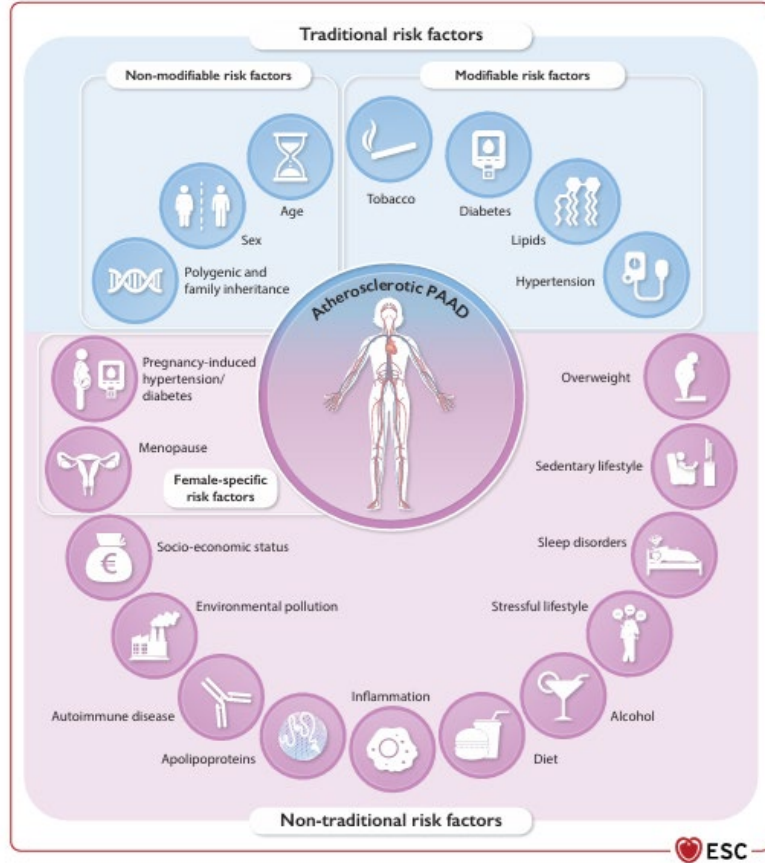
- Ateroskleroz/Periferik Arter Hastalığı ( lkemiz ve Batı toplumunda en sık neden)
- Tromboanjitis obliterans (Buerger hastalığı) ( lkemizde 2.sık neden)
- Arterit
- DoėuŐtan ve edinsel aort koarktasyonu
- Eksternal İliak arterin endofibrozisi (bisikletçilerde görülen iliyak arter sendromu)
- Fibromusküler Displazi
- Periferik Emboli
- Popliteal Anevrizma (sekonder tromboembolizm ile birlikte)
- Primer vasküler tümörler
- Psödoksantoma elastikum
- Uzak travma veya radyasyon hasarı
- Takayasu Hastalığı
- Persistan Siyatik arter trombozu

Tablo-2. Kladikasyo Şikayeti Görülebilen Hastalıklar (Periferik arter ve ven hastalıkları Ulusal Tedavi Kılavuzu 2016'dan alınmıştır)

Ayrıntılı anamnez alındıktan sonra sistemik muayenenin de ihmal edilmediği iyi bir ekstremité değerlendirilmesi (renk değişikliği, soğukluk, kılıarda dökölme, sklerotik ve trofik değişiklikler, iskemik yara, gangren gibi patolojik muayene bulgularının varlığı ve en önemlisi periferik nabızların palpasyonu) yapılmalıdır. Periferik nabız değerlendirilmesinde tek başına dorsalis pedis nabzının alınamaması periferik arter hastalığı için bir bulgu sayılmaz çünkü anatomik varyasyona bağılı olarak sağıklı insanlarda da dorsalis pedis nabızı palpe edilemeyebilir. (33) Periferik arter hastalığı şüphesi uyandıran semptomları, tıbbi öyküsü olan hastalarda anormal fizik muayene bulgularını tanısal testlerle desteklemek ve doğrulamak gerekir ilk yapılacak ve en önemli tanısal test noninvazif ve güvenilir olan ayak bileğı-kol indeksi (ABİ) bakılmasıdır. Daha sonra ileri laboratuvar ve görüntölleme yöntemleri ile tanı doğrulanır ve uygun tedavi yöntemleri için bütüncül yaklaşım sergilenir.

2.3 Periferik Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olan tüm durumlar perifer arter hastalığı için de geçerlidir. Klasik risk faktörleri arasında; Hipertansiyon, sigara kullanımı, diyabet, dislipidemi, renal yetersizlik, yaş ve aile öyküsü sayılabilir. Yeni çalışmalar yapıldıkça bazı parametrelerin de yeni risk faktörü olarak değerlendirilebileceğı düşünölmüştür, bunlar arasında ; Hiperhomosisteinemi , Crp yüksekliğı, hipervizkosite ve hiperkoagölabilite durumları, sedanter yaşam ve psikososyal faktörler sayılabilir.



Şekil-2. Ateroskleroz ile İlişkili Periferik Arter ve Aort Hastalığı Risk Faktörleri (Resim ESC Periferik Arter ve Aort Hastalıkları 2024 Kılavuzundan alınmıştır)

2.3.1 Sigara ve Tütün Ürünleri Kullanımı

Sigara kullanımı dünya genelinde pandemi sayılabilecek bir halk sağlığı problemi olup yılda yaklaşık 7 milyon ölüme neden olmaktadır. Dünya sağlık örgütü (WHO) verilerine göre dünyada 2016 yılında 15 yaş ve üzeri tütün kullanım oranı %20.2'dir. Erkeklerin kullanım oranı %34, kadınlarda kullanım oranı %6'dır (34). Sigarayı özellikle genç yaşlarda bırakmak artmış olan ölüm riskini önemli ölçüde azaltmaktadır (35). 2019 yılında yapılan bir araştırmaya göre, Türkiye'deki sigara kullanıcılarının cinsiyete göre dağılımı kadınlarda %14,9, erkeklerde ise %41,3'tür.

Sigara kullanımı; periferik arter hastalığı ve aterosklerozun en önemli değiştirilebilir ve yönetilebilir risk faktörüdür. Sigara kullanımı ve periferik arter hastalığı arasındaki ilişki sigara kullanımının yoğunluğuyla ilişkilidir. 20 yıldan fazla süren sigara tüketiminin geri dönüşümsüz arteryel sertliğe (stiffness) neden olduğu bildirilmektedir. (36)

Sigara içenlerde içmeyenlere göre kladikasyo intermittant görülme sıklığının 4 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. (37) Ayrıca sigara tüketimiyle periferik arter hastalığı sıklığının 2-4 kat arttığı belirtilmektedir. (38) Sigara içenlerde içtikleri miktarla da orantılı olarak periferik arter hastalığı görülme sıklığı, hastalık ciddiyeti, greft tıkanıklığı, amputasyon ve mortalitede artış gözlenmektedir. (39) Sigara kullanımı koroner arter hastalığı için olduğundan daha çok periferik arter hastalığı için risk oluşturmaktadır ve sigaranın bırakılması periferik arter hastalığında koroner arter hastalığında olduğundan daha çok risk azalması oluşturmaktadır. (40) Alt ekstremitte perifer arter hastalığı subklavian darlıkta olduğu gibi hem aktif sigara içiciliği hem de eski içiciliği ile ilişkilidir. Perifer arter hastalığında risk azalması sigara bırakıldıktan 10 yıl sonra olmaktadır.(41)

Sigaranın bırakılmasıyla elde edilecek kardiyovasküler faydalar ve pasif içiciliğin önemi ve zararları 2017 ESC (European Society of Cardiology) ve 2018 ESVS (the European Society for Vascular Surgery) kılavuzlarında vurgulanmıştır. (41) Tüm periferik arter hastalarına sigaranın mutlaka bırakılması tavsiye edilmelidir. Sigaranın bırakılması için profesyonel destek ve gerekirse ilaç tedavilerinden faydalanmak düşünülebilir . Sigaranın bırakılması ile hastalığın ilerlemesi, bacak iskemisi ve amputasyon oranı azalmaktadır. Sigarayı bırakan semptomatik periferik arter hastalarının hayatta kalma olasılığı 5 yıllık bir takipte sigaraya devam edenlere oranla 2 kat fazla bulunmuştur (42). Yapılan bir çalışmada açık cerrahi yapılan aktif sigara içicisi olan hastalarda yara komplikasyonu ve kardiyak komplikasyonların daha sık olduğu görülmüştür (43). Yıldızhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise direksiyonel aterektomi yapılan hastalarda kladikasyo intermittant şikayetinın tekrar ortaya çıkmasıyla ilişkili tek faktörün devam eden sigara içiciliği olduğu bildirilmiştir (44). Dördü randomize çalışma olmak üzere toplam 29 çalışma verilerini inceleyen bir metaanaliz, alt ekstremitte by-

pass cerrahisi sonrası sigara kullanımına devam edilmesi durumunda greft tıkanıklığı riskinin 3.09 kat arttığını bildirmektedir (45).

2.3.2 Dislipidemi

Hiperlipidemi ve periferik arter hastalığı arasındaki ilişki biraz karmaşıktır. Dislipidemi aterosklerozun en önemli başlatıcı ve ilerletici faktörleri arasında olup endotelial disfonksiyona neden olup sonrasında subintimal birikimle plak formasyonu ve progresyonuna neden olur. Periferik arter hastalığı bulunanların kan lipid profili incelendiğinde metabolik sendroma sahip olanlara benzer şekilde düşük HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) ve yüksek trigliserid düzeyleri ile seyretmektedir. Total kolesterol yüksekliği; periferik arter hastalığı sıklığını arttırırken HDL yüksekliği periferik arter hastalığı riskini azaltmaktadır (41). LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) düzeyi ile periferik arter hastalığı arasındaki ilişki henüz net anlaşılamamıştır. PAH hastalarında statin tedavisini inceleyen FOURIER çalışması LDL ile net bir ilişki göstermekle birlikte plaktaki kalsifikasyon derecesinin daha önemli bir faktör olduğunu ve statin tedavisi ile plak regresyonunun periferik arter hastalarında koroner arter hastalarında olduğu kadar belirgin olmadığını göstermiştir (40). Framingham kalp çalışması verilerinin analizine göre total kolesterol düzeyi 270 mg/dl üstünde olanlarda kladikasyo intermittant sıklığı 2 kat fazla bulunmuştur (46).

2.3.3 Diyabetes Mellitus

Diyabet ve Periferik arteriyel hastalık arasındaki sıkı ilişki çok sayıda çalışma ile net olarak ortaya konmuştur. Diyabet hastalığı olanlarda periferik arter hastalığı 2-4 kat artmaktadır (38). Ayrıca alt ekstremitelerde periferik arter hastalığı olanlarda diyabet mevcudiyeti yaklaşık 5 kat artmış amputasyon riskini beraberinde getirir (41). Yürürken bacak ağrısı tarifleyen (Kladikasyo) diyabetik hastalarda amputasyon riskinin %25 olduğu belirtilmektedir (47). Yakın zamanlı yayınlanmış bir derlemede Diyabetes mellitusun (DM) periferik arter hastalığında mortalite ve amputasyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve bunun cinsiyetler arasında fark göstermediği bildirilmiştir (48). Yeni başlayan veya kötüleşen semptomları olan periferik arter hastalarının incelendiği çok merkezli bir çalışmada diyabet prevalansı %33 olarak saptanmış ve diyabet olanlarda daha düşük yaşam kalitesi bildirilmiştir (49). Diyabet

hastalarında hemoglobin A1C değeriindeki her yüzde 1 lik artış ile periferik arter hastalığı riskinde %26 artış olmaktadır (50). Diyabetes Mellitus teşhisi konulan her hastada tanı anında ve en az 5 yılda bir ABİ (ayak bileği-kol indeksi) ile periferik arter hastalığı açısından tarama yapılması önerilir (51).

2.3.4 Hipertansiyon

Artan kan basıncı koroner ve serebrovasküler hastalıkta olduğu gibi periferik arter hastalığı ile de ilişkili ve PAH için sigara kullanımı ve diyabetten sonra önde gelen risk faktörüdür. Birçok epidemiyolojik çalışmada bu ilişki gösterilmiştir. Bunlar arasında Rotterdam ve Framingham çalışmaları da yer alır. Rotterdam çalışmasına göre hem sistolik hem diyastolik kan basıncı artışı periferik arter hastalığı risk artışı ile ilişkili bulunmuş olup, Framingham çalışmasında da hipertansiyonun PAH riskini erkeklerde 2.5 kat, kadınlarda ise 3.9 kat arttırdığı bulunmuştur (52). Ayrıca Framingham çalışması sonuçlarına göre kan basıncı 160/95 üzerinde seyreden hastalarda kladikasyo intermittant görülme riskinin 4 kat arttığı bildirilmiştir (53). Bir diğer çalışmada da hipertansiyonun periferik arter hastalığı sıklığını 1.5-2.2 kat arttırdığı bildirilmiştir (38). İngiltere Prospektif Diyabet Çalışmasına (UKPDS) göre sistolik kan basıncında her 10 mmHg lık artışın, periferik arter hastalık riskini %25 arttırdığı sonucuna varılmıştır.

2.3.5 Yaş

Periferik arter hastalığı genellikle yaşın ilerlemesiyle ortaya çıkan bir hastalık olup PAH riski yaşın artmasıyla birlikte önemli ölçüde artmaktadır. Beklenen yaşam süresi arttığından son yıllarda periferik arter hastalığı yaygınlığı önceki yıllara göre artmıştır. Farklı çalışmalardan elde edilen birçok epidemiyolojik veri mevcut olup bunlardan bir kısmına değinecektir. Periferik arter hastalığı sıklığı 65 yaş üzeri nüfusta erkeklerde %20, kadınlarda ise %17 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca periferik arter hastalığı prevalansı yapılan taramalarda 60 yaş altında %3 ile %7 arasında iken 70 yaş üstünde %20 nin üstüne çıkmaktadır. PAH saptanan bu hastaların üçte biri ile yarıya yakın kısmı asemptomatiktir (54). Corlin ve arkadaşlarının Framingham çalışması üzerinden yaptıkları analiz çalışmasında 65- 75 yaş arasındaki erkeklerin, 35-45 yaş aralığında olan erkeklerden periferik arter hastalığı sıklığı açısından risk

düzeyinin 10 kat daha fazla olduğunu, benzer şekilde kadınlarda da yaşı ilerlemesi ile periferik arter hastalığı riskinin arttığını bildirmişlerdir (55).

2.3.6 Renal yetersizlik

Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda kronik böbrek yetersizliğinin periferik arter hastalığının bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Evre 3 böbrek yetersizliği olan hastaların %25 inde, diyaliz tedavisi görenlerin %35 inde periferik arter hastalığı görülürken 70 yaş üstü ve diyaliz evresinde renal yetersizliği olanların %48 inde periferik arter hastalığı saptanmıştır (56). Aynı şekilde postmenopozal kadınlarda yapılan ve böbrek yetersizliği bulunan hastaların dahil edildiği HERS çalışmasında da renal yetersizliğin gelecekte oluşabilecek periferik arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (57).

2.3.7 Hiperhomosisteinemi

Homosistein; metyonin aminoasidinin sülfürlü bir metaboliti olup dolaşımında %98-99 okside formları bulunur (homosistin gibi). Homosistein metabolize olurken ya vitamin B12 kofaktör olarak kullanılarak metyonine tekrar metillenir , ya da vitamin B6 kofaktör olarak kullanılarak sisteine dönüştürülür. Hiperhomosisteinemi nedenleri; Metyoninden zengin B vitamin kompleksinden fakir diyetle beslenen erkeklerde, yaşlılarda, böbrek yetersizliği olanlarda, ve homosistein metabolizmasında görevli enzimlerde genetik defekt olan kişilerde homosistein düzeyi yükselir. Hiperhomosisteineminin serebral, periferik ve koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğu tespit edilmiş olup bunu araştıran birçok çalışma dizayn edilmiştir. Homosistein yüksekliğinde oksidatif stres artışı ve endotelial disfonksiyon görülmekte bu yüzden ateroskleroz gelişimi hızlanmaktadır. Ayrıca trombin oluşumunu kolaylaştırarak protrombotik bir rol üstlenir (58). Ayrıca LDL kolesterolün artmasına ve vasküler düz kas hücre proliferasyonuna neden olur bu da aterogeneze katkı sunar (59).

2.3.8 Diğer Risk Faktörleri

Yeni çalışmalar yapıldıkça yeni risk faktörleri ortaya konmuştur. C reaktif protein (CRP), Lipoprotein (a), diğer inflamatuvar mediyatörler, artmış fibrinojen ve hiperviskozite bunlar arasında sayılabilir. Bunlardan her birinin periferik arter

hastalığı ile ilişkisini araştıran ve risk faktörü olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.(60)

2.4. Perifer Arter Hastalığında Klinik Durum

Periferik arter hastalığı başta ekstremit ampütasyonu olmak üzere kişinin hareket kabiliyetini kısıtlayan, yaşam kalitesini düşüren, sakatlık nedeni olan toplum üzerine ciddi maddi ve manevi yük getiren hatta mortaliteye neden olabilen ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Periferik arter hastalığının ilk ve en yaygın belirtisi yürümekle bacaklardaki kaslarda oluşan ağrı ve huzursuzluk hissidir. Yürümekle olup istirahatle geçen bu ağrı ve huzursuzluk hissi kladikasyo intermittant (Kİ) olarak adlandırılır. Hastalar direk gangren ve doku kaybıyla da başvurabilir. Periferik arter hastalarının %40-50 si asemptomatiktir. Asemptomatik bile olsa periferik arter hastalığına sahip olanlarda artmış mortalite ve morbidite riski vardır. Bu yüzden hastalık taraması yapılması çok önem arz etmektedir. Tarama çalışmalarında en sık kullanılan iki değişken; Kİ varlığı ve ayak nabızlarının yokluğudur; bu yöntemle hastaların büyük çoğunluğu tespit edilir ilk basamak olarak bunların kullanılması uygundur ancak iki yöntem de yeterince hassas ve spesifik olmayıp yanıltıcı olabilmektedir (61). Taramada sensitivite ve spesifiteyi arttırmak için kullanılan diğer yöntemler; ayak bileği-kol indeksi (ABİ) ,ayak parmağı-kol indeksi, doppler ultrasonografi ve fotopleetismografidir (62). ABİ periferik arter hastalığı tespitinde çok değerli olsa da hastaların yaşam kalitesi hakkında yeterli bilgi sağlamaz, bu hastalarda ABİ ölçümüyle birlikte öykü ve fizik muayeneye de dikkat edilmelidir. ABİ değerinin 0.5 ten küçük olması revaskülarizasyon ihtiyacı ile koreleyken, ABİ ≥ 1.4 olması ise ampütasyon riskiyle korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (63).

Kladikasyo İntermittant (Kİ) mekanizması daha önce de belirttiğimiz gibi fiziksel aktivite esnasında alt ekstremit kaslarında artan metabolik ihtiyacın arteryel tıkanıklık ve dolaşım yetersizliği nedeniyle karşılanamaması toksik metabolitlerin birikimiyle oluşur. Yürüyüş esnasında alt ekstremit kaslarına olan kan dolaşımının aterosklerotik tıkaçıcı plaklar nedeniyle yetersiz kalması metabolik ihtiyacı karşılayacak kadar oksijen sunumu sağlanamaması nedeniyle Kİ oluşur. Yaşlandıkça Kİ ve yürüyüşte güçlük artar. Ciddi arteryel tıkanıklık ve dolaşım yetersizliği olmadan kladikasyo görülmez; çünkü bacak damarları artan kan akımı ihtiyacına

uyum sağlayabilecek şekilde yüksek tolerans kapasitesine sahiptir. Düzensiz fiziksel aktivitesi olan veya hiç aktivite göstermeyen (fiziksel engel kaynaklı veya konjestif kalp yetersizliği ve akciğer hastalıkları nedeni ile ciddi dispne yaşayan hastalar) periferik arter hastalarında ciddi arteriyel tıkanıklık durumunda bile belirti ve bulgu olmayabilir (64). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde aterosklerotik plakların artması komplike olmasıyla istirahatte bile iskemiye ve ağrıya neden olacak kadar arteriyel tıkanıklık ilerler. Ağrıyı azaltmak, alt ekstremiteye olan kan akımını arttırabilmek için hastalar ayaklarını sarkıtırlar, yukarı kaldırmakla ağrının arttığını belirtirler. Diyabetik nöropati veya iskemi nedeniyle nöropati gelişmiş olan hastalarda ciddi iskemi ve dolaşım bozukluğu olmasına rağmen ağrı çok az hissedilebilir. Hastalarda ilerleyen dönemlerde küçük travmalarla ortaya çıkabilen çabuk enfekte olan ve iyileşmeyen yaralar ortaya çıkar; bunlar sonrasında gangrene ve ekstremit kaybına kadar ilerler.

2.4.1. Perifer Arter Kladikasyo Sınıflaması

Periferik arter hastalığında birden fazla sınıflandırma sistemi vardır. En sık olarak kullanılanlardan Fontaine ve Rutherford klinik sınıflandırmaları hastalığın belirti ve fizik muayene bulgularına göre düzenlenmiştir. TASC-2 sınıflamasında ise hastanın anjiyografik bulgularına göre kategorizasyon yapılır.

	Rutherford Sınıflaması		Fontaine Sınıflaması	
Aseptomatik PAH	0	Aseptomatik	I	Aseptomatik
Semptomatik PAH	1	Hafif Kladikasyo	IIa	Hafif Kladikasyo
	2	Orta Kladikasyo	IIb	Orta-Ciddi Kladikasyo
	3	Ciddi Kladikasyo		
Kritik Bacak İskemisi	4	İskemik İstirahat Ağrısı	III	İstirahat Ağrısı
	5	Minör Doku Kaybı	IV	Ülserasyon veya kangren
	6	Majör Doku Kaybı		

Tablo 3. Klinik Başvuruya Göre PAH Kategorizasyonu (**Kaynak:** 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases)

Derece	Kategori	Klinik	Nesnel Ölçüt
0	0	Aseptomatik:Hemodinamik olarak önemli okluziv hastalık yok	Normal treadmill veya stres testi
I	1	Hafif Kladikasyo	Treadmill egzersizlerini tamamlar, *peAP>50mm/Hg
	2	Orta Kladikasyo	Kategori I 1-3 arasında
	3	Ciddi Kladikasyo	Treadmill egzersizlerini tamamlayamaz, peAP>50 mm/Hg
II	4	İskemik İstirahat Ağrısı	Dinlenme AP<60 mm/Hg
	5	Minör Doku Kaybı:İyileşmeyen Ülser, Diffüz pedal iskemili fokal gangren	Dinlenme AP<40 mm/Hg, TP<40 mm/Hg
III	6	Majör Doku Kaybı:Transmetatarsal düzeyin üstüne uzanım	Dinlenme AP<40 mm/Hg, TP<40 mm/Hg

Tablo 4. Rutherford Evreleme Sistemi (65).

Fontaine evreleme sistemi klinik açıdan uygulanması basit bir algoritma taşır. Fakat veri değerlendirme ve tedaviye yanıtın analizi yönünden yetersiz olarak değerlendirilmektedir. Rutherford sınıflaması biraz daha komplike ancak daha nesnel ve klinik takipte daha ayrıntılı analiz fırsatı vermektedir.

2.5. PeriferHastalığında Tanı Yöntemleri

Tanıda sistematik kademeli bir yaklaşım sergilenmelidir. Ayrıntılı bir tıbbi öykü (anamnez) alınıp sonrasında dikkatli fizik muayene yapılmalı sonrasında uygulanacak testler basitten komplekse ilerlemelidir.

2.5.1 Tıbbi Öykü

Periferik arter hastalığının tanısında ilk adımda en önemli veriler anamnezden alınır. Hastanın yaşı, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi veya sigara kullanımı gibi hastayı periferik arter hastalığı açısından yüksek risk grubuna sokan komorbiditeleri ve alışkanlıkları aile öyküsü operasyon ve travma geçmişi iyi sorgulanmalıdır. Hastaların büyük kısmı asemptomatik olabilir. Semptom olarak en sık bacak ağrısı tariflenir. Bacak ağrısının klinik özelliklerinin iskemik karakterle uyumlu olup olmadığı kladikasyo intermittant şeklinde mi olduğu, semptomsuz yürüme mesafesi ve ağrının istirahatle ne kadar sürede rahatladığı gibi veriler ayrıntılarıyla sorgulanmalı ve not alınmalıdır. Tıbbi öyküde öğrenilmesi gereken en önemli bilgilerden birisi de hastanın hareketlilik ve fiziksel durumudur çünkü alınacak tedavi kararlarında yol haritasını belirlemede hastanın yapabildiği ve beklentisi olan fiziksel kapasite çok önemlidir.

2.5.2 Fizik Muayene

Alt ekstremit vasküler yapıların ayrıntılı muayenesi kapsamlı bir değerlendirme için elbiselerin çıkarılarak bacakların ve ayakların ayrıntılı değerlendirilmesi en önemli basamaklardandır. Periferik arter hastalığı lehine olan soğukluk, solukluk, renk değişikliği, kolları dökülme sklerotik ve trofik değişiklikler, ülser ve gangrenöz lezyonlar açısından çok dikkatli inceleme yapılmalıdır. Muayenenin en önemli parçası periferik nabızların değerlendirilmesidir. Alt ekstremit nabızları, 0'dan 2'ye kadar olan bir ölçekle değerlendirilmelidir: 0, nabzın hiç bulunmadığını, 1, nabzın azalmış olduğunu ve 2, nabzın normal olduğunu gösterir. Dorsalis pedis nabzının yokluğu, periferik arter hastalığı (PAH) tanısında posterior tibial nabzının yokluğundan daha az güvenilir bir işarettir; çünkü sağlıklı bireylerin önemli bir kısmında dorsalis pedis nabzı muayenede hissedilmeyebilir. Ayrıca, cildin soğuk veya renk değişikliği göstermesi ve gecikmiş kapiller dolum bulguları; PAH tanısı için güvenilir göstergeler değildir. PAH öntanısını doğrulamak amacıyla, fizik muayenedeki anormal bulguların tanısal testlerle desteklenmesi gerekmektedir. Bu bağlamda, genellikle Ankle-Brachial Index (ABI, ayak bileği-kol indeksi) testi ilk olarak uygulanmalıdır.

2.5. 3 Ayak Bileği-Kol İndeksi (ABI)

Alt ekstremit periferik arter hastalığı taramasında , tanı amaçlı ve hastalığın takibinde kullanılan kolay ucuz düşük riskli ve tekrarlanabilir değerli bir yöntemdir. İlk önce her iki kol brakial arter seviyesinden sistolik kan basıncı ölçümü yapılır ve yüksek bulunan değer not edilir. Sonrasında periferik arter hastalığı açısından değerlendirilecek bacak ayak bileği seviyesinde tibialis posterior veya dorsalis pedis arterinden biri aracılığıyla sistolik kan basıncı ölçülür. Ayak bileğinden ölçülen sistolik basınç brakial arterden ölçülen sistolik basınca bölünür sonuç ABI değerini verir. Değerlendirme şöyledir:

ABI >1.4: Anormal

ABI=1.0-1.4: Normal

ABI= 0.9-1.0: Sınırdan

ABI< 0.9 Anormal

Alt ekstremit PAH tanımlanırken çalışmaların çoğunda ölçüt olarak ABI<0.9 olarak kabul edilir. ABI değerinin ≤ 0.90 olması, periferik arter hastalığı tanısı için

%75 sensitivite ve %86 spesifiteye sahiptir (66). ABI değerinin 1.4 üzerinde olması genelde diyabetik veya kronik böbrek yetersizliği hastalarında görülen arteriyel sertleşme (medial kalsifikasyonla ilişkili) nedeniyle akımı kesilemeyen bası ile komprese edilemeyen arterleri gösterir. The Strong Heart çalışmasına göre, Ankle-Brachial Index (ABI) değeri $>1,4$ olan veya komprese edilemeyen arterlere sahip hastalarda, ABI değeri 0,9 ile 1,4 arasında olan hastalara kıyasla daha yüksek oranlarda kardiyovasküler ve diğer nedenlere bağlı ölümler gözlemlenmiştir (67). Düşük ABI değeri olanların asemptomatik dahi olsalar normal ABI değerine sahip kişilerden daha kötü fonksiyonel duruma sahip olup fonksiyonel kapasitelerin daha hızlı bozulduğu ve uzun dönem sonuçları açısından daha kötü kardiyovasküler morbidite ve mortalite sonuçlarına sahip olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. İstirahat ABI değeri 0,9 veya daha düşük olan bireylerde, genel mortalite riskinin 2 ila 7 kat ve kardiyovasküler ölüm riskinin 2 ila 4 kat arttığı görülmüştür (68). Birinci basamak sağlık hizmetlerinde, Ankle-Brachial Index (ABI) değerinin 1,10 veya daha yüksek olması (1.4 ten küçük olmak şartıyla) veya üç ayrı ABI ölçümünün ortalamasının 1,00'in üzerinde olması, periferik arter hastalığı (PAH) açısından %99 oranında negatif prediktif değere sahip kabul edilmektedir. ABI düzeyi, PAH'nın şiddeti ile doğrudan ilişkilidir; dolayısıyla ABI değeri ne kadar düşükse, tıkalı arteriyel hastalık o kadar ciddi olmaktadır. ABI'nin 0,50'nin altına düşmesi, yüksek amputasyon riski anlamına gelir. Ayrıca, azalmış ABI değerleri gelecekte meydana gelebilecek kardiyovasküler hastalıklar için de ciddi bir göstergedir (41). Daha önce de belirttiğimiz gibi başka bir yayında ABI değerinin 0.5 ten küçük olması revaskülarizasyon ihtiyacı ile koreleyken, $ABI \geq 1.4$ olması ise amputasyon riskiyle korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (63).

2.5. 3 Ayak Baş Parmağı-Kol Basıncı İndeksi (TBI)

PAH tanısında ileri yaş, diyabet veya kronik renal yetersizlik gibi ek hastalıklara bağlı arteriyel duvarda kalsifikasyon ve kalınlaşma görüldüğünden kompresyona direnç gelişir. Bu durumda periferik arter hastalığı olmasına belki de ciddi tıkalı hastalık olmasına rağmen normal (1-1.3 arası) veya süpernormal (1.3 ün üstünde) ABI değerleri ölçülebilir. Bu gibi hastalarda ayak bileği-kol indeksi (ABI) güvenilir olmadığından ayak baş parmağı-kol indeksinin kullanılmasının daha objektif sonuçlar sağlayacağı belirtilmektedir. $TBI < 0.7$ anormal değer olarak kabul edilir.

2.5. 4 Egzersiz Testi (Treadmill Testi) ve Egzersiz Sonu ABI

Değerlendirilmesi

Yürümekle bacak ağrısı tarif eden ve istirahat ABI değerleri normal aralıkta veya sınırda düşük olan hastalarda PAH tanısının konulmasını yürümekle bacak ağrısı tafirleyenlerde kladikasyo-psödokladikasyo ayırımı yapmayı sağlar. Egzersiz sonrası ABI değeri normal saptanması halinde bacak ağrısının diğer nedenleri araştırılmalıdır.

Egzersiz testi semptomların ortaya çıkış mesafe ve süresini hastanın semptomsuz yürüme ve en uzun yürüyüş mesafesini objektif bir şekilde gösterebilir. Ayrıca periferik arter hastalığına bağlı kladikasyoyu nörojenik kladikasyodan ayırt etmeye yarar. Periferik arter hastalığına bağlı kladikasyoda egzersizle birlikte bacak kan basıncında düşme olurken, nörojenik kladikasyosu olanlarda bacak kan basını ya sabit kalır veya artar. Treadmill-Koşu bandı belirlenmiş standartlara bağlı olarak, başlangıç ayarları olarak 3 km/saat hızında ve %10 eğimde ayarlanmalıdır. Bu tarif edilen başlangıç ayarları, diğer amaçlar için yapılan egzersiz testlerinde de kullanılabilir. Hasta yürümeye başladıktan sonra, ağrı nedeniyle yürümeyi bıraktığı zamana kadar test devam etmelidir. Bu yöntemle en uzun yürüme mesafesi belirlenebilir. Egzersiz sonrası ayak bileği kan basıncı 30 mmHg dan daha çok azalıyorsa veya egzersiz sonrası ayak bileği-kol indeksi (ABI) >%20 düşüş gösteriyorsa, alt ekstremitte tıkaçıcı periferik arter hastalığı tanısı konabilir.

2.5.5 Duplex Ultrasonografi (DUS)

Duplex ultrason (DUS), periferik arter hastalığının (PAH) tarama ve tanısı için anamnez, fizik muayene ve ABI değerlendirilmesi sonrası vasküler değerlendirmede ilk adımdır ve dinamik, güvenli, invaziv olmayan, radyasyon ve kontrast madde gerektirmeyen bir inceleme imkanı sağlar. DUS, vasküler lezyonların lokalizasyonunu belirler ve velosite kriterleri aracılığıyla kapsamını ve şiddetinin derecelendirilmesini sağlar. ABI veya TBI ile kombine edildiğinde, DUS arteriyel lezyonların hemodinamik önemini belirlemeye yarar ve ABI'yi ölçmeye olanak tanır. DUS, %50'den fazla stenoz tespiti için %88 duyarlılığa ve %95 özgüllüğe sahiptir (73). Egzersiz sonrası DUS, istirahatetken yapılan DUS bulguları kesin değilse sınırda arteriyel lezyonları ortaya çıkarabilir.

Duplex ultrason, aterosklerotik (hatta subklinik hastalık) lezyonları, aterosklerotik olmayan lezyonlardan ayırır. Damar duvarının kalsifikasyon derecesi terapötik açıdan anastomoza uygunluğu, lümen çapının ölçülmesi, tıkanıklığın kroniklik derecesi, damar lezyon ve plak yapısının ayrıntılı (tromboz, anevrizmatik, ülser düzensiz plak vs) incelenebilmesi DUS'un avantajları olarak sıralanabilir ancak güvenilirliği, incelemeyi yapan hekimin deneyimi ve uzmanlık bilgisine bağlıdır. Revaskülarizasyon planlaması için kesitsel görüntüleme önerilir. ABI ve DUS, revaskülarizasyon sonrası PAH hastalarının takipleri için tavsiye edilir.

2.5.6 Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi (BTA)

BT (Bilgisayarlı tomografi) nin çok yönden çok kesitli olarak ve kontrast verilerek anjiyografi modunda koroner ve serebral damarlar sonrasında periferik arter hastalığı teşhisinde kullanılması önemli bir gelişme olarak kaydedilmiştir ve çekim tekniklerinde hızla olan gelişmelerle daha cazip hale gelmektedir. Periferik arterler koronerlerden farklı olarak hareketsiz olduğu için daha rahat görüntülenmektedir. İlerleyen teknoloji sayesinde daha ince kesitler alınarak, daha yüksek çözünürlükte, daha çok dedektörle daha az kontrastla daha kısa sürede çekimler yapılabilen tanısal değeri giderek artmaktadır. Bilgisayarlı tomografik anjiyografi (BTA), 16 kesitli yapılmaya başladığından beri dijital substraksiyon anjiyografiyle (DSA) karşılaştırıldığında %96'ya ulaşan sensitivite ve yorumlayıcılar arası yüksek uyum oranlarına sahip bir tetkiktir. Kişiler arası uyumsuzluğun başlıca nedenleri arasında anteroposterior daralmalar ile aşırı kalsifikasyon gibi nedenler yer almaktadır (74,75).

BTA'nin avantajları arasında; kısa sürmesi, komplikasyon oranının düşük olması noninvazif bir test olması hasta açısından konforlu olması, BTA inceleme ile arter duvarı, aterosklerotik plak, mural trombus, intramural hematoma, kalsifikasyon, inflamasyon ve perivasküler yumuşak doku ayrımı yapılabilmesi, klips, stent, bypass ve beraberinde olabilen anevrizmaların görüntülenebilmesi sayılabilir. Ciddi kalsifikasyon varlığında veya çevredeki kemiklerden kaynaklanan artefaktlar nedeniyle inceleme suboptimal olup darlık derecesinin yanlış değerlendirilmesine neden olabilir. Radyokontrast maddeye karşı alerji gelişebilme riski barındırması ve radyokontrast nefropati görülebilmesi de dezavantajları arasındadır.

BTA incelemesinde çekim sonrası görüntüler üzerinde yapılan işlemler (postprocessing) ile görüntülerin daha kolay ve ayrıntılı değerlendirilmesi sağlanmaktadır. Tanısal performansın en üst düzeyde olduğu işlemin rutin multiplanar rekonstrüksiyon (MPR) olduğu görülmüştür (76). Yapılan metaanalizlerin sonucunda BTA nin %50 ve üstündeki darlıkları saptamada sensitivitesi %92-95 spesifitesi ise %93-96 olarak tespit edilmiştir (77).

Kritik bacak iskemisi olan hastalarda yapılmış BTA ile dijital substraksiyon anjiyografiyi (DSA) karşılaştıran prospektif bir çalışmanın sonucunda tanısal doğruluk BTA ile %95, DSA ile %94.5 olarak tespit edilmiştir (78). Ayrıca BTA ile saptanan femoropopliteal bölgedeki yoğun kalsifikasyon yapılacak endovasküler işlemin başarısını öngördürebilir (79).

Son yıllarda, bilgisayarlı tomografi (BT) teknolojisinde önemli bir ilerleme olarak kesit sayısının artırılması sağlanmıştır. 256 kesitli BT anjiyografi (BTA) görüntülerini değerlendiren retrospektif bir çalışmada, genel olarak yüksek sensitivite (%93) ve spesifite (%92.7) elde edilmiştir. Ancak, bu çalışmada infrapopliteal segmentte sensitivite oranı %91.6'ya ve tanısal doğruluk oranı %73.3'e gerilemiştir (80).

2.5.7 Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA)

MRA alt ekstremitte arterlerini distal uç kısımlarına kadar gösterebilen noninvaziv, iyonize radyasyon içermeyen, periferik arteriyel hastalık teşhisinde yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip bir tekniktir. Manyetik rezonans teknolojisinde kaydedilen en önemli yeniliklerden biri üç tesla görüntüleme teknolojisidir. Bu teknolojiyle elde edilen yeni görüntüleme olanakları, Quiescent Interval Single Shot (QISS) MRA ile yüksek sensitivite (%85-89), spesifite (%90-97) ve tanısal doğruluk (%89) sağlamıştır. Ayrıca, bu sonuçların Dijital Substraksiyon Anjiyografisi (DSA) ile karşılaştırıldığında tatmin edici bulunmuştur (81,82,83). MRA da kontrast olarak genellikle gadolinyum kullanılmaktadır. Renal yetersizlik olanlarda fibrozis oluşturma riski nedeniyle gadolinyum kullanılmamalıdır (41).

MRA de endovasküler stent olanlarda artefakta neden olduğundan lümen açıklığının değerlendirilmesi stent kısımlarında mümkün olmamaktadır. Ayrıca MR uyumlu olmayan kalp pili, implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD)

,ortopedik implantlar vesaire bulunan veya kapalı alan korkusu olan hastalarda kullanılamaz.

2.5.8 Dijital Substraksiyon Anjiyografi (DSA)

DSA sadece periferik arter hastalığında değil bir çok sistemin vasküler hastalıklarında altın standart olarak kabul edilmekte ve diğer görüntüleme modalitelerinin güvenilirliği DSA ile kıyaslanarak belirlenir. Gelişen teknoloji ile DUS ,BTA ve MRA görüntüleme tekniklerinin teşhisteki başarısının artması sonucunda; renal ve giriş yeri komplikasyon ihtimali barındıran, operatör teknisyen ve hasta için radyasyon maruziyetinin diğer yöntemlerden fazla olduğu invazif bir işlem olan DSA nın izole tanısal kullanımı oldukça azalmıştır. Dijital Substraksiyon Anjiyografisi (DSA), tanı süreçlerinde rutin olarak kullanılmaz; ancak, revaskülarizasyon planlanan hastalarda uygulanması gereklidir. Özellikle endovasküler tedavi düşünülüyorsa, DSA ile aynı seansta terapötik müdahalelerin yapılabilmesi önemli bir avantaj sunar. Bununla birlikte, tanısal arteriyografinin doğru teknikle gerçekleştirilmesi gerektiği unutulmamalıdır. DSA de tekniğin dinamik yapısı sayesinde retrograd doluşları gösterme konusunda BTA ve MRA den daha üstündür. Dijital Substraksiyon Anjiyografisi (DSA), sıklıkla perkutan periferik girişim prosedürlerine rehberlik etmek veya distal bypassa patent arterleri tanımlamak ve değerlendirmek için kullanılmaktadır. Ayrıca, özellikle kronik ekstremitte tehdit edici hastalıklar söz konusu olduğunda, ayak bileği ve ayak arter segmentlerinin distal bypass için uygun olup olmadığını belirlemede diğer görüntüleme yöntemlerinin kısıtlılıkları nedeniyle diz altı arterler için sıklıkla DSA tercih edilmektedir. DSA değerlendirmesi, damar lümenindeki kontrast doluşuna dayandığından, arter duvarı, mural trombüs ve arter çevresindeki dokular görüntülenemez. Dijital subtraksiyon anjiyografi’de görüntünün daha kaliteli olmasının yanında değişik açılarda çok sayıda görüntü elde edebilen rotasyonel anjiyografik görüntüleme özelliğinin olmasıda avantajları arasındadır (84).

2.6. Perifer Arter Hastalığı Tedavi Yöntemleri

Periferik arter hastalığı yönetiminde ve tedavisinde bir çok branştan uzman hekimin, hemşirenin, teknisyenin fizyoterapistin etkin görev aldığı multidisipliner yaklaşım gereklidir. Periferik arter hastalığı tedavisi başlangıç olarak yaşam tarzı modifikasyonu ve risk faktörlerinin yönetilmesini ve optimal medikal tedavinin

verilmesi ile idame edilmesini kapsar. Optimal medikal tedavi verilmesi ve gerekli yaşam tarzı modifikasyonu yapılmasına rağmen hastanın semptomları kontrol altına alınamıyorsa veya uzuv kaybı tehdidi oluşturan ciddi ekstremite iskemisi varsa bir sonraki basamak olarak perkütan endovasküler işlemlerle veya cerrahi olarak revaskülarizasyon uygulanması planlanmalıdır.

2.6.1 Yaşam Tarzı Değişiklikleri ve Risk Faktörleri Yönetimi

PREDIMED çalışmasında alt grup analizlerinde Periferik arter hastalığında yaşam tarzı değişikliklerinin etkisi incelenmiştir. Bu analizler sonucu akdeniz tipi diyetle beslenme ve artırılmış fiziksel aktivitenin ortalama 4.8 yıllık takip sonucunda periferik arter hastalığı gelişmesiyle ters ilişkili olduğu bulunmuştur (85). Amerikan Kalp cemiyeti (American Heart Association-AHA) haftalık en az 150 dakika orta şiddette aerobik egzersiz yapılmasını önermektedir (86). Kladikasyonu olan periferik arter hastalığı (PAH) hastalarında egzersiz tedavisi etkili olup semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirir. Ayrıca, maksimum yürüme mesafesini artırır. Stabil bacak ağrısı olan 1816 hastayı kapsayan 30 randomize kontrollü çalışmada, egzersiz tedavisinin genel bakıma kıyasla yürüme mesafesini iyileştirdiği gösterilmiştir (87).

Zeytinyağı tüketiminin etkisini araştıran PREDIMED-PLUS çalışmasında zeytinyağı kullanımının daha yüksek ABI (ayak bileği-kol indeksi) değerleri ile ilişkili bulunmuştur (88). Hastanın yaşam kalitesinin artırılması, tedavinin önemli bir parçasıdır. Bu amaç doğrultusunda düzenli egzersiz yapılması, diyetle kilo kontrolünün sağlanması, sigara ve diğer tütün ürünlerinin bırakılması, hipertansiyon ve diyabet gibi komorbiditelerde kan basıncı ve glisemik kontrolün sıkı bir şekilde sağlanması, risk faktörlerinin düzeltilmesine yönelik önemli adımlardır. Zamanında müdahale edilmediği, uygun takip ve bakım sağlanmadığı takdirde, bu hastalarda amputasyona yol açan ve morbidite ile mortaliteyi artıran iskemik olaylar gelişebilir (89).

2.6.1.1 Sigara ve Tütün Ürünlerinin Bırakılması

Periferik arter hastaları sigarayı bırakmaları konusunda güçlü bir şekilde uyarılmalıdır. Sigarayı bırakmak aortik hastalıkları, akut mezenter iskemisini, abdominal aort anevrizmasını ve alt ekstremite periferik arter hastalığını önlemede ve azaltmada hayati öneme sahiptir (90). Sigara içen hastalara, nikotin replasman tedavisi, vareniklin ve bupropiyon gibi farmakolojik destek ile yapısal takip

destekleri sunulmalı ve bunlar tek başına veya kombinasyon halinde uygulanmalıdır. Sigara içmeyi önlemek ayrıca erken yaşta aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASCVD) ile ilişkilendirilen kannabis (esrar, marihuana) kullanımını da kapsar (91). Son on yılda, elektronik sigara (e-sigara) kullanımı artış göstermiş olup, bazıları bunu sigara dumanına göre daha sağlıklı bir seçenek olarak değerlendirmektedir. Ancak, uzun vadeli sağlık etkileri henüz bilinmemektedir. E-sigaralar, nikotin replasman tedavisi ile karşılaştırıldığında bırakma oranlarını artırdığı bulunmuş olsa da, kardiyovasküler, solunum, immünolojik ve periodontal sağlık üzerinde, sigara içmeyenlere kıyasla olumsuz etkilerle ilişkilendirilmiştir; fakat etkileri, sigara içenlere kıyasla daha hafif olabilir. Bununla birlikte, e-sigara kullanımı kısa süreli olmalı ve mümkünse geleneksel sigaralarla eş zamanlı olmamalıdır. Mevcut kanıtların yetersiz olması 2 yıl ile sınırlı takip sürelerine sahip az sayıda randomize kontrollü çalışma (RCT) olması nedeniyle e-sigara ile kanıta dayalı net öneriler mevcut değil (92-97). Sigaranın bırakılmasıyla periferik arter hastalığında koroner arter hastalığına kıyasla daha fazla risk azalması görülür (40). Sigara, müdahale edilebilen risk faktörlerinin başında gelmektedir. Yoğun önerilere rağmen, nikotin yerine koyma tedavisi, bupropiyon gibi destekler sağlansa da, sigara içicilerinde altı aylık sigara içmeme oranı yalnızca %21 olarak rapor edilmektedir. Sigara, müdahale edilebilen risk faktörlerinin başında gelmektedir. Yoğun önerilere rağmen, nikotin yerine koyma tedavisi, bupropiyon gibi destekler sağlansa da, sigara içicilerinde altı aylık sigara içmeme oranı yalnızca %21 olarak rapor edilmektedir (38).

2.6.1.2 Hiperlipidemi Tedavisi

Semptomatik PAH (periferik arter hastalığı) hastaları, çok yüksek kardiyovasküler risk taşımaktadır; ancak genellikle KAH (koroner arter hastalığı) hastalarıyla karşılaştırıldığında yetersiz bir şekilde yönetilmektedir. Hem başlangıç seviyesine göre düşük dansiteli lipoprotein -kolesterol (LDL-C) düzeyinin %50 veya daha fazla azaltılması hem de LDL-C hedefinin <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) olarak belirlenmesi, kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü (MI) ve inme riskini azaltmak ve yürüme mesafesini artırmak için önerilmektedir (98). Birçok randomize kontrollü çalışma sonucunda statin tedavisinin periferik arter hastalarında tüm nedenlere bağlı mortaliteyi ve kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmiştir (99,100). PAH hastalarında statin kullanımının advers kardiyak olay oranında

%17'lik bir azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (101). Hastalığın ileri evrelerinde bile, statin tedavisi daha düşük yıllık mortalite oranları ve daha az majör advers kardiyak olaylarla ilişkilendirilmiştir (102).

Ezetimibin statinlerle kombinasyonu, özellikle hedef LDL-kolesterol (LDL-C) seviyesine ulaşamadığında, seçilmiş PAAD (pankreas adenokarsinomu) hastalarına fayda sağlamaktadır. IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) çalışmasının alt analizinde, periferik arter hastalığı (PAD) olan akut koroner sendrom (ACS) hastalarında ezetimibin kardiyovasküler riskleri tutarlı bir şekilde azalttığı, özellikle yüksek risk altındaki alt gruplarda etkili olduğu bulunmuştur (103,104).

Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tür 9 (PCSK9) inhibitörleri, statinlere ek olarak, LDL-kolesterol (LDL-C) seviyeleri ≥ 1.8 mmol/L olan semptomatik aterosklerotik hastalarda kardiyovasküler olayları azaltmaktadır. Statinlere eklenmesi, periferik arter hastalığı (PAH) olan hastalarda büyük olumsuz kardiyovasküler olaylar (MACE) ve büyük olumsuz bacak-ekstremitte olayları (MALE) riskini daha da azaltmakta ve yürüyüş mesafesini iyileştirmektedir (105). PCSK9 inhibitörlerinden evolocumab ile yapılan FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) çalışmasında, periferik arter hastalığı (PAH) hastalarında evolocumab tedavisiyle önemli kardiyak olayların (miyokardiyal infarktüs, inme vb.) önlendiği ve önemli ekstremitte olaylarının da azaltıldığı bildirilmiştir (106). ODYSSEY çalışmasında ise, akut koroner sendrom sonrası bir PCSK9 inhibitörü olan alirocumab tedavisi gören hastalarda LDL ve Lipoprotein(a) seviyelerinin düştüğü ve PAH olaylarının (kritik bacak iskemisi, bacakta revaskülarizasyon veya iskemik amputasyon) azaldığı gözlemlenmiştir (107).

Bempedoik asit, kolesterol sentez yolunda ATP sitrat liyazı inhibe ederek, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol seviyesini %17-28 arasında azaltır. Ayrıca, statinlere karşı intoleransı olan periferik arter hastalığı (PAD) hastalarında büyük kardiyovasküler olayların (MACE) insidansında bir azalma sağladığı belirlenmiştir (108).

Lipid düşürücü tedaviyle kardiyovasküler koruyuculuk açısından en belirgin fayda, LDL kolesterol seviyesinin 100 mg/dL ve üzerinde olduğu hastalarda

sağlanmaktadır. Bu nedenle, LDL seviyesi yüksek olan kişilerde daha agresif statin tedavisi uygulanmalı ve gerektiğinde ezetimib ve PCSK9 inhibitörleri eklenerek yoğun tedavi tercih edilmelidir (109).

LDL-kolesterol (LDL-C) dışında, insülin direnci, yüksek trigliserid seviyeleri ve kalıntı lipoproteinlerinin aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASCVD) ile ilişkilendirildiği, özellikle periferik arter hastalığı (PAH) olan hastalarda gösterilmiştir. Ancak, bir meta-analiz ve randomize kontrollü çalışmada (RCT), fibratların PAH hastalarında büyük kardiyovasküler istenmeyen olayları (MACE) azaltmada plaseboya göre herhangi bir fayda sağlamadığı, ölümcül olmayan inme, ölümcül olmayan miyokardiyal infarktüs ve vasküler ölüm gibi birleşik sonlanım noktalarında etkili olmadığı belirlenmiştir. Ayrıca, fibratların PAH hastalarında koroner ve serebrovasküler olayları azaltmada plaseboya göre bir avantaj göstermediği saptanmıştır (110).

2.6.1.3 Hipertansiyon Tedavisi

2024 ESC Hipertansiyon Rehberleri yeni yayımlanmış olup, daha detaylı bilgiler için gözden geçirilmelidir. Hipertansiyonu ve periferik arter hastalığı (PAH) olan hastalar, hedef organ hasarı riski taşır ve yüksek kardiyovasküler risk altındadır. Farklı meta-analizler, antihipertansif tedavilerin 85 yaşına kadar tüm yaş gruplarında kardiyovasküler riski sistolik kan basıncı (SBP) 120–129 mmHg seviyesine kadar düşürdüğünü göstermiştir. Sağlıklı bireylerde 85 yaşına kadar SBP hedefini artırma daha yüksek bir değer hedefleme gerekliliği bulunmamaktadır. Kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için, tedavi iyi tolere ediliyorsa, çoğu yetişkinin tedavi edilen sistolik kan basıncı değerlerinin 120–129 mmHg olarak hedeflenmesi önerilmektedir. Ancak, kan basıncı düşürücü tedavi kötü tolere ediliyorsa ve 120–129 mmHg'ye ulaşmak mümkün değilse, "makul derecede ulaşılabilir en düşük" (ALARA ilkesi) sistolik kan basıncı seviyesi hedeflenmelidir. Aşırı tedaviyi önlemek amacıyla, bu hedefe ulaşırken ofis dışı kan basıncı ölçümleri faydalı olabilir. Tedavi sırasında sistolik kan basıncı hedefe ulaşmışsa ancak diyastolik kan basıncı (DBP) ≥ 80 mmHg ise, kardiyovasküler riski daha da azaltmak için yoğunlaştırılmış tedavi düşünülebilir. Tedavi edilen 120–129 mmHg kan basıncı hedefi tüm hasta gruplarına genelleştirilemez; Tedavi öncesi ortostatik hipotansiyonu olan, yaş ≥ 85 yıl, klinik olarak önemli halsizlik veya sınırlı yaşam süresi beklentisi (< 3 yıl) olan

hastalarda kişiselleştirilmiş ve daha esnek kan basıncı hedeflerinin (örneğin, <140/90 mmHg) belirlenmesi dikkate alınmalıdır (111-115).

PAH ve hipertansiyonu birlikteliği olan hastalar yüksek veya çok yüksek kardiyovasküler risk altındadır. Diüretikler, beta-blokerler (BB'ler), kalsiyum kanal blokerleri (CCB'ler), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI'ler) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler) gibi antihipertansif ilaçlar, Periferik arter hastalığında hipertansiyon yönetimi için uygun seçeneklerdir. Bu ajanlar, hastaya özel olarak durumuna göre monoterapi veya çeşitli kombinasyonlar şeklinde kullanılabilir (ARB'ler+ACEI'ler hariç). Genellikle, önerilen tedavi hedeflerine etkin bir şekilde ulaşmak için kombinasyon tedavisi uygulanması gerekebilir ve tek bir hap formunda tercih edilmelidir. Ancak, kardiyovasküler olayları azaltmak için ACEI'ler veya ARB'ler ilk seçenek antihipertansif tedavi olarak düşünülmelidir. Kan basıncı seviyelerinden bağımsız olarak, ACEI'ler/ARB'ler tüm PAH hastalarında kardiyovasküler olayları azaltmak amacıyla değerlendirilebilir. Bir meta-analiz, antihipertansif tedavinin Periferik arter hastalarında ortalama yürüme mesafesini iyileştirebileceğini öne sürmektedir (116). Gerektiğinde, yürüyüş kapasitesini veya ekstremitte olaylarını kötüleştirmediği için beta-blokerler aralıklı klodikasyo hastalarına reçete edilebilir. Bazı çalışmalar sonucu elde edilen kanıtlarda, ACE inhibitörleri (ACEI'ler) ile tedavi edilen kritik alt ekstremitte iskemisi hastalarında daha yüksek amputasyon riski ve tekrar girişim ihtiyacı olduğunu bildirmektedir (117,118) , ancak daha küçük bir çalışmada ekstremitte ile ilgili sonuçlarda herhangi bir etki gözlemlenmemiştir (119). Bu nedenle, ACEI'ler PAH ve hipertansiyonlu hastalarda, özellikle de eşlik eden koroner arter hastalığı (KAH) bulunan hastalarda tedavi seçeneği olarak kalmaktadır. Beta-blokerler (BB'ler), PAH hastalarında klinik sonuçların kötüleşmesi ile ilişkilendirilmemiştir; ancak bu hastalarda aşırı düşük kalp hızlarından kaçınılması akıllıca görünmektedir (120).

Toplam 2.773 hipertansif PAH hastasının üç aydan uzun olmak kaydıyla takip edildiği gözlemsel bir çalışma, PAH hastalarında kan basıncını aşırı düşürmenin (sistolik KB $\leq$ 120 mmHg) kardiyovasküler olayların gelişimi için risk oluşturduğunu göstermektedir. Diyastolik basıncın da 60 mmHg den düşük olması PAH hastalarında risk artışını beraberinde getirmektedir. Bu nedenle, yan etkilerin daha sık görüldüğü kombine tedaviler dikkatle kullanılmalıdır (121).

2.6.1.4 Diyabetes Mellitus (DM) Tedavisi

Periferik arter hastalığı (PAH) olan hastalarda diyabet veya pre-diyabet taraması önerilmektedir. 2024 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklar Kılavuzları, tanı kriterlerini detaylı olarak sunmakta ve diyabetin aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASCVD) hastalarında teşhis edilmesinin önemini vurgulamaktadır. Hem Tip 1 (T1DM) hem de Tip 2 (T2DM) diyabetes mellitus, hastalık süresine ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin durumuna bağlı olarak PAH, karotis stenozu ve çoklu damar hastalığı riskini önemli ölçüde artırır. Kladikasyo intermittant (Kİ) olan hastaların %30'unda ve kritik alt ekstremitte iskemisi (CLTI) olan hastaların %50–70'inde diyabet mevcuttur. Diyabetin prevalansı Periferik arter hastalarında %20–30 arasında olup, periferik nöropati nedeniyle ağrı duyarlılığındaki azalma olmasından dolayı bu hastaların sadece yarısı semptomatiktir (122,123).

Diyabet, torasik aort anevrizması (TAA), abdominal aort anevrizması (AAA) veya aort diseksiyonu riskini azaltır. Ancak, T2DM ve PAH olan hastalar inme, miyokardiyal infarktüs (MI) ve kardiyovasküler ölüm için çok yüksek risk grubundadır (122).

Hamile olmayan PAH hastaları için, önemli hipoglisemiyi önlemek amacıyla HbA1c seviyesinin <53 mmol/mol (%7) hedeflenmesi uygundur. Sınırlı yaşam beklentisi olan veya tedavi risklerinin faydaları aştığı durumlarda daha yüksek bir eşik (<69 mmol/mol [%8.5]) dikkate alınmalıdır (122). Periferik arter hastalarında tercihen kardiyovasküler yararları kanıtlanmış ajanlar olan sodyum-glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri (SGLT2i) ve glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1RA) ile tedavi edilmelidir; metformin ve diğer glukoz düşürücü ajanlar gerektiğinde eklenmelidir (124).

Empagliflozin Kardiyovasküler Sonuç Olay Çalışmasında (EMPA-REG OUTCOME), hastaların %20.8'inde PAH mevcuttur. Empagliflozin, kardiyovasküler ölümü ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmış ve ekstremitte amputasyonlarında anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir (125).

Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) çalışmasında, canagliflozin kullanımı amputasyon riskini artırmış ancak bu risk, Canagliflozin ve Kronik Böbrek Hastalığı (CKD) Olan Diyabetli Hastalarda Klinik Değerlendirme

(CREDESCENCE) çalışmasında doğrulanmamıştır. Yine de, diğer SGLT2'lerin PAH hastalarında kullanımı mantıklı görünmektedir (126).

GLP-1RA ve SGLT2'lerin öncesinde, farklı çalışmalar (Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması [UKPDS] ve Hiperinsülinemi: Metabolik Etkilerinin Sonuçları [HOME] çalışmaları), metforminin PAH'lı hastalarda majör kardiyak advers olay ve majör istenmeyen bacak olay riskini azalttığını göstermiştir(127,128).

2.6.2 PAH Tedavisinde Antitrombositer ve Antikoagülan İlaçlar

Antitrombotik tedavi, semptomatik periferik arter hastalığı (PAH) olan ve yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hastalar için kritik öneme sahiptir. Koroner arter hastalığına (KAH) yönelik daha fazla klinik çalışma olmasına rağmen, PAH için mevcut olan daha az sayıda çalışmaya rağmen güncel kanıtlar pratik yaklaşımları yönlendirmelidir.

Semptomatik PAH olan hastalar için uzun dönem antitrombotik tedavi genellikle tek bir antiplatelet ajan ile yapılır. Ancak, eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar için spesifik bir sürekli oral antikoagülasyon (OAC) endikasyonu varsa (örneğin atriyal fibrilasyon, protez kapak veya sol ventriküler trombüs formasyonu vs), bu tedavi yöntemi uygulanabilir.

Bazı durumlarda, tek bir antiplatelet ajanı ile başka bir antiplatelet ajan veya düşük dozda antikoagülan kombinasyonu düşünülebilir. Tedavi seçimi, hastanın iskemi ve kanama riskleri ile birlikte, uygulanacak tedavi yöntemlerine (örneğin, endovasküler tedavi) bağlı olarak belirlenmelidir (129).

Asemptomatik periferik arter hastalığı (PAH) hastalarında, antitrombositer ajanların etkisini değerlendiren çalışmalarda, ayak bileği-brakial indeks (ABI) ≤ 0.95 olan hastalarda majör kardiyovasküler olaylar (MACE) veya revaskülarizasyon üzerinde bir etki gözlemlenmemiştir (130). ABI ≤ 0.99 ve diabetes mellitus (DM) olan hastalarla yapılan bir başka çalışmada da benzer şekilde MACE veya amputasyon açısından herhangi bir fark bulunmamıştır (131). Ancak bu çalışmalardaki veriler alt grupları analiz etmek ve aspirinin; yüksek kardiyovasküler olay riski olan kişilerde faydası olmadığını iddia etmek için yeterli değildir. Nitekim Diyabet hastalarında bilinen arteriyel hastalık olmaksızın aspirin kullanımı üzerine yapılan bir randomize çalışmada, MACE (Majör istenmeyen kardiyovasküler olay), aspirin grubunda plasebo grubuna göre anlamlı derecede düşük bir oranda

görülmüştür; ancak aspirin grubunda daha fazla büyük kanama olayı yaşanmıştır (132). Antitrombotik tedavinin (kardiyovasküler risk faktörleri dahil) etkisi randomize çalışmalarla yeterince değerlendirilmemiştir. Bu nedenle Semptomatik olmayan periferik arter hastalığı olan hastalarda antitrombotik tedavi rutin ve sistematik olarak herkese uygulanmamalıdır tedavi hasta bazlı kişiselleştirilmelidir .

Semptomatik PAH hastalarında ise durum farklıdır çok sayıda çalışmadan elde edilen kanıtlar; semptomatik PAH hastalarında antiagregan tedavinin kardiyovasküler istenmeyen olay görülme oranını azalttığı ve prognozu iyileştirdiğini göstermiştir (133). CAPRIE çalışmasında klopidoğrel verilmesi aspirine kıyasla daha iyi sonuçlar ile ilişkili bulunmuştur (134) . Examining Use of ticagrelor In Peripheral Artery Disease (EUCLID) çalışmasında ise tekli antitrombotik tedavi (SAPT) olarak ticagrelor, klopidoğrel ile kıyaslandığında MACE veya büyük kanama açısından ticagrelor klopidoğrelle üstünlük sağlayamamıştır (135).

PAH hastalarında aspirin tedavisi ve düşük doz rivaroksaban (2.5 mg günde 2 doz-vasküler doz) kombine edilerek verilmesi ile tek başına aspirinle tedavinin karşılaştırıldığı çalışma sonucunda ikili tedavi ile daha az MACE, istenmeyen bacak olayları ve daha az akut bacak iskemisi görülmüş olmuştur. Ancak daha fazla majör kanama olayı yaşanmıştır. Aspirin,rivaroksaban kombinasyon tedavisinden yüksek riskli ekstremite hastalığı (amputasyon veya revaskülarizasyon öyküsü olması, kritik bacak iskemisi varlığı) olan veya ciddi komorbiditeleri (çoklu damar hastalığı, diyabet, kalp yetersizliği gibi) olan gruptaki hastalar en fazla faydayı görmüştür (136,137).

Endovasküler girişim sonrası 1-3 ay ikili antiagregan verilmesi nadir randomize çalışmalara dayanılarak önerilebilir. İkili antiagregan tedavi kardiyovasküler mortalite veya olay azalması ile ilişkili bulunmamış ancak kanama riskini arttırmadan damar açık kalma süresini (patensitesi) arttırdığı görülmüştür (138,139,140).

Alt ekstremite Bypass grefti uygulanmış hastalarda ikili antitrombotik tedavinin (klopidoğrel, aspirin kombinasyonu) tekli antiagregandan (aspirin) üstün olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Yüksek tıkanma riski olup kanama riski düşük hastalarda vitamin K antagonistleri (VKA) verilmesi düşünülebilir. Protez

konduitlerde ikili antiagregan tedavi majör kanama riskini arttırmadan mortalite, ampütasyon, revaskülarizasyon, oklüzyon açısından fayda sağlayabilir (141).

Vitamin K antagonistleri (VKAs) ile hedef INR 3-4.5 olacak şekilde verilen tedavi, venöz konduitlerde faydalı olabilir, ancak bu tedaviyle majör kanama riskinde 1.9 kat ve ölümcül kanama riskinde 1.3 kat artış yaşanabilir (142). Bir çalışma, vitamin K antagonistlerinin, yetersiz akış nedeniyle tromboz riski altında olan protez greftlerinin uzun süreli açık kalmasıyla ilişkili olabileceğini öne sürmüştür (143).

Ayrıca, atriyal fibrilasyon (AF) veya mekanik kapak replasmanı gibi başka bir antikoagülasyon endikasyonu olan ve periferik arter hastalığı (PAH) bulunan hastalarda antikoagülasyon tedavisi gereklidir. Bu hastalarda Endovasküler girişim sonrası antikoagülana ek olarak tekli antiplatelet tedavisi (SAPT) genellikle kısa süreli olmalıdır (144).

2.6.3 PAH Hastalarında Kladikasyo İntermittant (Kİ) ve Yürüyüş Bozukluğu Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Semptomatik periferik arter hastalığında yürüyüş bozukluğunu düzeltmek, semptomsuz yürüme mesafesini arttırmak ve kladikasyo şikayetini hafifletmek hedeflenir. Bunun için birçok ilaç denenmiştir. Verapamil, statinler, prostaglandin I₂ ve E₁, antiplatelet ajanlar ve prostanoidler gibi ilaçlar kullanılabilir (145,146,147,148). Silostazol, naftidrofuril, pentoksifilin, buflomedil, karnitin ve propiyonil-L-karnitin gibi ilaçların, kladikasyo intermittan (Kİ) şikayeti olan hastalarda yürüyüş mesafesini artırabileceği iddia edilmektedir, fakat bunların kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkileri sınırlıdır. Bu ilaçların genel yararı genellikle hafif ile orta derecede olup, önemli derecede değişkenlik göstermektedir (149). Bu ilaçlardan en önemlisi ve en çok araştırılanı silostazoldür. Bir fosfodiesteraz tip-3 inhibitörü olan silostazolün maksimum yürüyüş mesafesini plasebo ve pentoksifilinden daha fazla arttırdığı tespit edilmiştir. Silostazol bir çalışmada günde iki kez 100 mg dozunda kullanıldığında maksimum yürüyüş mesafesini %76 arttırmış ve ortalama %25 lik iyileşme bildirilmiştir. Başka bir analizdeyse silostazolün antitrombositler etkisi olduğu bu yüzden diğer antiagregan ve antikoagülan ilaçlarla birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır. Çünkü kanama komplikasyonlarını arttırabilir (150,151). Ayrıca silostazol, serum trigliseridlerini

azaltarak plazma lipid konsantrasyonları üzerinde olumlu bir etki sağlar. Ancak, farmakolojik özellikleri (taşikardi oluşturmaması, kalbin iş yükünü arttırması vs) nedeniyle kalp yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. Silostazol'un en sık görülen yan etkileri arasında baş ağrısı, ishal, baş dönmesi ve taşikardi ile aritmi bulunmaktadır.

Naftidrofuril oksalat, trombosit agregasyonunu azaltan 5 hidroksitriptamin tip 2 antagonisti bir ilaçtır, kladikasyo intermittant için test edilmiş olup, ortalama %74'lük bir maksimum yürüyüş mesafesi artışı ve yaşam kalitesinde iyileşme göstermiştir. Sistematik bir incelemede, ortalama maksimum yürüyüş mesafesi iyileşmesi plasebo ile karşılaştırıldığında %60 olarak bulunmuştur (152).

Prostanoidler, pentoksifilin, L-arginin, buflomedil veya Ginkgo biloba gibi diğer ilaçlarla ilgili tutarsız sonuçlar olduğundan, bunların kladikasyo intermittant hastaları için önerilmesine dair kanıt yoktur.

2.6.4 PAH Hastalarında Revaskülarizasyon Tedavisi

Eskiden periferi arter hastalarında revaskülarizasyon için cerrahi ilk ve tek seçeneken; son on yılda hızla ilerleyen perkütan endovasküler girişim teknolojisi, malzeme kalitesi, geliştirilen yeni teknikler ve artan operatör deneyimi ile damar cerrahisine kıyasla daha düşük morbidite ve mortalite oranları olan endovasküler girişimler ilk sırayı almıştır. Cerrahi seçenek peruktan girişimin başarısız olduğu veya girişimde komplikasyon gelişen özel hasta gruplarında yine özel yerini korumaktadır. Lezyonun anatomik yerleşimi, kalsifikasyon gibi özellikleri ve yaygınlığı seçilecek revaskülarizasyon tekniğini belirler. En uygun revaskülarizasyon stratejisi seçimi için özelleşmiş merkezlerde kalp damar cerrahi, radyoloji ve girişimsel kardiyoloji konseyi ve işbirliği ile mümkün olabilir.

2.6.4.1 Aorto-İliak Lezyonların Revaskülarizasyonu

Aorto-iliak lezyonlar, lezyon morfolojisi ve hasta riskine göre endovasküler veya cerrahi yöntemlerle tedavi edilebilir. Eksternal iliak arterlerde stentli veya stentsiz farketmeksizin balon anjiyoplasti ile, ya da iliaka kominis arterlerde primer olarak stentleme yapılarak düşük komplikasyon riski ile uzun dönem damar açıklığı sağlanabilir.

Bir meta-analizin sonucuna göre , aorto-iliak lezyonlar (TASC II C-D) için açık cerrahi ve endovasküler yaklaşım karşılaştırıldığında, kısa dönem morbidite ve

mortalitenin endovasküler yaklaşım lehine olduğu, ancak erken ve orta dönem birincil damar açıklığının açık cerrahiye desteklediğini bulmuştur; bununla birlikte, sekonder damar açıklık süresi tüm gruplarda karşılaştırılabilir, yakın seviyededir (153).

Başka bir meta-analiz sonucuna göre İliyak arterleri tutan kısa darlık ya da tıkanıklık durumunda(< 5cm) endovasküler tedavi, düşük bir komplikasyon riski ile birlikte uzun süreli iyi bir açıklık (5 yılda>% 90 açık kalma oranı) sağlar (154)

2.6.4.2 Femoro-Popliteal Lezyonların Revaskülarizasyonu

Femoralis profunda arterinin dolaşımı yeterli ise kladikasyo intermittent için egzersiz tedavisi yüksek olasılıkla yeterli olup invaziv revaskülarizasyon prosedürleri genellikle gereksizdir. Femoro-popliteal lezyonlarda revaskülarizasyon gerektiğinde lezyonlar kompleks bile olsa özellikle cerrahi riski yüksek hastalarda endovasküler girişim ilk tercih olmalıdır. Endovasküler tedavi, femoro-popliteal bölgede özellikle de yüksek hareketliliğe sahip bir arterde stent yerleştirilmesi sonrasında uzun dönem patensiyon (damar açıklığı ve işlevsel olma durumu) ve dayanıklılığı sürdürme zorluğu ile karşı karşıyadır. İlaç salınımlı balonlar kompleks lezyonlarda ve hasta gruplarında uzun dönem patensiyonu iyileştirmiştir (155).

Endovasküler tedavi, 25 cm'den kısa darlık veya tıkanıklıklarda ilk tercih olarak kullanılır. Ancak, tıkanıklık veya daralma 25 cm'den uzun olduğunda endovasküler rekanalizasyon hala mümkün olsa da, büyük safen venin kullanıldığı cerrahi bypass yöntemleri genellikle daha uzun süreli açıklık sağlar. Endovasküler tedavi ile açık cerrahi karşılaştıran doğrudan bire bir çalışmalar henüz mevcut değildir. Femoro-popliteal lezyonlarda açık cerrahi yaklaşım, otolog bir damar (örneğin, büyük safen ven [GSV]) mevcut olduğunda ve hastanın cerrahi riski düşükse, ayrıca kompleks lezyonlar için multidisipliner bir ekip kons sonra düşünülmelidir. Diz üstü femoro-popliteal bypass uygulamalarında, büyük safen ven kullanıldığında 5 yıllık açıklık oranı %80 iken, protez damarlarla bu oran %67'dir (156).

2.6.4.3 Diz Altı Arterlerin Revaskülarizasyonu

Şiddetli kladikasyo intermittan (Kİ) yaşayan ve endovasküler femoro-popliteal tedavi uygulanan hastalarda, eğer önemli ölçüde bozulmuş bir kan akışı söz konusuysa, diz altı arterler aynı müdahale sırasında tedavi edilebilir (157).

2.7. Atria Skoru

ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) skoru, atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında inme riskini değerlendirmek için geliştirilmiş bir risk skor sistemidir. ATRIA skoru, özellikle antikoagülan tedavi gereksinimlerini belirlemek için kullanılır. İnme riski tayininde yaygın olarak kullanılan CHADS₂ ve CHA₂DS₂-VASc risk şemalarından üstün bulunmuştur (158). ATRIA skoru geliştirildikten sonra çok sayıda çalışmada farklı klinik durumlarda kullanılabilirliği test edilmiştir ve sonuçları makalelerde analiz edilmiştir. bunlardan bazıları şöyledir;

- ST-Segment Yükselmeli Miyokard Enfarktüsü Olan Hastalarda Koroner Trombüs Yüğü ile Atriyal Fibrilasyon (ATRIA) Skorunda Antikoagülan ve Risk Faktörleri Arasındaki İlişki (159)
- Primer Perkütan Koroner Girişim Uygulanan STEMI Hastalarında No-Reflow Riskini Değerlendirmede ATRIA ve Modifiye-ATRIA Skorları(160)
- ST-segment yükselmeli miyokard enfarktüsü için perkütan koroner girişimden sonra kontrast kaynaklı nefropati için ATRIA risk skorunun öngörü değeri (161)
- COVID-19'lu Hastanede Yatan Hastalarda Mortaliteyi Tahmin Etmede Modifiye ATRIA Risk Skorunun Değerlendirilmesi (162)

Bunlar dışında da birçok çalışma mevcuttur ve yenileri yapılmaya devam etmektedir.

2.7.1. Atria Skoru değişkenleri

ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) skoru değişkenleri arasında; 85 yaş üstü, 75-84 yaş aralığı ve 65-74 yaş aralığı olmak üzere risk puanı alan 3 farklı yaş kategorisi yer almaktadır. 65 yaş altındakiler skorlamada puan almamaktadır. Diyabet. Hipertansiyon, Kadın cinsiyet, Konjestif Kalp yetersizliği, İnme Öyküsü, Proteinüri ve Renal yetersizlik yer alır. Modifiye ATRIA

skorunda ek olarak hiperlipidemi, sigara kullanımı ve vasküler hastalık olması bulunur.

Risk Faktörü	İnme Öyküsü olmayan	İnme Öyküsü olan
Yaş >85	6 puan	9 puan
75-85 yaş	5 puan	7 puan
65-74 yaş	3 puan	7 puan
<65 yaş	0 puan	0 puan
Kadın Cinsiyet	1 puan	1 puan
Diabetes Mellitus	1 puan	1 puan
Kalp Yetersizliği	1 puan	1 puan
Hipertansiyon	1 puan	1 puan
Proteinüri	1 puan	1 puan
eGFR<45	1 puan	1 puan

Tablo-5. ATRIA Skorlama Sistemi

2.7.2. Yaş ve Periferik Arter Hastalığı İlişkisi

Yaş, inme riskini artıran önemli bir faktördür. ATRIA skoru, yaşa dayalı risk artışını değerlendirir. Ayrıca Periferik arter hastalığı genellikle yaşın ilerlemesiyle ortaya çıkan bir hastalık olup İleri yaş periferik arter hastalığı için en önemli risk faktörlerindendir. Beklenen yaşam süresi arttığından son yıllarda periferik arter hastalığı yaygınlığı önceki yıllara göre artmıştır. Yaşla periferik arter hastalığı artışını gösteren epidemiyolojik verilere daha önce ayrıntılı olarak değinilmiştir.

2.7.3. Cinsiyet ve Periferik Arter Hastalığı İlişkisi

Cinsiyet, periferik arter hastalığı (PAH) ile ilişkili birçok faktörü etkileyebilir. Literatür ve epidemiyolojik çalışmalar, cinsiyetin PAH gelişiminde ve seyrinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Erkeklerde PAH genellikle daha erken yaşlarda ve daha şiddetli bir şekilde görülür. Erkeklerde ateroskleroz risk faktörleri genellikle daha belirgindir ve bu durum PAH'ın daha sık ve daha şiddetli seyrine yol açabilir. Kadınlarda PAH'ın genellikle daha ileri yaşlarda başladığı ve menopoza sonrası riskin arttığı görülür. Östrojen hormonunun damar sağlığı üzerindeki etkileri ve menopoza sonrası östrojen seviyelerinin düşmesi, kadınlarda PAH riskini etkileyebilir. Cinsiyet, PAH'ın gelişiminde, seyrinde ve tedaviye yanıtında önemli rol

oyunar. Erkeklerde genellikle daha erken yaşlarda ve daha şiddetli PAH görülürken, kadınlarda menopoz sonrası riskin arttığı ve hormonal değişikliklerin hastalığı etkileyebileceği görülmüştür. Risk faktörleri, tedavi yanıtı ve prognoz, cinsiyet farklılıkları ile birlikte değerlendirilmelidir.

2.7.4. Diyabet ve Periferik Arter Hastalığı İlişkisi

Diyabet ile periferik arter hastalığı arasındaki güçlü bağlantı pek çok araştırma tarafından açıkça gösterilmiştir. Diyabeti olan bireylerde periferik arter hastalığı riski 2 ila 4 kat daha fazla olmaktadır (38). Ayrıca, alt ekstremitte periferik arter hastalığına sahip diyabetli hastalarda amputasyon riski yaklaşık 5 kat artmaktadır (41). Diyabetik hastalarda, yürürken bacak ağrısı (kladikasyo intermittant) varlığında amputasyon riskinin %25 civarında olduğu belirtilmektedir (47).

Diyabetin periferik arter hastalarında amputasyon ve mortaliteyi gösteren cinsiyetler arası fark olmadan bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (48).

2.7.5. Hipertansiyon ve Periferik Arter Hastalığı İlişkisi

Hipertansiyon (yüksek kan basıncı) ve periferik arter hastalığı (PAH), kalp-damar sağlığı üzerinde önemli etkileri olan iki hastalıktır. Hipertansiyon, arterlerin zamanla hasar görmesine ve daralmasına yol açarak PAH gelişimini artırabilir. Hipertansiyon, damar duvarlarındaki endotelial hücrelere zarar vererek endotelial disfonksiyona neden olur ve bu durum damarların işlevini bozar, kan akışını kısıtlar ve periferik arter hastalığı (PAH) riskini artırır. Aynı zamanda, yüksek tansiyon arter duvarında mikroskobik yırtıklara ve aterom plaklarının oluşumuna yol açar; bu plaklar periferik arterlerin daralmasına ve PAH'ın gelişimine katkıda bulunur. Ayrıca, hipertansiyon damarların sertleşmesine ve elastikiyetinin azalmasına neden olarak bacaklarda ağrı ve kramp gibi PAH semptomlarını daha da kötüleştirir. Framingham çalışmasında hipertansiyonun erkeklerde periferik arter hastalığı (PAH) riskini 2.5 kat, kadınlarda ise 3.9 kat artırdığı saptanmıştır (52). Ayrıca, aynı çalışmada kan basıncı 160/95 mmHg üzerinde olan bireylerde kladikasyon intermittantının görülme riskinin 4 kat arttığı rapor edilmiştir (53). Başka bir araştırma, hipertansiyonun PAH sıklığını 1.5-2.2 kat artırdığını ortaya koymuştur (38). İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS) ise, sistolik kan basıncındaki

her 10 mmHg'lık artışın periferik arter hastalığı riskini %25 oranında artırdığını göstermiştir.

2.7.6. Kalp yetersizliği ve Periferik Arter Hastalığı İlişkisi

Kalp yetersizliği ve PAH genellikle benzer risk faktörlerine sahiptir, bunlar arasında yüksek tansiyon, şeker hastalığı, obezite ve sigara içme gibi faktörler bulunmaktadır. Bu ortak risk faktörleri, her iki hastalığın gelişimini ve ilerlemesini etkileyebilir. Kalp yetersizliğinin en sık sebebi iskemik koroner arter hastalığıdır bunun da altında yatan en önemli mekanizma periferik arter hastalığında olduğu gibi aterosklerozdur. Toplumda beklenen kalp yetmezliği sıklığı ortalama %4.1 iken periferik arter hastalarında bu oran ortalama %7.9 bulunmuştur buna göre PAH hastalarında kalp yetersizliği rölatif gelişme riski 1.9 kat artmıştır (163).

2.7.7. Proteinüri ve Periferik Arter Hastalığı İlişkisi

Proteinüri, böbreklerin hasar gördüğünün bir göstergesidir ve genellikle hipertansiyon, diyabet gibi sistemik hastalıklarla ilişkilidir. Böbrek hastalıkları, genel kardiovasküler sağlığı etkileyebilir ve damar sertleşmesi (ateroskleroz) gibi sorunlara yol açabilir. Bu, periferik arterlerin daralmasına ve PAH'a yol açabilir. Ayrıca Proteinüri, endotelial disfonksiyona ve sistemik iltihaplanmaya katkıda bulunabilir. Endotelial disfonksiyon, damarların iç yüzeyinde bozulmalara yol açar, bu da arterlerin daralmasına ve PAH gelişimine zemin hazırlar. Ayrıca, proteinüri ile ilişkilendirilen iltihaplanma, damar duvarlarında plak oluşumunu teşvik edebilir (164).

2.7.8. GFR ve Periferik Arter Hastalığı İlişkisi

Yapılan çeşitli araştırmalar, kronik böbrek yetersizliğinin periferik arter hastalığı (PAH) için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Evre 3 böbrek yetersizliği bulunan hastaların %25'inde, diyaliz tedavisi görenlerin ise %35'inde PAH tespit edilmiştir. Ayrıca, 70 yaş ve üstü olan ve diyaliz aşamasındaki renal yetersizliği bulunan bireylerde PAH oranı %48'e çıkmaktadır (56).

2.7.9. Hiperlipidemi ve Periferik Arter Hastalığı İlişkisi

Dislipidemi, aterosklerozun en önemli başlatıcı ve ilerletici faktörlerinden biridir. Dislipidemi, endotelial disfonksiyona yol açarak arter duvarında subintimal

birikimlere neden olur ve bu birikimler plak oluşumu ve ilerlemesine yol açar. Periferik arter hastalığı (PAH) olan bireylerin kan lipid profili incelendiğinde, metabolik sendromu olan hastalarla benzer şekilde düşük HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) ve yüksek trigliserid seviyeleri gözlemlenmektedir. Yüksek total kolesterol, PAH sıklığını artırırken, yüksek HDL seviyeleri ise PAH riskini azaltmaktadır (41).

2.7.10. Sigara ve Periferik Arter Hastalığı İlişkisi

Daha önceki bölümlerde belirttiğimiz gibi sigara kullanımı, periferik arter hastalığı (PAH) ve aterosklerozun en önemli değiştirilebilir ve yönetilebilir risk faktörlerinden biridir. Sigara tüketiminin yoğunluğu ile PAH arasındaki ilişki belirgindir; 20 yıldan fazla süren sigara içiminin geri dönüşümsüz arteriyel sertliğe yol açabileceği bildirilmiştir (36). Sigara içenlerde, içmeyenlere göre kladikasyon intermittantının görülme sıklığının 4 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (37). Ayrıca, sigara tüketimi PAH sıklığını 2-4 kat artırmaktadır (38). Sigara içenlerde, içtikleri miktarla orantılı olarak PAH görülme sıklığı, hastalığın ciddiyeti, greft tıkanıklığı, amputasyon ve mortalite oranlarında artış gözlemlenmektedir (39). Sigara, koroner arter hastalığına kıyasla PAH için daha büyük bir risk faktörü oluşturmakta ve sigaranın bırakılması, PAH riskini koroner arter hastalığından daha fazla azaltmaktadır (40).

2.7.11. Vasküler hastalık ve Periferik Arter Hastalığı İlişkisi

PAH ve koroner arter hastalığı (KAH) sıklıkla birlikte görülür. Her iki hastalık da aterosklerozun bir sonucudur; bu durum, arter duvarlarında plak birikimi ile karakterizedir. PAH'lı bireylerde KAH riski artar, çünkü ortak risk faktörleri (hipertansiyon, dislipidemi, diabetes mellitus) her iki hastalığı da teşvik edebilir. Periferik arter hastalığı (PAH) ve serebrovasküler hastalıklar arasındaki ilişki de, genellikle ortak patofizyolojik süreçler ve risk faktörleriyle açıklanabilir.

2.8. Atria Skoru ve Perifer Arter Hastalığı

ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) skoru nonvalvüler atriyal fibrilasyon hastalarında inme riskini öngördürücü olmasıyla bilinmektedir (158). Daha sonra ATRIA skoru birçok hastalıkta test edilmiştir. Bu

skorlamadaki değişkenlerin kardiyovasküler ve inflamatuvar birçok hastalık için kötü prognostik faktör olması nedeniyle beklendiği gibi çalışmalarda kötü sonlanımlarla ilişkili bulunmuştur (159-162).

ATRIA risk skorunun periferik arter hastalığı ilişkisi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Periferik arter hastalığı risk faktörleri ve eşlik eden komorbiditelerin çoğunu değişkenlerinde barındıran ATRIA risk skorlamasının; periferik arter hastalığına sahip bireylerin prognoz ve kötü sonlanım noktaları ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz

Biz bu çalışmamızda ATRIA risk skorlamasının; periferik arter hastalığına sahip bireylerin prognoz ve kötü sonlanım noktaları öngörmede kullanılabilirliğini test etmeyi amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Dizaynı ve Hasta Seçimi

Tek merkezli, retrospektif dizaynlı bir çalışma planlandı. Çalışmamız Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca 12.06.2024 tarihli ve 237 sayılı dosya numarasıyla onaylandı. Çalışmamızda Ocak 2013-Ocak 2019 üniversite hastanemize başvurmuş ve periferik arter hastalığı nedeniyle periferik görüntülemesi yapılmış hastalar taranmıştır. Bu hastaların kayıtları ve takip verileri detaylı bir şekilde incelenmiştir.

Çalışmaya periferik arter görüntülemesi kodu ile işlem yapılmış tüm hastaların seçilimsiz olarak dahil edilmesi planlandı. İşlem öncesi laboratuvar verileri değerlendirme için yeterli olmayanlar, işlem öncesi klinik ve demografik verilerine sistem üzerinden veya telefonla arama yoluyla ulaşılamayanlar, işlem sırasında periferik görüntüleme dışı görüntüleme yapılanlar hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların 5 yıllık takipte herhangi bir sebepli ölüm veya takip sırasında uzuv kaybettirici operasyon açısından verileri hem telefonla aranarak hem de sistem üzerinden sorgulandı. Primer sonlanım noktası olarak belirlediğimiz bu veriler açısından güvenilir verisi olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Tanı ve Lezyon Şiddeti Değerlendirmesi

Femoro-popliteal veya aortoiliak arterlerde %50 veya daha fazla darlık bulunan hastalar, bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi ile belirlenmiştir ve çalışmaya dahil edilmiştir. Periferik arter hastalığı (PAD) lezyonlarının şiddeti, lezyonları TASC-A, TASC-B, TASC-C ve TASC-D gruplarına ayıran TASC-II (TransAtlantic Inter-Society Consensus) sınıflamasına göre kategorize edilmiştir.

Konvansiyonel periferik anjiyografi bağımsız olarak, birbirlerinin değerlendirmelerinden habersiz iki girişimsel kardiyolog tarafından değerlendirilmiştir.

3.3. Veri Toplama

Tüm hastalar için yaş, cinsiyet gibi demografik veriler toplanmıştır. Ayrıca, diyabet mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), sigara içme durumu, koroner arter hastalığı (KAH), kronik böbrek hastalığı (KBH), serebrovasküler hastalık (SVH), Kalp yetersizliği varlığı sorgulandı. Fiziksel durumlar ve belirtiler ile

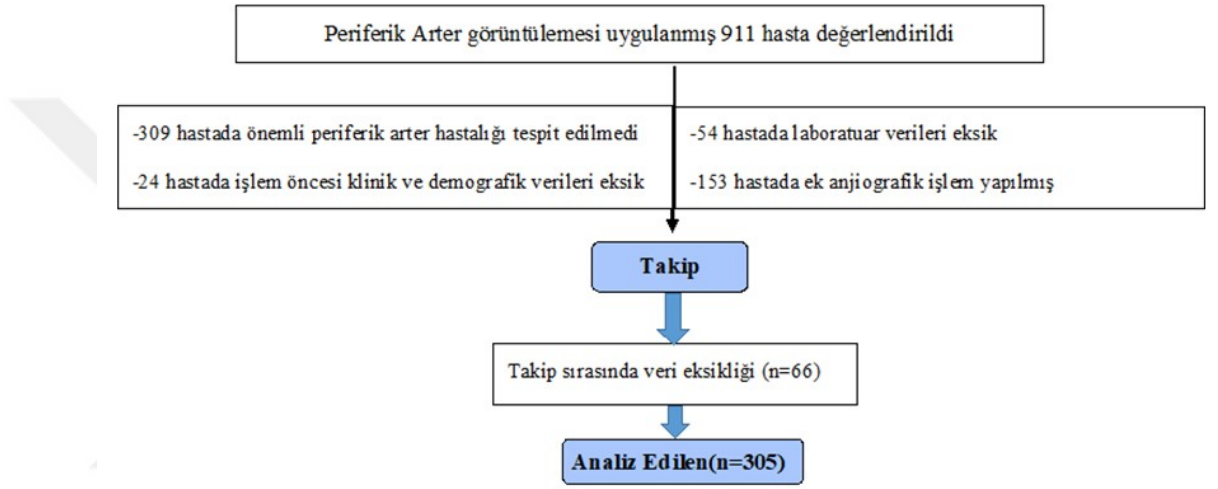
ilgili (Fontaine ve Rutherford evrelerine göre sınıflandırılmış) ek bilgilere göre belirlenmiş kayıtlar istatistik verisi olarak toplanmıştır. Tıbbi kayıtlar ve rutin laboratuvar test sonuçları hastane kayıtlarından elde edilmiştir.

3.4 İstatistiksel Analiz

Veri analizimizi SPSS for Windows sürüm 26.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak gerçekleştirdik. Öncelikle sürekli değişkenlerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile test ettik. Veri dağılımının normalliği histogramlar ve analitik testler kullanılarak değerlendirdik. Sürekli değişkenlerin karşılaştırmaları Student t-testi veya Mann-Whitney U testi ile yaptık. Sürekli değişkenleri ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunduk, anormal dağılım gösteren değişkenleri IQR (interquartil aralık) olarak ifade ettik. Kategorik verileri ki-kare testi ile değerlendirip yüzdeler olarak rapor ettik. Periferik arter hastalığı olan hastalarda sonlanım noktalarının bağımsız öngörücülerini belirlemek için lojistik regresyon analizi yaptık. Bu öngörücülerin anlamlılığını belirlemek için hem tek değişkenli hem de çok değişkenli lojistik regresyon analizleri yaptık. ATRIA skorunun 5 yıllık tüm sebepli mortalite veya uzuv kaybettiren operasyon gereksinimini gösterme duyarlılığı ve özgüllüğü ROC(receiver operating characteristic) eğrisi analizi ile değerlendirilmiştir. Belirlenen değerlere göre gruplar arasındaki 5 yıllık tüm sebepli mortalite veya uzuv kaybettiren operasyon gereksinimi açısından sağkalım analizleri için Kaplan-Meier survive analizini kullandık. $<0,05$ 'lik bir p değerini anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

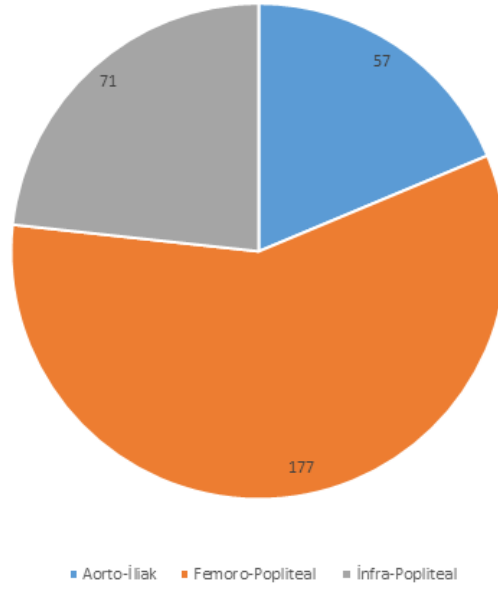
Çalışmamızda hastanemizde Ocak 2013-Ocak 2019 tarihleri arasında periferik arter görüntülemesi işlemi uygulanmış 911 adet hasta retrospektif olarak tarandı. Bu hastaların içinden 388 adet periferik arter hastalığı varlığı kabul edilen hasta detaylı olarak araştırıldı. Bu hastalardan katılma kriterlerini karşılayan 305 adet ciddi periferik arter hastası çalışmamıza dahil edildi. Bu seçim ile ilgili olarak Şekil-3’de detaylı veriler gösterilmektedir.



Şekil-3. Periferik Arter Hastalarının Çalışmaya Dahil Edilmesi ile ilgili Akım Şeması

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların periferik arter lezyonlarının bölgesel olarak dağılımı detaylı bir şekilde Şekil-4’te verilmiştir. Hastalarımızda en sık olarak femoro-popliteal (117 hasta %58) lezyon tespit edilmiştir. Sırasıyla 71 hastada (%23) aorto-iliak lezyon görülürken 57 hastada (%19) ise infrapopliteal lezyon varlığı tespit edilmiştir.

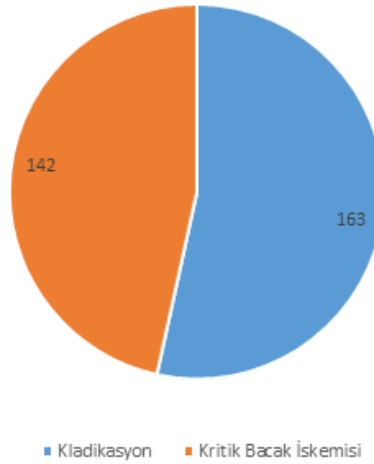
Lezyon Yeri



Şekil-4. Periferik Arter hastalığı olan hastaların lezyon yeri dağılımı grafiği

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların başvuru semptomları açısından dağılımı şekil-5'te verilmiştir. Hastalarımızdan 163'ü kladikasyo ile başvururken (%53), 142'si (%47) ise kritik bacak iskemisi semptomları ile başvurmuştur.

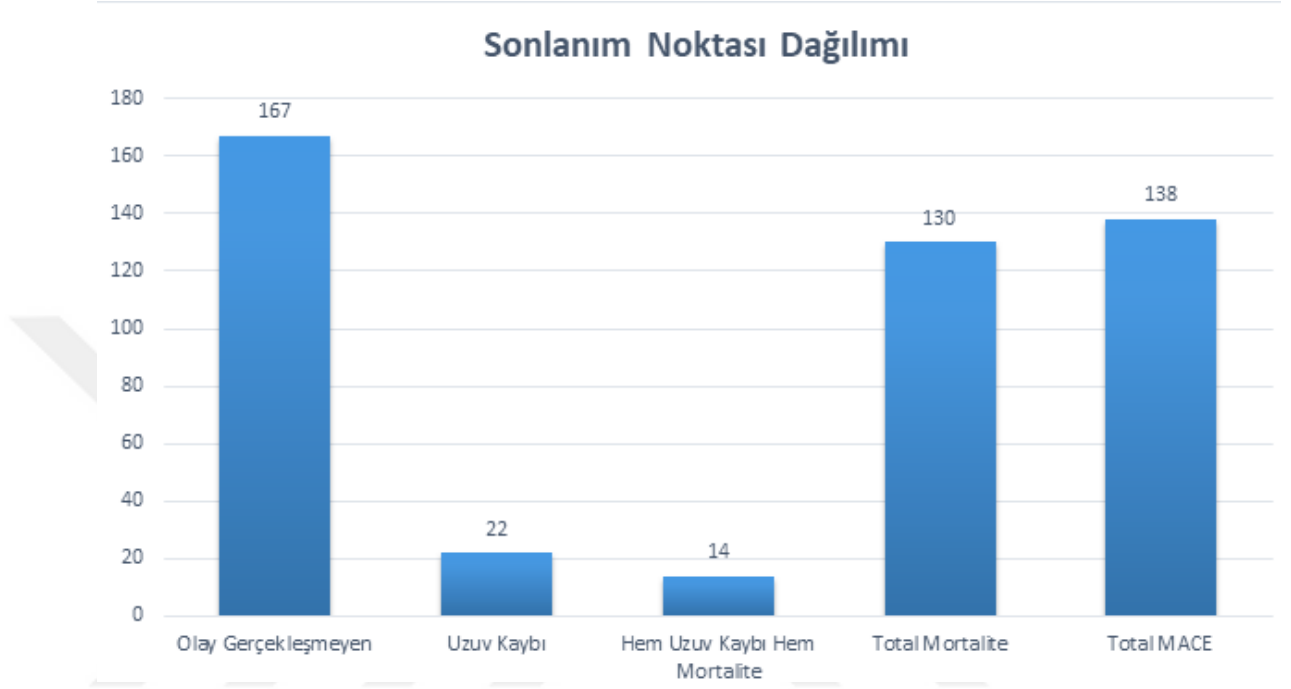
Semptom Dağılımı



Şekil-5. Periferik Arter Hastalığı olan hastaların başvuru semptom dağılımı

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların takipteki sonlanım noktası açısından değerlendirilmesinde olay dağılımı şekil-6'da verilmiştir. Hastalarımızdan 167'sinde 5 yıllık takipte uzuv kaybı veya herhangi bir sebepli mortalite

gerçekleşmemiştir. 22 hastada uzuv kaybı gerçekleşirken 130 hastada ise herhangi bir sebepli mortalite gerçekleşmiştir. Her iki sonlanım noktası beraber değerlendirildiğinde major istenmeyen kardiyovasküler olay (MACE) 138 hastada gözlenmiştir.



Şekil-6. Periferik Arter Hastalığı olan hastaların 5 yıllık takipte sonlanım noktaları dağılımı

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların takipteki sonlanım noktası açısından primer sonlanım noktası olarak belirlediğimiz 5 yıllık takipte tüm sebepli mortalite gelişimi açısından mortalite gerçekleşen ve gerçekleşmeyen grupların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması Tablo-6’da verilmiştir. 130 hastada mortalite gerçekleşmiştir. Mortalite grubunda yaş ortalamasının anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ($70,2 \pm 9,2$ ye karşı $60,2 \pm 11,9$, $p < 0.001$). Mortalite grubundaki kadın cinsiyet hasta oranının sağkalım grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi (%39 a karşı %20, $p < 0.001$). Mortalite grubunda anlamlı olarak daha fazla oranda DM, kronik böbrek hastalığı ve serebrovasküler olay gelişimi öyküsü olduğu gözlemlendi. Periferik arter hastalığı klinik değerlendirme ölçütleri olan TASC sınıflaması, Fontaine sınıflaması, Rutherford sınıflaması dağılımının iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermediği dikkati çekmektedir.

Hipotez araştırmamız olan atria skorunun mortalite grubunda median değerinin

sağkalım grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (4,74 e karşı 2,23 median değer, $p<0.001$).

Tablo-6. 5 yıllık ölüm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastalarının demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması

	Mortalite grubu (n=130)	Sağkalım grubu (n=175)	P değeri
Yaş (yıl)	70,2±9,2	60,2±11,9	<0.001
Cinsiyet, Kadın (%)	50(39)	35(20)	<0.001
Diyabetes Mellitus (%)	63(49)	61(35)	0.017
Hipertansiyon (%)	69(53)	83(47)	0.329
Kalp Yetersizliği (%)	31(24)	31(18)	0.188
Dislipidemi (%)	44(34)	47(27)	0.187
Sigara (%)	40(31)	53(30)	0.928
KAH (%)	66(51)	80(46)	0.382
KBH (%)	56(43)	23(13)	<0.001
Geçirilmiş SVO (%)	10(8)	4(2)	0.026
Total Atria Skoru(IQR)	4,74(4,96)	2,23(2,87)	<0.001
Lezyon Yeri			
Aorto-İliak	25(19)	32(18)	0.944
Femoro-Popliteal	74(57)	103(59)	
İnfra-Popliteal	31(24)	40(23)	
Semptomatoloji			
Kladikasyon	69(53)	94(54)	0.912
Kritik Bacak İskemisi	61(47)	81(46)	
TASC skorlaması			
A	23(18)	39(22)	0.633
B	55(42)	63(36)	
C	29(22)	43(25)	
D	23(18)	30(17)	
FONTAİNE sınıflaması			
I	28(21)	43(25)	0.904
II	42(32)	51(29)	
III	37(29)	51(29)	
IV	23(18)	30(17)	
Rutherford Sınıflaması			
I	20(15)	34(19)	0.879
II	11(9)	13(7)	
III	39(30)	47(27)	
IV	37(28)	51(29)	
V	21(16)	29(17)	
VI	2(2)	1(1)	
TASC-II (TransAtlantic Inter-Society Consensus), KBH: kronik böbrek yetersizliği, KAH: koroner arter hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay,			

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların 5 yıllık takipte tüm sebepli mortalite gelişimi açısından mortalite gerçekleşen ve gerçekleşmeyen grupların laboratuvar

verilerinin karşılaştırılması Tablo-7’de verilmiştir. Mortalite grubunda anemi verisi olarak kabul edilebilecek başvuru sırasında anlamlı daha düşük hemoglobin düzeyine ve daha düşük hematokrit düzeyine rastlanmıştır.

Tablo-7: 5 yıllık ölüm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastaların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Mortalite grubu (n=130)	Sağkalım grubu (n=175)	P değeri
WBC (x10³/μL)	8541±1380	8728±1622	0.277
HBG (gr/dl)	12,5±2,4	13,9±2,0	<0.001
Hematokrit (%)	39,0±6,6	41,4±5,1	0.001
MCV(%)	84,8±8,1	86,1±6,9	0.108
PLT (x10³/μL)	286±105	271±82	0.145
MPV (fl)	9,1±2,0	9,0±1,8	0.853
Lenfosit (null)	1970±777	2437±817	<0.001
Monosit(null)	758±334	689±239	0.045
Nötrofil(null)	7506±3659	6600±2724	0.014
Glukoz(mg/dl)	167±67	144±68	0.003
BUN (mg/dl)	58±35	38,5±15,5	<0.001
Kreatinin (mg/dl)	1,24±0,60	0,96±0,34	<0.001
Kan albümin düzeyi (g/dL)	3,3±0,6	3,8±1,2	0.017
Laktat Dehidrogenaz(u/l)	264±129	235±101	0.044
CRP(mg/dl) (IQR)	4,2(5,1)	2,5(3,2)	<0.001
Total Kolesterol(mg/dl)	171±47	184±40	0.012
Trigliserit(mg/dl)	136±73	166±84	0.001
LDL(mg/dl)	106±38	111±35	0.245
HDL(mg/dl)	43±7	44±7	0.356
GFR mL/dk	68,8±28,5	89,1±35,5	<0.001
HBG: Hemoglobin, WBC: Lökosit, BUN: Kan üre azotu, WBC: Beyaz Küre, RBC: Eritrosit Sayısı, HBG: Hemoglobin, PLT: Trombosit, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, LDL: Düşük Yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein,			

Mortalite grubunda daha düşük lenfosit sayısı, daha düşük kan albumin düzeyi ve daha düşük glomerüler filtrasyon düzeyi gözlemlendiği tespit edilmiştir.

Sonuçlar değerlendirildiği zaman mortalite grubunun ortalama değerleri olarak anlamlı olarak daha yüksek monosit sayısı, daha yüksek nötrofil sayısı, daha yüksek başvuru kan şekeri düzeyi, daha yüksek laktat dehidrogenaz enzim düzeyi, daha yüksek kan üre seviyesi ve kreatinin düzeyi olduğu göze çarpmaktadır.

Tablo-8. 5 yıllık takipte uzuv kaybına sebep olan periferik arter hastalığı olmasına göre hastaların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması

	Uzuv kaybı olan (n=22)	Uzuv kaybı olmayan (n=283)	P değeri
Yaş (yıl)	74.5±5.4	63.7±11.9	<0.001
Cinsiyet, Kadın (%)	9(41)	76(27)	0.157
Diyabetes Mellitus (%)	10(46)	114(40)	0.634
Hipertansiyon (%)	9(41)	143(51)	0.385
Kalp Yetersizliği (%)	5(23)	57(20)	0.772
Dislipidemi (%)	1(5)	90(32)	0.007
Sigara (%)	11(50)	82(29)	0.039
KAH (%)	13(59)	133(47)	0.274
KBH (%)	8(36)	71(25)	0.245
Geçirilmiş SVO (%)	2(10)	12(4)	0.295
Total Atria Skoru(IQR)	5.55(5.95)	3.09(3.39)	<0.001
Lezyon Yeri			
Aorto-İliak	5(23)	52(18)	0.878
Femoro-Popliteal	12(54)	165(58)	
İnfra-Popliteal	5(23)	66(24)	
Semptomatoloji			
Kladikasyon	1(5)	162(57)	<0.001
Kritik Bacak İskemisi	21(95)	121(43)	
TASC skorlaması			
A	0(0)	62(22)	<0.001
B	5(23)	113(40)	
C	7(32)	65(23)	
D	10(45)	43(15)	
FONTAİNE sınıflaması			
I	0(0)	71(25)	<0.001
II	1(5)	92(33)	
III	13(59)	75(27)	
IV	8(36)	45(16)	
Rutherford Sınıflaması			
I	0(0)	54(19)	<0.001
II	0(0)	24(9)	
III	1(5)	85(30)	
IV	13(60)	75(27)	
V	7(32)	43(15)	
VI	1(5)	2(1)	
TASC-II (TransAtlantic Inter-Society Consensus), KBH: kronik böbrek yetersizliği, KAH: koroner arter hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay,			

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların takipteki sonlanım noktası açısından primer sonlanım noktası olarak belirlediğimiz bir diğer olay olan takipte uzuv kaybı gelişimi açısından uzuv kaybı gerçekleşen ve gerçekleşmeyen grupların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması Tablo-8’da verilmiştir. 22 hastada uzuv kaybı

gerçekleşmiştir. Uzun kaybı grubunda yaş ortalamasının anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi (74.5 ± 5.4 e karşı 63.7 ± 11.9 , $p < 0.001$). Uzun kaybı grubunda anlamlı olarak daha fazla oranda sigara bağımlılığı olduğu gözlemlendi. Periferik arter hastalığı klinik değerlendirme ölçütleri olan TASC sınıflaması, Fontaine sınıflaması, Rutherford sınıflaması dağılımının anlamlı olarak uzun kaybı grubunda daha kötü olduğu dikkati çekmektedir (p değerleri tümü için < 0.001).

Hipotez araştırmamız olan atriya skorunun uzun kaybı grubunda median değerinin anlamlı bir şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (5.55 e karşı 3.09 median değer, $p < 0.001$).

Tablo-9: 5 yıllık takipte uzun kaybına sebep olan periferik arter hastalığı olmasına göre hastaların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Uzun kaybı olan (n=22)	Uzun kaybı olmayan(n=283)	P değeri
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	9091 $\pm$ 1063	8614 $\pm$ 1550	0.157
HBG (gr/dl)	13.2 $\pm$ 2.1	13.3 $\pm$ 2.3	0.817
Hematokrit (%)	41.8 $\pm$ 6.0	40.3 $\pm$ 5.9	0.241
MCV(%)	84.9 $\pm$ 8.3	85.6 $\pm$ 7.4	0.676
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	283 $\pm$ 119	277 $\pm$ 91	0.751
MPV (fl)	9.5 $\pm$ 1.8	9.0 $\pm$ 1.9	0.285
Lenfosit (null)	1932 $\pm$ 709	2262 $\pm$ 837	0.048
Monosit(null)	709 $\pm$ 213	719 $\pm$ 290	0.875
Nötrofil(null)	8043 $\pm$ 2992	6904 $\pm$ 3187	0.106
Glukoz(mg/dl)	158 $\pm$ 68	153 $\pm$ 68	0.772
BUN (mg/dl)	54 $\pm$ 22	46 $\pm$ 26	0.167
Kreatinin (mg/dl)	1.27 $\pm$ 0.60	1.07 $\pm$ 0.47	0.069
Kan albümin düzeyi (g/dL)	3.38 $\pm$ 0.60	3.60 $\pm$ 1.4	0.601
Laktat Dehidrogenaz(u/l)	289 $\pm$ 135	244 $\pm$ 123	0.106
CRP(mg/dl) (IQR)	3.59(3.60)	3.2(3.46)	0.630
Total Kolesterol(mg/dl)	174 $\pm$ 55	179 $\pm$ 42	0.615
Trigliserit(mg/dl)	128 $\pm$ 66	154 $\pm$ 81	0.146
LDL(mg/dl)	113 $\pm$ 39	108 $\pm$ 36	0.542
HDL(mg/dl)	42 $\pm$ 9	43 $\pm$ 7	0.786
GFR mL/dk	66.5 $\pm$ 31.4	81.5 $\pm$ 33.1	0.040
HBG: Hemoglobin, WBC: Lökosit, BUN: Kan üre azotu, WBC: Beyaz Küre, RBC: Eritrosit Sayısı, HBG: Hemoglobin, PLT: Trombosit, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, LDL: Düşük Yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein,			

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların uzun kaybı gelişimi açısından uzun

kaybı gerçekleşen ve gerçekleşmeyen grupların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması Tablo-9’da verilmiştir. Uzun kayıp grubunda daha düşük glomerüler filtrasyon düzeyi gözlemlendiği tespit edilmiştir ($p=0.040$).

Tablo-10. 5 yıllık takipte ölüm veya uzun kayıp görülen MACE gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastalarının demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması

	MACE grubu (n=138)	Sağkalım grubu (n=167)	P değeri
Yaş (yıl)	70.4±9.1	59.5±11.7	<0.001
Cinsiyet, Kadın (%)	52(38)	33(20)	0.001
Diyabetes Mellitus (%)	66(48)	58(35)	0.020
Hipertansiyon (%)	72(52)	80(48)	0.458
Kalp Yetersizliği (%)	34(25)	28(17)	0.089
Dislipidemi (%)	44(32)	47(28)	0.477
Sigara (%)	46(33)	47(28)	0.327
KAH (%)	70(51)	76(46)	0.364
KBH (%)	59(43)	20(12)	<0.001
Geçirilmiş SVO (%)	11(8)	3(2)	0.010
Total Atria Skoru (IQR)	4.78(4.91)	2.60(2.51)	<0.001
Lezyon Yeri			
Aorto-İliak	26(19)	31(19)	0.988
Femoro-Popliteal	80(58)	97(58)	
İnfra-Popliteal	32(23)	39(23)	
Semptomatoloji			
Kladikasyon	70(51)	93(56)	0.387
Kritik Bacak İskemisi	68(49)	74(44)	
TASC skorlaması			
A	23(17)	39(23)	0.529
B	56(41)	62(38)	
C	33(24)	39(23)	
D	26(18)	27(16)	
FONTAİNE sınıflaması			
I	28(20)	43(26)	0.710
II	43(31)	50(30)	
III	41(30)	47(28)	
IV	26(19)	27(16)	
Rutherford Sınıflaması			
I	20(15)	34(20)	0.806
II	11(8)	13(8)	
III	40(29)	46(28)	
IV	41(30)	47(28)	
V	24(17)	26(16)	
VI	2(1)	1(1)	

TASC-II (TransAtlantic Inter-Society Consensus), KBH: kronik böbrek yetersizliği, KAH: koroner arter hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay,

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların takipteki sonlanım noktası açısından primer sonlanım noktası olarak belirlediğimiz takipte uzuv kaybı gelişimi ve tüm sebepli total mortaliteyi içeren MACE gerçekleşen ve gerçekleşmeyen grupların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması Tablo-10'da verilmiştir. 138 hastada MACE gözlenmiştir. MACE grubunda yaş ortalamasının anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi (70.4 ± 9.1 e karşı 59.5 ± 11.7 , $p < 0.001$). MACE grubundaki kadın cinsiyet hasta oranının sağkalım grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi (%38' e karşı %20, $p < 0.001$). MACE grubunda anlamlı olarak daha fazla oranda DM, kronik böbrek hastalığı ve serebrovasküler olay gelişimi öyküsü olduğu gözlemlendi. Periferik arter hastalığı klinik değerlendirme ölçütleri olan TASC sınıflaması, Fontaine sınıflaması, Rutherford sınıflaması dağılımının iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermediği dikkati çekmektedir.

Hipotez araştırmamız olan atria skorunun MACE grubunda median değerinin sağkalım grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (4,78 e karşı 2,60 median değer, $p < 0.001$).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların 5 yıllık takipte MACE gelişimi açısından MACE görülen ve görülmeyen grupların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması Tablo-11'de verilmiştir. MACE grubunda anemi verisi olarak kabul edilebilecek başvuru sırasında anlamlı daha düşük hemoglobin düzeyine (12.6 ± 2.4 'e karşı 13.9 ± 2.0 , $p < 0.001$) ve daha düşük hematokrit düzeyine (39.2 ± 6.6 'a karşı 41.4 ± 5.1 , $p = 0.001$) rastlanmıştır.

MACE grubunda daha düşük lenfosit sayısı (1974 ± 771 'e karşı 2456 ± 819 , $p < 0.001$), daha düşük kan albumin düzeyi (3.3 ± 0.6 'a karşı 3.9 ± 1.1 , $p = 0.016$) ve daha düşük glomerüler filtrasyon düzeyi (68.8 ± 34.8 'e karşı 90.0 ± 28.4 , $p < 0.001$) gözlemlendiği tespit edilmiştir.

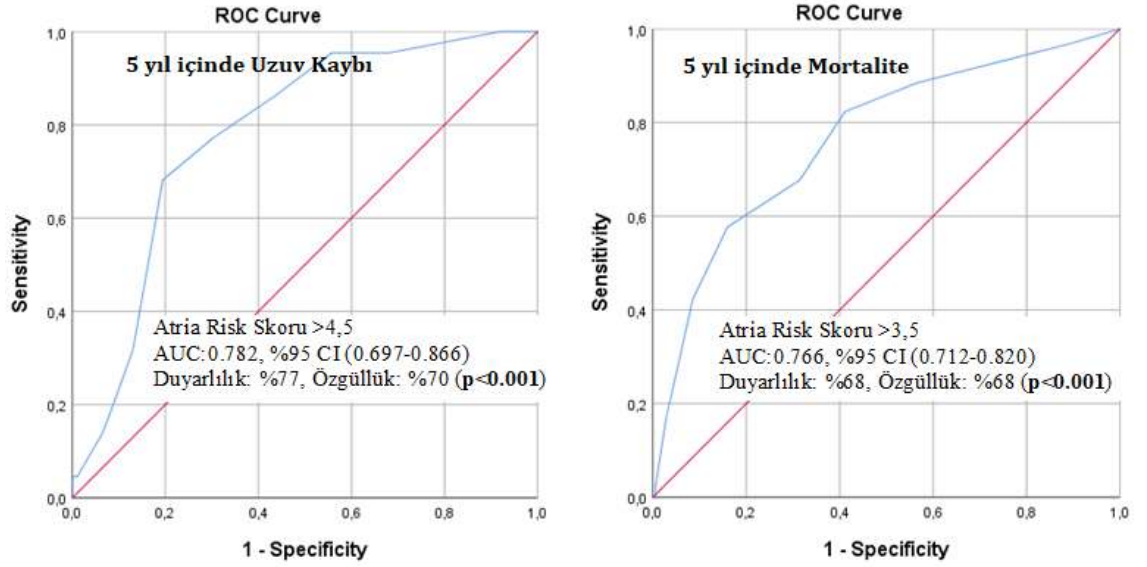
Sonuçlar değerlendirildiği zaman MACE grubunun ortalama değerleri olarak anlamlı olarak daha yüksek nötrofil sayısı (7415 ± 3578 'e karşı 6632 ± 2776 , $p = 0.032$), daha yüksek başvuru kan şekeri düzeyi (166 ± 67 'e karşı 143 ± 68 , $p = 0.004$), daha yüksek laktat dehidrogenaz enzim düzeyi (269 'a karşı 230 , $p = 0.008$), daha yüksek kan üre seviyesi (58 'a karşı 38 , $p < 0.001$) ve kreatinin düzeyi (1.25 'e karşı 0.94 , $p < 0.001$), daha yüksek CRP düzeyi (median 4.5 ' e karşı 2.5 , $p < 0.001$) olduğu göze

çarpmaktadır.

Tablo-11: 5 yıllık takipte MACE gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastaların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

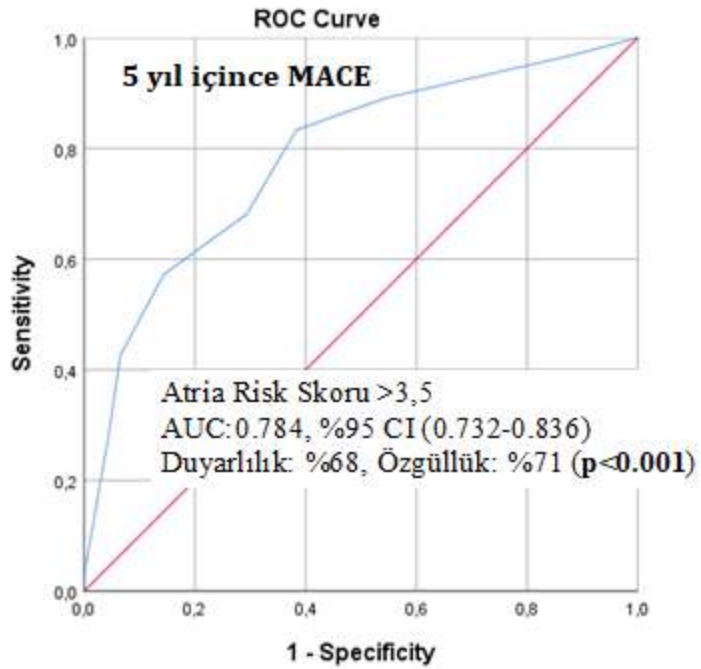
	MACE grubu (n=138)	Sağkalım grubu (n=167)	P değeri
WBC (x10³/μL)	8551±1374	8729±1637	0.309
HBG (gr/dl)	12.6±2.4	13.9±2.0	<0.001
Hematokrit (%)	39.2±6.6	41.4±5.1	0.001
MCV(%)	84.7±8.0	86.3±7.0	0.053
PLT (x10³/μL)	283±106	273±82	0.372
MPV (fl)	9.1±2.1	9.0±1.8	0.464
Lenfosit (null)	1974±771	2456±819	<0.001
Monosit(null)	750±326	692±243	0.076
Nötrofil(null)	7415±3578	6632±2776	0.032
Glukoz(mg/dl)	166±67	143±68	0.004
BUN (mg/dl)	58±32	38±14	<0.001
Kreatinin (mg/dl)	1.25±0.6	0.94±0.3	<0.001
Kan albümin düzeyi (g/dL)	3.3±0.6	3.9±1.1	0.016
Laktat Dehidrogenaz(u/l)	269±150	230±94	0.008
CRP(mg/dl) (IQR)	4.6(6.0)	2.5(3.2)	<0.001
Total Kolesterol(mg/dl)	171±46	184±40	0.008
Trigliserit(mg/dl)	136±72	166±81	0.001
LDL(mg/dl)	106±37	111±36	0.222
HDL(mg/dl)	43±8	43±7	0.343
GFR mL/dk	68.8±34.8	90.0±28.4	<0.001
HBG: Hemoglobin, WBC: Lökosit, BUN: Kan üre azotu, WBC: Beyaz Küre, RBC: Eritrosit Sayısı, HBG: Hemoglobin, PLT: Trombosit, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, LDL: Düşük Yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein,			

Tüm sonlanım noktaları açısından anlamlı bir farklılık gözlemlenen atria risk skorunun sensitivite ve spesifitesini belirlemek için gruplar arasında ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi grafikleri belirlendi. Şekil-6' da sonlanım noktaları olarak belirlediğimiz tüm sebepli mortalite ve uzuv kaybı gerçekleşmesi için atria risk skoru değişkeni açısından ROC eğrileri verilmiştir. Hastaların ROC eğrisi analizi ile optimum Atria Risk Skoru cut-off değeri 5 yıllık mortaliteyi öngörmek için >3,5 [(AUC:0.766, %95 CI (0.712-0.820), Duyarlılık: %68, Özgüllük: %68 (**p<0.001**)] olarak hesaplanırken uzuv kaybını öngörmek için >4,5 [(AUC:0.782, %95 CI (0.697-0.866) Duyarlılık: %77, Özgüllük: %70 (**p<0.001**)] olarak belirlendi.



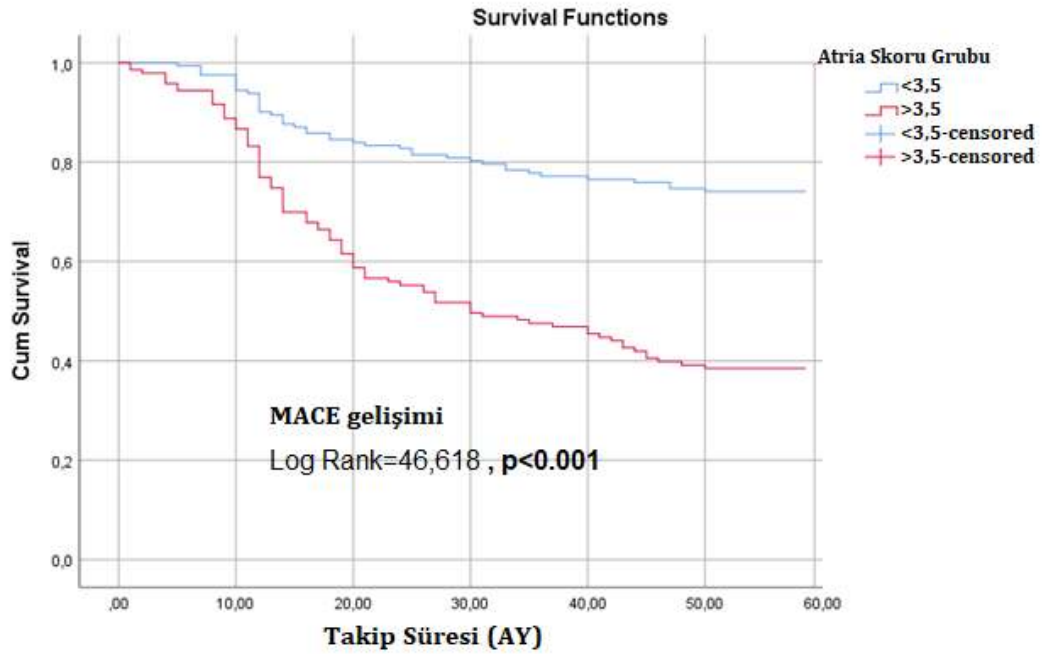
Şekil-7. 5 yıl içinde tüm sebepli mortalite ve uzuv kaybı gerçekleşmesi için atria risk skoru değişkeni açısından ROC eğrileri

Şekil-7’ de sonlanım noktaları olarak belirlediğimiz tüm sebepli mortalite veya uzuv kaybı gerçekleşmesi olarak kabul edilen MACE gelişimi için, atria risk skoru değişkeni açısından ROC eğrisi verilmiştir. Hastaların MACE gelişimini öngördürmesi açısından ROC eğrisi analizi ile optimum Atria Risk Skoru cut-off değeri >3,5 [Atria Risk Skoru >3,5 AUC:0.784, %95 CI (0.732-0.836) Duyarlılık: %68, Özgüllük: %71 (p<0.001)]olarak hesaplandı.



Şekil-8. 5 yıl içinde MACE gerçekleşmesi için atria risk skoru değişkeni açısından ROC eğrisi

Hastaların MACE gelişimi açısından atria risk skoru ROC eğrisiyle belirlen <3,5 değerine göre iki grup oluşturulup bu iki grubun karşılaştırılması amacıyla Kaplan-Meier survive eğrisi şekil-8’ de verilmiştir. Yüksek Atria skoru grubunda daha ilk aylardan başlayan anlamlı olarak fazla MACE gözlemlenmesi önem arz etmektedir. Kaplan-Meier analizine göre; Yüksek Atria skoru grubunda, düşük atria skoru grubuna göre MACE açısından anlamlı fark gözlemlendi (**Log Rank:46.618, $p<0.001$**).



Şekil-9. 5 yıllık takip MACE gelişimi açısından Atria Risk Skoru için Kaplan-Meier Survival Eğrisi

Tablo-12’ de sonlanım noktaları olarak belirlediğimiz tüm sebepli mortalite veya uzuv kaybı gerçekleşmesi olarak kabul edilen MACE gelişimi içintek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi sonuçları verilmiştir. İleri yaşın, düşük GFR’nin düşük hemoglobin düzeyinin, düşük lenfosit sayısının ve atria skorunun 5 yıllık MACE gelişiminin bağımsız öngörüdürücüleri olduğu tespit edilmiştir.

Tablo-12. Tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizinde MACE gelişiminin öngördürücüleri

	Tek değişkenli regresyon analizi			Çok değişkenli regresyon		
	OR	95% CI	<i>p değeri</i>	OR	95% CI	<i>p değeri</i>
MACE (5 Yıllık)						
Yaş (yıl)	2.210	1.833-3.885	<0.001	2.003	1.251-3.201	0.003
Cinsiyet, Kadın (%)	1.228	0.809-1.864	0.335			
Diyabetes Mellitus (%)	0.822	0.528-1.280	0.385			
GFR (mL/dk)	0.981	0.975-0.986	0.003	0.990	0.980-0.997	0.005
Geçirilmiş SVO (%)	0.768	0.385-1.529	0.452	0.718	0.585-1.432	0.158
Hemoglobin (mg/dl)	0.906	0.832-0.985	0.021	0.911	0.845-0.941	0.021
Lenfosit (null)	0.989	0.979-0.999	<0.001	0.992	0.981-0.998	0.002
Kan albümin düzeyi (g/dL)	0.768	0.539-1.096	0.146			
Glukoz (mg/dl)	0.999	0.997-1.003	0.292			
CRP(mg/dl) (IQR)	1.081	1.044-1.100	0.005	1.057	1.020-1.111	0.097
Atria Risk Skoru >3,5	2.368	1.593-3.519	<0.001	1.991	1.247-2.999	<0.001

5. TARTIŞMA

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar dünyada tüm ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alır. PAH, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar arasında dünya genelinde üçüncü sıradadır. Ayrıca, PAH'ın kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu ve bu olayların tüm nedenli ve kardiyovasküler mortaliteyi artırdığı görülmektedir. PAH, koroner ve serebrovasküler hastalıklardan ölüm riskini belirgin bir şekilde artırdığından, PAH kaynaklı ölüm oranları da artış göstermektedir. Bu yüzden Periferik arter hastalarının taranması ve periferik arter hastalığı olanlarda mortalite riskinin yüksek olduğu ve kötü sonlanım noktalarının görüleceği hasta grubunun tahmin edilmesi, prognoz tayini ve buna yönelik yakın takip gerektiren morbidite ve mortalite riski altındaki kişilerin belirlenmesi tedavinin bu grup hastalarda multidisipliner yaklaşım altında daha ciddi yönetilmesi önemlidir Riskli hastaları belirlemek amacı ile skorlama sistemlerinin oluşturulması yüksek riskli hastaların öngörülerek yaşam tarzı değişikliği gibi tedbirlerin daha yoğun uygulanarak hastaların mortalite ve morbiditesinin azalmasını sağlayacaktır.

Periferik arter hastalığının ciddiyetini ve kötü sonlanım noktalarını tahmin etmek için birçok nutrisyonel, klinik ve laboratuvar parametresi incelenmiştir ve çeşitli skorlar ile indeksler kullanılmıştır. Serum CRP/Albümin oranı (165), Nötrofil/Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL) oranı (NHR), Monosit/HDL oranı (MHR), Lenfosit/HDL oranı (LHR), Trombosit/HDL oranı (PHR), Sistemik Immün-Inflamasyon İndeksi (SII), Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi (SIRI) ve Sistemik İnflamasyonun Toplam İndeksi (AISI) yakın zamanda yeni inflamasyon belirteçleri olarak araştırılmıştır (166).

ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) skoru nonvalvüler atriyal fibrilasyon hastalarında inme riskini öngördürücü olmasıyla bilinmektedir (158). Daha sonra ATRIA skoru birçok hastalıkta test edilmiştir. Bu skorlamadaki değişkenlerin kardiyovasküler ve inflamatuvar birçok hastalık için kötü prognostik faktör olması nedeniyle beklendiği gibi çalışmalarda kötü sonlanımlarla ilişkili bulunmuştur (159-162).

Yapılan bir çalışma sonucuna göre ATRIA ve CHA2 DS2-VASc skorları koroner arter hastalığı yaygınlığında kullanılabilen yatak başında hızlıca değerlendirilen skorlama sistemleridir. SYNTAX skoru ile korele bulunmuştur. Akut koroner sendrom hastalarında yüksek riskli hastaların değerlendirilmesinde kullanımı önerilebilir (167). Bir diğer çalışmada ATRIA ve modifiye ATRIA skorları; primer peruktan girişim(PCI) uygulanan ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI) hastalarında no-reflow fenomeninin bağımsız bir öngördürücüsü olarak bulunmuştur (160). Yine bir diğer çalışmada ATRIA skorunun STEMI hastalarında peruktan koroner girişim sonrası kontrast kaynaklı nefropati (CIN) gelişme riskinin bağımsız öngördürücüsü olduğu belirtilmiştir(161).

ATRIA skorunun periferik arter hastalığı olanlarda kötü sonlanım noktaları ile ilişkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda periferik arter hastalarında ATRIA risk skorunun mortalite ve kötü sonlanım noktaları ile ilişkisini inceledik ve bunları öngördürücü olup olmadığını test ettik. Çalışmamızda hastaların 5 yıllık mortalite verileri incelendiğinde ATRIA skorunun; mortalite gelişen grupta, mortalite gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi.

Ayrıca 5 yıllık takipte uzuv kaybı gelişen hasta grubunda da ATRIA skoru anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Yine çalışmamızda 5 yıllık takipte total mortalite ve uzuv kaybını içerecek şekilde belirlediğimiz MACE gerçekleşen ve gerçekleşmeyen grupların analizi sonucunda ATRIA skorunun MACE grubunda median değerinin MACE meydana gelmeyen grupla karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak çalışmamızda ATRIA risk skorunun periferik arter hastalığı ile başvuran semptomatik hastalarda mortalite, uzuv kaybı gibi MACE ve kötü sonlanım noktalarını öngördürmede faydalı olduğunu, yüksek ATRIA skoruna sahip olan hastalarda daha fazla uzuv kaybı ve mortalite görüldüğünü göstermiş olduk. ATRIA risk skoru parametrelerinin çoğunun teorik olarak aterosklerotik ve inflamatuvar hastalıklar açısından önemli risk faktörleri arasında olması nedeniyle çalışmamızdan elde ettiğimiz bu sonuçlar sürpriz olmamıştır.

Bu çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar sayesinde diğer çalışmalarda atriyal fibrilasyon, akut koroner sendrom ve COVID-19 gibi hastalıklarda kötü sonlanımlarla ilişkili olarak bulunan ATRIA skorunun periferik arter hastalığı olanlarda da mortalite ve kötü sonlanım noktaları için bağımsız bir öngördürücü olduğunu tespit ettik. ATRIA risk skoru kullanılarak yüksek riskli hastaların öngörülerek yaşam tarzı değişikliği, optimal medikal tedavi ve gerekirse erken revaskülarizasyon tedavisi gibi tedbirlerin daha yoğun uygulanarak hastaların mortalite ve morbiditesinin azalmasını sağlanabileceğini düşünmekteyiz.

Periferik arter hastalığında da diğer birçok hastalıkta olduğu gibi ileri yaş önemli bir risk faktörüdür. İnsanın yaratılış doğasına uygun olarak istisnalar hariç hemen hemen tüm hastalıklar gibi özellikle aterosklerotik hastalıkların hem insidansı ve prevelansı yaşla birlikte artmaktadır hem de aterosklerotik kardiyovasküler hastalık görülenlerde ileri yaşta olanlarda daha fazla mortalite ve kötü sonlanım görülmektedir. Bir çok epidemiyolojik ve istatistiksel çalışma bunu desteklemektedir. Küresel prevalans oranı %1,52 olup, yaş ilerledikçe artış göstermektedir (80-84 yaş grubunda %14,91) ve kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksektir (aynı yaş grubunda %18,03'e karşı %10,56) (69,70) Corlin ve arkadaşlarının Framingham çalışması üzerinden yaptıkları analiz çalışmasında 65- 75 yaş arasındaki erkeklerin, 35-45 yaş aralığında olan erkeklerden periferik arter hastalığı sıklığı açısından risk düzeyinin 10 kat daha fazla olduğunu, benzer şekilde kadınlarda da yaşın ilerlemesi ile periferik arter hastalığı riskinin arttığını bildirmişlerdir (55). Arteriyel duvarlar yaşla birlikte sertleşir. En tutarlı ve iyi raporlanmış değişiklikler, büyük elastik arterlerde lumenin genişlemesi ve duvar kalınlaşması ile elastik özelliklerin azalmasıdır. Uzun süreli arteriyel atım, elastin liflerinde yorgunluk ve kırılmalara yol açar. Artan vasküler kalsifikasyon ve endotelyal disfonksiyon da arteriyel yaşlanmanın karakteristik özelliklerindendir. Vasküler yaşlanma, hipertansiyon, metabolik sendrom ve diyabet gibi eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri tarafından hızlandırılmaktadır. Vasküler yaşlanma, ateroskerozdan hedef organ hasarına, koroner arter hastalığı, inme ve kalp yetmezliği gibi hastalıkları içeren kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür (168).

Bizim çalışmamızda incelediğimiz semptomatik periferik arter hastaları içinden 130 hastada mortalite gerçekleşmiştir. Mortalite grubunda yaş ortalamasının anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. Ayrıca çalışmamızda 22 hastada uzuv kaybı gerçekleşmiştir. Uzuv kaybı grubunda yaş ortalamasının anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların takipteki sonlanım noktası açısından primer sonlanım noktası olarak belirlediğimiz takipte uzuv kaybı gelişimi ve tüm sebepli total mortaliteyi içeren MACE 138 hastada görülmüştür. MACE grubunda yaş ortalamasının anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda ulaştığımız bu ileri yaştaki periferik arter hastalarında daha yüksek mortalite ve MACE oranı önceki çalışmalarla uyumlu olup; ileri yaştan periferik arter hastalığında kötü prognozun bağımsız bir öngördürücüsü ve risk faktörü olduğunu göstermiştir. İleri yaştaki hastaların daha özenli takip ve tedavi edilmesi risk durumunun farkında olunması, hasta ve yakınlarının da bu doğrultuda aydınlatılması önerilir.

Periferik arter hastalığı risk faktörleri arasında yaştan ilerlemesi, siyah ırk, aktif sigara içme, diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve böbrek fonksiyon bozukluğu gibi birçok faktör tanımlanmıştır. Ancak, çoğu çalışma erkek hastaların baskın olduğu gruplarla yapılmış ve periferik arter hastalığının kadınlar üzerindeki etkileri yeterince incelenmemiştir. 40 yaş üzerindeki yetişkinlerde PAH prevalansının kadınlarda yaklaşık %4.2, erkeklerde ise %4.5 olduğu bildirilmiştir (169). Kadınlar, PAH ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi erkeklerde gözlemlenen oranlarda veya daha yüksek oranlarda yaşamaktadır (170). Sınırlı kanıtlar, ilaç tedavisi, ve revaskülarizasyon gibi tedavi yöntemlerinin kadın ve erkekler arasında farklılık gösterebileceğini öne sürmektedir, ancak klinik deney verileri, birçok araştırmada kadınların minimal dahil edilmesi nedeniyle sınırlıdır (170). Yaklaşık 1.8 milyon geçici kladikasyon ve kritik uzuv-ekstremitte tehdit edici iskemi (CLTI) hastasının retrospektif analizi, kadınların revaskülarizasyon için başvurduğunda erkeklerden ortalama 3.5 yıl daha yaşlı olduğunu, CLTI ile başvurma olasılıklarının daha yüksek olduğunu ve hem geçici kladikasyon hem de CLTI için endovasküler prosedürlere yönelik başvurularının daha fazla olduğunu göstermiştir (171). Amputasyon oranları daha düşük, ancak hastanede kalma mortalitesi kadınlarda daha

yüksek bulunmuştur (171). Pawlik ve arkadaşlarının retrograd endovasküler müdahalelerin infrainguinal arter kronik total oklüzyonları üzerinde yaptıkları 2006 ve 2016 yılları arasında en az bir kez başarısız antegrad revaskülarizasyon girişimi geçirmiş 939 ardışık hastayı içeren prospektif çalışmalarında, hastalar, büyük kardiyak ve serebrovasküler olaylar (MACE) ile büyük uzuv olumsuz olayları (MALE) açısından 1144.9 ± 664.3 gün boyunca izlenmiştir. Çalışma, erkeklerin kadınlara kıyasla koroner arter hastalığı (KAH) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) yaşama olasılığının daha yüksek olduğunu bulmuştur. Kadınlarda, hipertansiyon, diyabet ve multifokal infrainguinal PAH yaşama olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Prosedür süresi, floroskopi, kontrast, başarı oranları ve MACE cinsiyete göre farklılık göstermemiştir, ancak kadınlar daha fazla peri-prosedürel komplikasyon ve MALE yaşamıştır (172).

Bizim çalışmamızın analiz sonuçlarında da Mortalite grubundaki kadın cinsiyet hasta oranının sağkalım grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi. MACE grubundaki kadın cinsiyet hasta oranının sağkalım grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi. Ancak uzuv kaybı açısından kadın cinsiyette anlamlı bir farklılık izlenmedi.

Çalışmamızdaki kadın cinsiyetiyle ilişkili daha yüksek mortalite ve MACE (majör kardiyak olaylar) oranları, genel literatür ile uyumlu görünmektedir. Bu sonuçlar, kadın cinsiyeti ve periferik arter hastalığı (PAH) arasındaki ilişkinin çeşitli biyolojik, fizyolojik ve sosyoekonomik faktörler tarafından etkilendiğini göstermektedir. Kadınlar, özellikle menopozdan sonra, kalp ve damar hastalıkları açısından erkeklere kıyasla artan bir risk altındadır. Menopoz ile birlikte östrojen seviyelerinin düşmesi, damar duvarlarının elastikiyetinin azalmasına ve arterlerin sertleşmesine neden olabilir.

Kadınlar, PAH belirtilerini erkeklerden farklı şekilde deneyimleyebilir. Kadınlarda genellikle ağrı ve rahatsızlık hissi daha az belirgin olabilir ve bu durum hastalığın teşhisini zorlaştırabilir. Bu nedenle, kadınlarda PAH genellikle daha geç teşhis edilmektedir. PAH'nın kadınlarda daha yüksek morbidite ve mortalite oranları ile ilişkilendirilebileceği görülmektedir. Kadınların PAH'dan kaynaklanan

semptomlara yanıtları ve tedaviye verdikleri tepkiler, erkeklerden farklı olabilir. PAH'nın yönetimi genellikle multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Tedavi seçenekleri, yaşam tarzı değişiklikleri, medikal tedavi ve bazen cerrahi müdahaleleri içermektedir. Kadınların tedaviye yanıtları, cinsiyete özgü biyolojik farklılıklar nedeniyle değişkenlik gösterebilir.

PAH'nın kadınlar üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için yürütülen araştırmalar, kadın cinsiyetinin hastalığın ilerlemesi ve tedavi sonuçları üzerindeki etkilerini değerlendirmeye yönelik önemli bilgiler sağlayabilir. Kadın cinsiyeti, periferik arter hastalığının risk faktörlerini ve hastalığın seyrini etkileyen önemli bir faktördür. Bu nedenle, kadınlarda PAH'nın erken teşhisi ve etkili yönetimi, kardiyovasküler sağlık açısından kritik öneme sahiptir.

Kronik böbrek hastalığı (KBH), genellikle düşük glomerüler filtrasyon hızı (GFR) veya yüksek albüminüri ile tanımlanır ve dünya genelindeki yetişkinlerin yaklaşık %15–20'sini etkiler (173). KBH'nin koroner arter hastalığı, inme, periferik arter hastalığı, aort anevrizması ve venöz tromboz gibi çeşitli KVH sonuçlarıyla ilişkilendirildiğini göstermektedir. Özellikle, KBH, KVH mortalitesi, kalp yetmezliği ve kronik uzuv tehdit edici iskemisi gibi şiddetli KVH sonuçlarıyla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Bu sonuçlar, KBH'li hastalarda KVH risk yönetiminin önemini vurgular (174,175). Literatürde düşük GFR/KBH ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Çeşitli çalışmalar, kronik böbrek yetersizliğinin periferik arter hastalığının bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Evre 3 böbrek yetersizliği olan hastaların %25'inde ve diyaliz tedavisi görenlerin %35'inde periferik arter hastalığı gözlemlenmiştir (56). Ayrıca, 70 yaş üstü ve diyaliz aşamasındaki böbrek yetersizliği bulunan hastaların %48'inde periferik arter hastalığı saptanmıştır. Postmenopozal kadınlar üzerinde yapılan HERS çalışması da, böbrek yetersizliği olan hastaların gelecekte periferik arter hastalığı gelişme riskinin bağımsız bir faktör olduğunu göstermiştir (57).

Bizim çalışmamızda mortalite grubunda anlamlı düzeyde daha fazla kronik böbrek hastalığı, daha düşük GFR düzeyi, daha yüksek kan üre seviyesi ve kreatinin düzeyi olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca Uzuv kaybı grubunda daha düşük

glomerüler filtrasyon düzeyi gözleendiği tespit edilmiştir. MACE grubunda anlamlı olarak daha yüksek kronik böbrek yetersizliği, daha yüksek kan üre seviyesi ve kreatinin düzeyi , daha düşük glomerüler filtrasyon düzeyi gözleendiği tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki veriler güncel literatür sonuçları ile uyumlu olup KBH/düşük GFR düzeyinin periferik arter hastalığı olanlarda mortalite ve kötü sonlanım açısından önemli bir risk faktörü olduğu ve öngördürücü olduğu sonucuna vardık.Yüksek KVH riski göz önüne alındığında, KBH'li hastalar, optimal birincil ve ikincil KVH önleme terapileri almak için yüksek öncelikli hedef popülasyon olmalıdır. Geleneksel KVH risk faktörlerinin yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaçlarla yönetimi, bu önleyici yaklaşımın temelidir. KBH'de KVH riskini azaltmak, nefrologlar, kardiyologlar, hemşireler ve diyetisyenler gibi diğer sağlık profesyonellerini içeren multidisipliner bir bakım gerektirir. Hem KBH hem de KVH kötü sonlanım riskini azaltan SLGT2 inhibitörleri, diyabeti olmayan bireylerde bile, hastalar için önemli yararlar sağlayabilir. Bu ilaç sınıfının ortak etkileri, KBH ve KVH arasındaki yakın bağlantıyı yansıtır. Bununla birlikte, son on yılda KBH-KVH ilişkisi hakkındaki anlayışımız önemli ölçüde artmış olsa da, KBH'li hastalarda KVH yükünü azaltabilecek klinik gelişmelere tarafsız araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Daha önce de vurguladığımız gibi; Diyabet ile periferik arter hastalığı arasındaki güçlü bağlantı birçok çalışma tarafından açıkça ortaya konmuştur. Diyabetli bireylerde periferik arter hastalığı riski 2-4 kat artmaktadır (38). Ayrıca, alt ekstremitelerde periferik arter hastalığı bulunan bireylerde diyabetin varlığı, amputasyon riskini yaklaşık 5 kat artırmaktadır (41). Yürürken bacak ağrısı (kladikasyona) sahip diyabetik hastalarda amputasyon riski %25 olarak belirtilmiştir (47). Yakın zamanda yayımlanan bir derlemede, diyabetin periferik arter hastalığında mortalite ve amputasyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve bu etkinin cinsiyetler arasında farklılık göstermediği ifade edilmiştir (48). Yeni başlayan veya kötüleşen semptomları olan periferik arter hastaları üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada, diyabet prevalansı %33 olarak belirlenmiş ve diyabetli bireylerde yaşam kalitesinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (49). Bizim çalışmamızda da mortalite ve MACE grubunda Diyabetes Mellitus (DM) anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır. MACE grubunda laboratuvar değerlerinden başvuru glukoz düzeyi de anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda literatür verileri ile uyumlu olarak DM nin PAH hastalarında mortalite ve kardiyovasküler kötü sonlanımlar için önemli bir risk faktörü olduğunu, takip ve tedavide göz önünde bulundurmak gerektiği sonucuna varmaktayız.

Serebrovasküler hastalıklar da aslında periferik arter hastalığı grubuna dahil olmaktadır. Alt ekstremité periferik arter hastalığı ile benzer etyoloji ve patofizyolojik mekanizmalarla gerçekleştiğinden hastalarda eş zamanlı bulunması ,birbirinin prognozunu etkilemesi ve ilişki saptanması olasıdır. Literatür ile uyumlu olarak; Bizim çalışmamızda da mortalite ve MACE grubunda serebrovasküler olay sıklığı (SVO) anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır.

Anemi dünya genelinde oldukça yaygın bir sağlık sorunudur. Cerrahi müdahale geçiren hastalarda, anemi varlığı ameliyat sonrası dönemde daha yüksek morbidite ve mortalite riskini işaret eder. Bu durum, özellikle periferik arter hastalığı olan bireylerde önemlidir, çünkü bu hastalarda demir eksikliği veya diğer sebeplerden dolayı anemi oranı çok yüksektir. Kladikasyo intermittant durumunda, anemi genellikle orta vadede ölüm riskinin bir işareti olarak kabul edilir. Kritik iskemisi olan hastalarda anemi prevalansı daha yüksektir ve bu durum, orta vadede amputasyon ve ölüm riskinin arttığını gösterir (176). Vasküler cerrahiye giden periferik arter hastalarının değerlendirildiği başka bir çalışmada da preoperatif hemoglobin değeri < 10 gr/dl olanlarda daha yüksek amputasyon ve mortalite oranı izlenmiştir (177). Bizim çalışmamızda Mortalite grubunda anemi verisi olarak kabul edilebilecek başvuru sırasında anlamlı daha düşük hemoglobin düzeyine ve daha düşük hematokrit düzeyine rastlanmıştır. MACE grubunda anemi verisi olarak kabul edilebilecek başvuru sırasında anlamlı daha düşük hemoglobin düzeyine ve daha düşük hematokrit düzeyine rastlanmıştır. Literatürdeki çalışmaların geneli ile uyumlu olarak bizim çalışmamızdan da elde ettiğimiz sonuca göre periferik arter hastalığı olan hastalarda aneminin kısa ve orta vadede daha yüksek morbidite ve mortaliteyi bağımsız olarak öngördüğü bulunmuştur.

Ayrıca çalışmamızda mortalite ve MACE grubumuzda anlamlı olarak daha düşük lenfosit sayısı, daha düşük kan albumin düzeyi saptanmıştır. Albumin, kanda en bol bulunan dolaşan protein olup ilaçları ve maddeleri bağlar, kanın onkotik basıncını korur ve dolaşım sisteminin işlevlerini etkiler. Ayrıca anti-inflamatuar, antioksidan ve antitrombotik özelliklere sahiptir. Araştırmalar, albuminin

kardiyovasküler riskleri tahmin etmede önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Koruyucu etkisi, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, hipertansiyon, atriyal fibrilasyon, periferik arter hastalığı ve iskemik inme gibi durumlar ile revaskülarizasyon ve aort stenozu gibi prosedür geçiren hastalarda da geçerlidir. Hipoalbüminemi, komorbiditesi olan veya olmayan hastaneye yatırılmış ve yatırılmamış hastalarda yapılan çeşitli kohort çalışmalara ve meta-analizlere göre her nedene bağlı ve KV mortalitenin artmasının güçlü bir prognozu olarak görülmektedir (178).

Çalışmamızda mortalite ve MACE grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek daha yüksek nötrofil sayısı, daha yüksek laktat dehidrogenaz enzim düzeyi, daha yüksek CRP düzeyi saptanmıştır. Ayrıca mortalite grubunda monosit sayısı da anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde artmış inflamasyon önemli bir yer tutmaktadır. Bu yüzden inflamasyon ile ilişkili bu kan parametrelerini gerek tek başına gerekse daha anlamlı olması için kendi aralarında veya nutrisyonel parametrelerle oranlayarak geliştirilen serum inflamatuvar indeks, lenfosit/monosit oranı, nötrofil/lenfosit oranı gibi indekslerle araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamızda da periferik arter hastalığının patofizyolojisinde artmış inflamasyona uygun sonuçlar elde edilmiştir.

6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. En önemli sınırlamalar şunlardır: çalışma tek merkezli olup, retrospektif bir tasarıma sahiptir ve örneklem büyüklüğü nispeten küçüktür. Asemptomatik periferik arter hastaları örneklem grubumuzda bulunmamaktadır. Sonuçlarımızı doğrulamak için daha büyük örneklem gruplarıyla prospektif randomize çift kör kontrollü çalışmalar yapılması gerekmektedir.



7. SONUÇ

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar dünya genelinde ölüm nedenleri arasında ilk sırada bulunmaktadır. Periferik arter hastalığı (PAH), kardiyovasküler hastalıklar arasında dünyada üçüncü sırada yer almaktadır. PAH'ın kardiyovasküler istenmeyen olaylarla bağlantılı olduğu ve bu olayların hem genel hem de kardiyovasküler ölüm oranlarını artırdığı gözlemlenmiştir. PAH, koroner ve serebrovasküler hastalıklardan ölüm riskini belirgin şekilde artırmakta ve bu durum PAH kaynaklı ölüm oranlarının yükselmesine neden olmaktadır. Bu nedenle, periferik arter hastalığı olan bireylerin taranması, yüksek mortalite riski taşıyan hasta gruplarının belirlenmesi ve bu gruptaki hastaların prognozlarının tahmin edilmesi önemlidir. Ayrıca, bu hastaların yakından izlenmesi ve uygun tedavi stratejilerinin uygulanması gerekmektedir. Riskli hastaları belirlemek için skorlama sistemlerinin geliştirilmesi, yüksek risk grubundaki hastaların yaşam tarzı değişiklikleri gibi önlemlerle yönetilmesini sağlayarak, mortalite ve morbidite oranlarının azaltılmasına yardımcı olabilir.

ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) skoru nonvalvüler atriyal fibrilasyon hastalarında inme riskini öngördürücü olmasıyla bilinmektedir. Ayrıca ATRIA skoru birçok hastalıkta test edilmiştir. Bu skorlamadaki değişkenlerin kardiyovasküler ve inflamatuvar birçok hastalık için kötü prognostik faktör olması nedeniyle beklendiği gibi çalışmalarda kötü sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. ATRIA skorunun periferik arter hastalığı olanlarda kötü sonuçlar ile ilişkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda periferik arter hastalarında ATRIA risk skorunun mortalite ve kötü sonuçlar ile ilişkisini inceledik ve bunları öngördürücü olup olmadığını test ettik. 5 yıllık mortalite verileri incelendiğinde, ATRIA skorunun mortalite gelişen hastalarda, mortalite gelişmeyen hastalardan anlamlı şekilde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, 5 yıllık takip süresinde uzuv kaybı yaşayan hastalarda da ATRIA skorunun anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızda, 5 yıllık takipte hem total mortaliteyi hem de uzuv kaybını içeren MACE (major advers kardiyovasküler olay) değerlendirmesi yapıldığında, ATRIA skorunun MACE gelişen grupta median değerinin MACE gelişmeyen gruba göre anlamlı bir şekilde

yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, ATRIA risk skorunun periferik arter hastalığı ile başvuran semptomatik hastalarda mortalite ve uzuv kaybı gibi kötü sonlanım noktalarını öngörmede faydalı olduğunu göstermektedir. Yüksek ATRIA skoruna sahip hastalarda daha fazla uzuv kaybı ve mortalite gözlemlenmiştir.

Bu çalışmamızda yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalite nedeni olan Periferik arter hastalığında birinci basamak sağlık kuruluşlarında dahi kolayca hesaplanan ATRIA skorunun yüksek riskli hastaların tespitinde faydalı olduğunu kötü sonlanım ve mortaliteyi öngördürücü olduğunu göstermiş olduk. Hastaların ATRIA skoru yüksek tespit edilenlerinin ileri merkezlere erken yönlendirilip multidisipliner yaklaşımla daha yoğun takip ve tedavi altına alınması sayesinde morbidite ve mortalitenin azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

8. KAYNAKLAR

- 1- Crawford F, Welch K, Andras A, Chappell FM. Ankle brachial index for the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016(9)
- 2- Olin JW, Sealove BA, editors. Peripheral artery disease: current insight into the disease and its diagnosis and management. Mayo Clinic Proceedings; 2010: Elsevier.
- 3- Hirsch AT, Hartman L, Town RJ, Virnig BA. National health care costs of peripheral arterial disease in the Medicare population. Vascular Medicine. 2008;13(3):209-15.
- 4- Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. The Lancet. 2013;382(9901):1329-40.
- 5- Darius H, Trampisch H, Pittrow D, Allenberg J, Haberl R, Mahn M, et al. Comparison of two coronary risk equivalents: diabetes mellitus and peripheral arterial disease. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946). 2008;133(45):2317.
- 6- BAĞCI, Ali; AKSOY, Fatih. Akut Koroner Sendromu Olan Bireylerde CHA2DS2-VASc ve ATRIA Skorlarının Değerlendirilmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2019, 10.4: 377-380.
- 7- ABACIOGLU, Ozge Ozcan, et al. The ATRIA and modified-ATRIA scores in evaluating the risk of no-reflow in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Angiology*, 2022, 73.1: 79-84
- 8- Yalın TY, Mete K. Endotel Disfonksiyonu. *Pamukkale Tıp Derg* 2011; 4:152-7.
- 9- Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, Guo JP, Lefer AM. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1652–9.
- 10- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology. (Türkçe çeviri eds. Tuzlalı S, Güllüoğlu M, Çevikbaş U.) 6. Baskı. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 2000:286.

- 11-https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Endothelial_dysfunction_Atherosclerosis.png
- 12-Yılmaz G. Atorvastatin kullanan dislipidemi hastalarında tedavi öncesi ve 3 ay sonrası serum Paraoksonaz-1 ve okside LDL düzeyleri (Uzmanlık Tezi). Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul. 2008.
- 13-Frank U, Nikol S, Belch J, Boc V, Brodmann M, Carpentier PH, Terlecki P, et al. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. Vasa 2019; 48(102): 1-79.
- 14-AK B. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Tedavi Kılavuzu. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri. 2008:96-127.
- 15-Ouriel K. Peripheral arterial disease. Lancet. 2001 Oct 13;358(9289):1257-64. Review. PubMed.
- 16-Balkanay OO, Ömeroğlu SN. Yaşlılarda periferik arter hastalığına yaklaşım. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2017; 45(5): 96-101.
- 17-Simon F, Oberhuber A, Floros N, Düppers P, Schelzig H, Duran M. (). Pathophysiology of chronic limb ischemia. Gefässchirurgie 2018; 23(1): 13-18.
- 18-Prasad K, Bhanumathy KK. AGE-RAGE axis in the pathophysiology of chronic lower limb ischemia and a novel strategy for its treatment. International Journal of Angiology 2020; 29(03): 156-167.
- 19-Signorelli SS, Vanella L, Abraham N. G, Scuto S, Marino E, Rocic P. (). Pathophysiology of chronic peripheral ischemia: new perspectives. Therapeutic Advances in Chronic Disease 2020;11: 44-66.
- 20-Kumada Y, Aoyama T, Ishii H, Tanaka M, Kawamura Y, Takahashi H, Murohara T. Long-term outcome of percutaneous transluminal angioplasty in chronic haemodialysis patients with peripheral arterial disease. Nephrology Dialysis Transplantation 2008; 23(12): 3996-4001.
- 21-Shu J, Santulli G. Update on peripheral artery disease: epidemiology and evidence-based facts. Atherosclerosis. 2018;275:379-81.
- 22-Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA, Criqui MH. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. Lancet 2013;382:1329-40.

- 23-Campia U, Gerhard-Herman M, Piazza G, Goldhaber SZ. Peripheral artery disease: Past, present, and future. *Am J Med* 2019;132:1133-41
- 24-Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: The European Stroke Organization (ESO) The task force for the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763-816.
- 25-Vural T, Tan MN, Kartal M, Güldal AD. Detecting peripheral arterial disease in primary care: A population based study. *Korean J Fam Med* 2020;41:61-7.
- 26-Karabay Ö, Karaçelik M, Yılık L, Tekin N, İriz AB, Kumdereli S, et al. İskemik periferik arter hastalığı: Bir tarama çalışması. *Türk Gogus Kalp Dama* 2012;20:450-7.
- 27-Bozkurt AK, Tasci I, Tabak O, Gumus M, Kaplan Y. Peripheral artery disease assessed by ankle-brachial index in patients with established cardiovascular disease or at least one risk factor for atherothrombosis-- CAREFUL study: A national, multi-center, cross-sectional observational study. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11:4.
- 28-Mizzi A, Cassar K, Bowen C, Formosa C. The progression rate of peripheral arterial disease in patients with intermittent claudication: A systematic review. *J Foot Ankle Res* 2019
- 29-Bauersachs R, Zeymer U, Brière JB, Marre C, Bowrin K, Huelsebeck M. Burden of coronary artery disease and peripheral artery disease: a literature review. *Cardiovascular Ther.* 2019; 26: 8295054.
- 30-Shu J, Santulli G. Update on peripheral artery disease: Epidemiology and evidence-based facts. *Atherosclerosis* 2018; 275:379-381.
- 31-Holder TA, Aday AW. Symptom progression in peripheral artery disease: Sounding the alarm for cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Interv* 2020;13:e010021.

- 32-Sartipy F, Sigvant B, Lundin F, Wahlberg E. Ten year mortality in different peripheral arterial disease stages: A population based observational study on outcome. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;55:529-36.
- 33-Khan NA, Rahim SA, Anand SS, Simel DL, Panju A. Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? *Jama*. 2006;295(5):536-46.
- 34-World Health Organisation. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use third edition. World Health Organisation. 2019.
- 35-Gallucci G, Tartarone A, Leroise R, Lalinga AV, Capobianco AM. Cardiovascular risk of smoking and benefits of smoking cessation. *J Thorac Dis*. 2020;12(7):3866–76.
- 36-Kim S, Lee SJ, Kim YH, Kim JS, Lim SY, Kim SH, et al. Irreversible effects of long-term chronic smoking on arterial stiffness: An analysis focusing on ex-smokers among otherwise healthy middle-aged men. *Clin Exp Hypertens* 2019;41:766-73.
- 37-Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, et al. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1991;20:384-92
- 38-Campia U, Gerhard-Herman M, Piazza G, Goldhaber SZ. Peripheral artery disease: Past, present, and future. *Am J Med* 2019;132:1133-41.
- 39-Fiore MC, Jaén CR. A clinical blue print to accelerate the elimination of tobacco use. *JAMA* 2008;299:2083-5
- 40-Tsai S, Vega GL. Coronary and peripheral artery plaques: do differences in plaque characteristics translate to differences in lipid management? *J Investig Med* 2020;68:1141-51.
- 41-Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: The European Stroke Organization (ESO) The task force for the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases of the European Society of Cardiology

- (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763-816.
- 42-Chi, Y. W. & Jaff, M, R. Optimal risk factor modification and medical management of the patient with peripheral arterial disease, *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2008; 71, 475-489.
- 43-Chen SL, Whealon MD, Kabutey NK, Kuo IJ, Sgroi MD, Fujitani RM. Outcomes of open and endovascular lower extremity revascularization in active smokers with advanced peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2017;65:1680-9.
- 44-Yıldızhan İ, Mert B, Özkaynak B, Kük ZG, Polat A. Directional atherectomy in femoropopliteal occlusive diseases: Our midterm results. *Turk J Vasc Surg* 2019;28:1-8.
- 45-Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, Peters RJ, Büller HR, Prins MH. Smoking and the patency of lower extremity bypass grafts: A meta-analysis. *J Vasc Surg* 2005;42:67-74.
- 46-Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, et al. Ankle arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health nStudy(CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 1193,88:837-45
- 47-Güngör M. Periferik arter hastalığı olan hastalarda diyabetes mellitus varlığının koroner arter çapları üzerine etkisi. *Turk J Vasc Surg* 2017; 26: 29-33.
- 48-Chase-Vilchez AZ, Chan IHY, Peters SAE, Woodward M. Diabetes as a risk factor for incident peripheral arterial disease in women compared to men: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19:151.
- 49-Patel KK, Alturkmani H, Gosch K, Mena-Hurtado C, Shishehbor MH, Perikony PA, et al. Association of diabetes mellitus with health status outcomes in patients with peripheral artery disease: Insights from the PORTRAIT Registry. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e017103.
- 50-Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141(6):421-31.)
- 51-ADA Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(12):3333-41.

- 52-Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:13–18.
- 53-Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, et al. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:44-9
- 54-Welten GM, Schouten O, Chonchol M, Hoeks SE, Bax JJ, Van Domburg RT, et al. Prognosis of patients with peripheral arterial disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2009;50:109-21.
- 55-Corlin L, Short MI, Vasan RS, Xanthakis V. Association of the duration of ideal cardiovascular health through adulthood with cardiometabolic outcomes and mortality in the Framingham Offspring Study. *JAMA Cardiol* 2020; 5(5): 549-556.
- 56-Ocak G, Rookmaaker MB, Algra A, De Borst GJ, Doevendans PA, Kappelle LJ, Nathoe HM. Chronic kidney disease and bleeding risk in patients at high cardiovascular risk: a cohort study. *J Thrombosis Haemostasis* 2018; 16(1): 65-73.
- 57-O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J, Shlipak MG. Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *J Am Soc Nephrol* 2004;15(4):1046-51.
- 58-Schneider DJ. Factors contributing to increased platelet reactivity in people with diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:525-7
- 59-Lazarenko VA, Bobrovskaya EA. Hyperhomocysteinemia and functional state of endothelium in patients with peripheral artery disease with arterial reconstructions. *Eur J Clin Invest* 2018; 26(2): 188-194
- 60-Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285(19):2481-5.
- 61-Kieback AG, Espinola-Klein C, Lamina C, Moebus S, Tiller D, Lörcher R, et al. One simple claudication question as first step in Peripheral Arterial Disease (PAD) screening: A meta-analysis of the association with reduced Ankle Brachial Index (ABI) in 27,945 subjects. *PLoS One* 2019;14:e0224608.

- 62-Nirala N, Periyasamy R, Kumar A. Noninvasive diagnostic methods for better screening of peripheral arterial disease. *Ann Vasc Surg* 2018;52:263-72.
- 63-Moussa Pacha H, Mallipeddi VP, Afzal N, Moon S, Kaggal VC, Kalra M, et al. Association of ankle brachial indices with limb revascularization or amputation in patients with peripheral artery disease. *JAMA Netw Open* 2018;1:e185547.
- 64-Morcos R, Louka B, Tseng A, Misra S, McBane R, Esser H, Shamoun F. The evolving treatment of peripheral arterial disease through guideline-directed recommendations. *J Clinical Med* 2018; 7(1): 9-16.
- 65-Osborne CL, Kauvar DS. A content analysis of peripheral arterial disease patient-reported outcome measures using the International Classification of Functioning Disability and Health. *Disability and Rehabilitation* 2019; 41(4): 456-464.
- 66-Tehan PE, Santos D, Chuter VH. A systematic review of the sensitivity and specificity of the toe-brachial index for detecting peripheral artery disease. *Vasc Med* 2016;21:382–389.
- 67-Diehm C, Lange S, Darius H, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, Haberl RL, Allenberg JR, Dasch B, Trampisch HJ. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur Heart J*. 2006;27:1743–1749.
- 68-Feringa HH, Bax JJ, van Waninge VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, et al. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle brachial index. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(5):529-35.
- 69-Diseases GBD, Injuries C. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2019. *Lancet* 2020;396:1204–22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
- 70-Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
- 71-Liu W, Yang C, Chen, Lei F, Qin J-J, Liu H, et al. Global death burden and attributable risk factors of peripheral artery disease by age, sex, SDI regions, and countries from 1990 to 2030: results from the Global Burden of Disease study

2019. *Atherosclerosis* 2022;347:17–27.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.03.002>
- 72-Lin J, Chen Y, Jiang N, Li Z, Xu S. Burden of peripheral artery disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories from 1990 to 2019. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:868370. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.868370>
- 73-Katsanos K, Tepe G, Tsetis D, Fanelli F. Standards of practice for superficial femoral and popliteal artery angioplasty and stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;37: 592–603. <https://doi.org/10.1007/s00270-014-0876-3>
- 74-Hutchison SJ, Merchant N. Assessment of PERipheral Vascular Diseases. In: Hutchison SJ, Merchant N, editors. *Cardiac and Vascular Computed Tomography*. Chapter 27. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 489-500.
- 75-Heijenbroek-Kal MH, Kock MC, Hunink MG. Lower extremity arterial disease: multidetector CT angiography meta-analysis. *Radiology* 2007;245:433-9.
- 76-Kosmala A, Weng AM, Schmid A, Gruschwitz P, Grunz JP, Bley TA, et al. Dual-energy CT angiography in peripheral arterial occlusive disease: Diagnostic accuracy of different image reconstruction approaches. *Acad Radiol* 2020;S1076-6332(20)30616-4.
- 77-Heijenbroek-Kal MH, Kock MC, Hunink MG. Lower extremity arterial disease: multidetector CT angiography meta-analysis. *Radiology* 2007;245:433-9.
- 78-Al-Rudaini HEA, Han P, Liang H. Comparison between computed tomography angiography and digital subtraction angiography in critical lower limb ischemia. *Curr Med Imaging Rev* 2019;15:496-503.
- 79-Itoga NK, Kim T, Sailer AM, Fleischmann D, Mell MW. Lower extremity computed tomography angiography can help predict technical success of endovascular revascularization in the superficial femoral and popliteal artery. *J Vasc Surg* 2017;66:835-43.e1.
- 80-Mishra A, Jain N, Bhagwat A. CT angiography of peripheral arterial disease by 256-slice scanner: Accuracy, advantages and disadvantages compared to digital subtraction angiography. *Vasc Endovascular Surg* 2017;51:247-54.
- 81-Knobloch G, Lauff MT, Hanke M, Schwenke C, Hamm B, Wagner M. Non-contrast-enhanced MR-angiography (MRA) of lower extremity peripheral arterial disease at 3 tesla: Examination time and diagnostic performance of 2D quiescent-

- interval single-shot MRA vs. 3D fast spin-Echo MRA. *Magn Reson Imaging* 2021;76:17-25.
- 82-Wei LM, Zhu YQ, Zhang PL, Lu HT, Zhao JG. Evaluation of quiescent-interval single-shot magnetic resonance angiography in diabetic patients with critical limb ischemia undergoing digital subtraction angiography: Comparison with contrast-enhanced magnetic resonance angiography with calf compression at 3.0 Tesla. *J Endovasc Ther* 2019;26:44-53.
- 83-Varga-Szemes A, Wichmann JL, Schoepf UJ, Suranyi P, De Cecco CN, Muscogiuri G, et al. Accuracy of noncontrast quiescent-interval single-shot lower extremity MR angiography versus CT angiography for diagnosis of peripheral artery disease: comparison with digital subtraction angiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:1116-24.
- 84-Polat A. Arteriyografi: Tanı ve Tedavi. In: Polat A, Akay HT, Köksal C, Bozkurt AK, editörler. *Damar. Bölüm 10*. İstanbul: Baycınar Tıbbi Yayıncılık; 2019. s. 96-108.
- 85-López-Laguna N, Martínez-González MA, Toledo E, Babio N, Sorlí JV, Ros E, et al. Risk of peripheral artery disease according to a healthy lifestyle score: The PREDIMED study. *Atherosclerosis* 2018;275:133-40.
- 86-American Heart Association (AHA). (2019). "Peripheral Artery Disease (PAD) - What You Need to Know." American Heart Association
- 87-Lane R, Ellis B, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD000990.
- 88-Sánchez-Quesada C, Toledo E, González-Mata G, Ramos-Ballesta MI, Peis JJ, Martínez-González MÁ, et al. Relationship between olive oil consumption and ankle-brachial pressure index in a population at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2020;314:48-57.
- 89-Ota H, Takase K, Igarashi K, et al. MDCT compared with digital subtraction angiography for assessment of lower extremity arterial occlusive disease: importance of reviewing cross-sectional images. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 201-209.

- 90-Katsiki N, Papadopoulou SK, Fachantidou AI, Mikhailidis DP. Smoking and vascular risk: are all forms of smoking harmful to all types of vascular disease? *Public Health* 2013; 127:435–41. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2012.12.021>
- 91-Mahtta D, Ramsey D, Krittanawong C, Al Rifai M, Khurram N, Samad Z, et al. Recreational substance use among patients with premature atherosclerotic cardiovascular disease. *Heart* 2021;107:650–6. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318119>
- 92-Kavousi M, Pisinger C, Barthelemy JC, De Smedt D, Koskinas K, Marques-Vidal P, et al. Electronic cigarettes and health with special focus on cardiovascular effects: position paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:1552–66. <https://doi.org/10.1177/2047487320941993>
- 93-Rose JJ, Krishnan-Sarin S, Exil VJ, Hamburg NM, Fetterman JL, Ichinose F, et al. Cardiopulmonary impact of electronic cigarettes and vaping products: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2023;148:703–28. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001160>
- 94-Lindson N, Butler AR, McRobbie H, Bullen C, Hajek P, Begh R, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2024;1:CD010216. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010216.pub8>
- 95- Travis N, Knoll M, Cadham CJ, Cook S, Warner KE, Fleischer NL, et al. Health effects of electronic cigarettes: an umbrella review and methodological considerations. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:9054. <https://doi.org/10.3390/ijerph19159054>
- 96-Abbott AJ, Reibel YG, Arnett MC, Marka N, Drake MA. Oral and systemic health implications of electronic cigarette usage as compared to conventional tobacco cigarettes: a review of the literature. *J Dent Hyg* 2023;97:21–35
- 97-Hamann SL, Kungskulniti N, Charoenca N, Kasemsup V, Ruangkanchanasetr S, Jongkhajornpong P. Electronic cigarette harms: aggregate evidence shows damage to biological systems. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20:6808. <https://doi.org/10.3390/ijerph20196808>
- 98-Clavijo LC, Caro J, Choi J, Caro JA, Tun H, Rowe V, et al. The addition of evolocumab to maximal tolerated statin therapy improves walking performance

- in patients with peripheral arterial disease and intermittent claudication (Evol-PAD study). *Cardiovasc Revasc Med* 2023;55:1–5.
<https://doi.org/10.1016/j.carrev.2023.04.020>
- 99-Antoniou GA, Fisher RK, Georgiadis GS, Antoniou SA, Torella F. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis *Vascul Pharmacol* 2014;63:79–87.
- 100-Heart Protection Study Collaborative Group. 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. *J Vasc Surg* 2007;45:645–654.
- 101-Kumhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC Jr, Goto S, Ohman EM, Elbez Y, Sritara P, Baumgartner I, Banerjee S, Creager MA, Bhatt DL. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014;35: 2864–2872.
- 102-Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, Yeo KK, Anderson D, Dawson DL, Pevec WC, Amsterdam EA, Laird JR. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:682–690.
- 103-Bonaca MP, Gutierrez JA, Cannon C, Giugliano R, Blazing M, Park J-G, et al. Polyvascular disease, type 2 diabetes, and long-term vascular risk: a secondary analysis of the IMPROVE-IT trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:934–43.
[https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(18\)30290-0](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(18)30290-0)
- 104-Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
- 105-Clavijo LC, Caro J, Choi J, Caro JA, Tun H, Rowe V, et al. The addition of evolocumab to maximal tolerated statin therapy improves walking performance in patients with peripheral arterial disease and intermittent claudication (Evol-PAD study). *Cardiovasc Revasc Med* 2023;55:1–5.
<https://doi.org/10.1016/j.carrev.2023.04.020>

- 106-Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: Insights from the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018;137:338-50.
- 107-Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG, et al. Peripheral artery disease and venous thromboembolic events after acute coronary syndrome: Role of lipoprotein(a) and modification by alirocumab: Prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial. *Circulation* 2020;141:1608-17.
- 108-Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023; 388:1353–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>
- 109-Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Andreotti F, Bliden K, et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1566-79.
- 110-Wang D, Liu B, Tao W, Hao Z, Liu M. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD009580. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009580.pub2>
- 111-Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021;398:1053–64. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01921-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01921-8)
- 112- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–67. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01225-8)

- 113- Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2673–82. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.7050>
- 114-Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2285–95. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000378>
- 115-Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, et al. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. *N Engl J Med* 2021;385:1268–79. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111437>
- 116-homas Manapurathe D, Krishna SM, Dewdney B, Moxon JV, Biros E, Golledge J, Effect of blood pressure lowering medications on leg ischemia in peripheral artery disease patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One* 2017;12: e0178713. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178713>
- 117-Kray JE, Dombrovskiy VY, Vogel TR. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and freedom from amputation after lower extremity revascularization. *Vasc Health Risk Manag* 2017;13:269–74. <https://doi.org/10.2147/vhrm.S137698>
- 118- Høgh A, Lindholt JS, Nielsen H, Jensen LP, Johnsen SP. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and cardiovascular outcomes following primary vascular surgery: a nationwide propensity score matched follow-up study. *Vasc Endovascular Surg* 2012; 46:515–23. <https://doi.org/10.1177/1538574412455229>
- 119-Armstrong EJ, Chen DC, Singh GD, Amsterdam EA, Laird JR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use is associated with reduced major adverse cardiovascular events among patients with critical limb ischemia. *Vasc Med* 2015;20:237–44. <https://doi.org/10.1177/1358863x15574321>
- 120-Soga Y, Iida O, Takahara M, Hirano K, Suzuki K, Kawasaki D. Beta-blocker treatment does not worsen critical limb ischemia in patients receiving

- endovascular therapy. *J Atheroscler Thromb* 2015;22:481–9.
<https://doi.org/10.5551/jat.27359>
- 121-Thomas Manapurathe D, Moxon JV, Krishna SM, Rowbotham S, Quigley F, Jenkins J, et al. Cohort study examining the association between blood pressure and cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e010748.
- 122-Marx N, Federici M, Schutt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023;44:4043–140.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
- 123- Lazzarini PA, Cramb SM, Golledge J, Morton JI, Magliano DJ, Van Netten JJ. Global trends in the incidence of hospital admissions for diabetes-related foot disease and amputations: a review of national rates in the 21st century. *Diabetologia* 2023;66:267–87. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05845-9>
- 124-Verma S, Al-Omran M, Leiter LA, Mazer CD, Rasmussen S, Saevereid HA, et al. Cardiovascular efficacy of liraglutide and semaglutide in individuals with diabetes and peripheral artery disease. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:1288–99.
<https://doi.org/10.1111/dom.14700>
- 125-Verma S, Mazer CD, Al-Omran M, Inzucchi SE, Fitchett D, Hehnke U, et al. Cardiovascular outcomes and safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and peripheral artery disease: a subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation* 2018;137:405–7.
<https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.032031>
- 126-Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (canagliflozin cardiovascular assessment study). *Circulation* 2018;137:323–34.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038>

- 127-Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854–65 .
- 128-Tan S, Goudot G, Arnoux A, Tran Y, Maissoro H, Poenou G, et al. Occurrence of major local lower limb events in type 2 diabetic patients with lower extremity arterial disease: impact of metformin. *Ann Vasc Surg* 2023;90:153–61.
<https://doi.org/10.1016/j.avsg.2022.09.064>
- 129-Twine CP, Kakkos SK, Aboyans V, Baumgartner I, Behrendt C-A, Bellmunt-Montoya S, et al. Editor's choice—European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 clinical practice guidelines on antithrombotic therapy for vascular diseases. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023;65:627–89.
<https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2023.03.042>
- 130-Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:841–8.
<https://doi.org/10.1001/jama.2010.221>
- 131-Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. 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* 2008;337:a1840. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1840>
- 132-Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379:1529–39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804988>
- 133-Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
- 134-CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329–39. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)09457-3)

- 135-Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, et al.
Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2017;376: 32–40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611688>
- 136-Kaplovitch E, Eikelboom JW, Dyal L, Aboyans V, Abola MT, Verhamme P, et al.
Rivaroxaban and aspirin in patients with symptomatic lower extremity peripheral artery disease: a subanalysis of the COMPASS randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2021;6:21–9. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4390>
- 137-Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al.
Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391: 219–29. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32409-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32409-1)
- 138-Tsai SY, Li YS, Lee CH, Cha S-W, Wang Y-C, Su T-W, et al. Mono or dual antiplatelet therapy for treating patients with peripheral artery disease after lower extremity revascularization: a systematic review and meta-analysis.
Pharmaceuticals (Basel) 2022; 15:596. <https://doi.org/10.3390/ph15050596>
- 139-Thott O, Granath F, Malmstedt J, Wahlgren CM. Editor's choice—dual antiplatelet therapy improves outcome in diabetic patients undergoing endovascular femoropopliteal stenting for critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;53:403–10. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.12.014>
- 140-Cho S, Lee YJ, Ko YG, Kang TS, Lim S-H, Hong S-J, et al. Optimal strategy for antiplatelet therapy after endovascular revascularization for lower extremity peripheral artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:2359–70.
<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.08.006>
- 141-Belch JJ, Dormandy J, Biasi GM, Cairols M, Diehm C, Eikelboom B, et al.
Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg* 2010;52:825–33.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.04.027>
- 142-Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (the Dutch bypass oral anticoagulants or aspirin study): a randomised trial. *Lancet* 2000;355:346–51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)07199-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)07199-8)
- 143-Brumberg RS, Back MR, Armstrong PA, Cuthbertson D, Shames ML, Johnson BL, et al. The relative importance of graft surveillance and warfarin therapy in

- infrainguinal prosthetic bypass failure. *J Vasc Surg* 2007;46:1160–6.
<https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.07.046>
- 144-Van Gelder IC, Kotecha D, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2024. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
- 145-Bagger JP, Helligsoe P, Randsbaek F, Kimose HH, Jensen BS. Effect of verapamil in intermittent claudication. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study after individual dose-response assessment. *Circulation* 1997;95:411–4. <https://doi.org/10.1161/01.cir.95.2.411>
- 146-Gargiulo G, Giugliano G, Brevetti L, Sannino A, Schiattarella GG, Serino F, et al. Use of statins in lower extremity artery disease: a review. *BMC Surg* 2012;12:S15. <https://doi.org/10.1186/1471-2482-12-s1-s15>
- 147-McDermott MM, Guralnik JM, Greenland P, Pearce WH, Criqui MH, Liu K, et al. Statin use and leg functioning in patients with and without lower-extremity peripheral arterial disease. *Circulation* 2003;107:757–61.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.0000050380.64025.07>
- 148-Robertson L, Andras A. Prostanoids for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD000986.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD000986.pub3>
- 149-Stevens JW, Simpson E, Harnan S, Squires H, Meng Y, Thomas S, et al. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. *Br J Surg* 2012;99:1630–8. <https://doi.org/10.1002/bjs.8895>
- 150-Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (cilostazol: a study in long-term effects). *J Vasc Surg* 2008;47:330–6. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.10.009>
- 151-Iida O, Yokoi H, Soga Y, Inoue N, Suzuki K, Yokoi Y, et al. Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the sufficient treatment of peripheral intervention by cilostazol study. *Circulation* 2013;127: 2307–15. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.112.000711>

- 152-de Backer TL, Vander Stichele R, Leher P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:Cd001368. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001368.pub4>
- 153-Premaratne S, Newman J, Hobbs S, Garnham A, Wall M. Meta-analysis of direct surgical versus endovascular revascularization for aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 2020;72:726–37. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.12.035>
- 154-Indes JE, Pfaff MJ, Farrokhyar F, Brown H, Hashim P, Cheung K, Sosa JA. Clinical outcomes of 5358 patients undergoing direct open bypass or endovascular treatment for aortoiliac occlusive disease: a systematic review and meta-analysis. *J Endovasc Ther* 2013;20:443–455.
- 155-Farhan S, Enzmann FK, Bjorkman P, Kamran H, Zhang Z, Sartori S, et al. Revascularization strategies for patients with femoropopliteal peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:358–70. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.036>
- 156-Klinkert P, Post PN, Breslau PJ, van Bockel JH. Saphenous vein versus PTFE for above knee femoropopliteal bypass. A review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:357–362.
- 157-Fashandi AZ, Mehaffey JH, Hawkins RB, Kron IL, Upchurch GR, Robinson WP. Major adverse limb events and major adverse cardiac events after contemporary lower extremity bypass and infrainguinal endovascular intervention in patients with claudication. *J Vasc Surg* 2018;68:1817–23. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.06.193>
- 158-Singer, D. E., Chang, Y., Borowsky, L. H., Fang, M. C., Pomernacki, N. K., Udaltsova, N., ... & Go, A. S. (2013). A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *Journal of the American Heart Association*, 2(3), e000250.
- 159-Coşkun, G., Ozde, C., Kayapinar, O., Aktore, G., Ekşi, E., Afşin, H., & Sayın, A. E. (2024). The relationship of coronary thrombus burden and anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) score in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 30, 10760296241237232.

- 160-Abacioglu, O. O., Yildirim, A., Koyunsever, N. Y., & Kilic, S. (2022). The ATRIA and modified-ATRIA scores in evaluating the risk of no-reflow in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Angiology*, 73(1), 79-84.
- 161-Aksoy, F., & Bagcı, A. (2019). Predictive value of ATRIA risk score for contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 65, 1384-1390
- 162-Aciksari, G., Cetinkal, G., Kocak, M., Cag, Y., Atici, A., Altunal, L. N., ... & Caliskan, M. (2021). Evaluation of modified ATRIA risk score in predicting mortality in hospitalized patients with COVID-19. *The American journal of the medical sciences*, 362(6), 553-561.
- 163-Başgöz, B. B., Cintosun, Ü., & Taşçı, İ. (2017). Periferik arter hastalığı ve kalp. *Türkiye Klinikleri Cardiology-Special Topics*, 10(3), 173-177.
- 164-McClelland, R. L., et al. (2008). "The Relationship Between Proteinuria and Peripheral Arterial Disease: A Study in the Framingham Offspring Cohort. *Journal of the American College of Cardiology*.
- 165-Sadikoğlu Lale, Burcu. "Serum CRP." (2021).
- 166-Song, Y., Zhao, Y., Shu, Y., Zhang, L., Cheng, W., Wang, L., ... & Jin, S. (2023). Combination model of neutrophil to high-density lipoprotein ratio and system inflammation response index is more valuable for predicting peripheral arterial disease in type 2 diabetic patients: A cross-sectional study. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1100453.
- 167-Bağcı, A., & Aksoy, F. (2019). Akut Koroner Sendromu Olan Bireylerde CHA2DS2-VASc ve ATRIA Skorlarının Değerlendirilmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 10(4), 377-380.
- 168-Lee, H. Y., & Oh, B. H. (2010). Aging and arterial stiffness. *Circulation Journal*, 74(11), 2257-2262.
- 169-Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation* 2004;110:738–43.

- 170-Hirsch AT, Allison MA, Gomes AS, Corriere MA, Duval S, Ershow AG, et al. American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease. Council on Cardiovascular Nursing. Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Council on Clinical Cardiology. Council on Epidemiology and 10/15 Prevention. A call to action: women and peripheral artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:1449–72.
- 171-Lo RC, Bensley RP, Dahlberg SE, Matyal R, Hamdan AD, Wyers M, et al. Presentation, treatment, and outcome differences between men and women undergoing revascularization or amputation for lower extremity peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2014;59:409–18. [6] Pawlik A, Januszek R, Ruzsa Z, Óriás V, Klecz
- 172-Pawlik A, Januszek R, Ruzsa Z, Óriás V, Kleczyński P, Wojtasik-Bakalarz J, et al. Gender differences and long-term clinical outcomes in patients with chronic total occlusions of infrainguinal lower limb arteries treated from retrograde access with peripheral vascular interventions. *Adv Med Sci* 2020;65(1):197–201. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2020.01.004>.
- 173-Matsushita, K. et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 375, 2073–2081 (2010).
- 174-Matsushita, K. et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 3, 514–525 (2015).
- 175-. Matsushita, K. et al. Measures of chronic kidney disease and risk of incident peripheral artery disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 5, 718–728 (2017).
- 176-Esteban, C., & Hernández-Rodríguez, I. (2022). Peripheral arterial disease and anaemia. *Medicina Clínica (English Edition)*, 158(5), 221-228.
- 177-Esteban, C., Rodríguez, P., Escudero, J. R., Clarà, A., Fernández, A., Fernández, S., & Agúndez, I. (2019). Anaemia in patients who underwent vascular surgery: a significant predictor of amputation and death. *Medicina Clínica (English Edition)*, 152(1), 6-12.

178-Manolis, A. A., Manolis, T. A., Melita, H., Mikhailidis, D. P., & Manolis, A. S. (2022). Low serum albumin: a neglected predictor in patients with cardiovascular disease. *European Journal of Internal Medicine*, 102, 24-39.



10.EKLER

10.1.Benzerlik Oranı

Tez BY ABDULAZİZ YALÇIN		Quotes Excluded Bibliography Excluded	15% SIMILAR
Match Overview			
1	Internet 642 words crawled on 21-Aug-2022 uvcd.org.tr	3%	
2	Internet 515 words crawled on 23-Apr-2021 acikerisim.dicle.edu.tr:8080	2%	
3	Internet 254 words crawled on 24-Sep-2022 acikbilim.yok.gov.tr	1%	
4	Internet 234 words hdl.handle.net	1%	
5	Internet 162 words crawled on 15-Jan-2021 dergipark.org.tr	1%	
6	Internet 136 words crawled on 28-Aug-2021 9lib.net	1%	
7	Internet 115 words eprints.itn.ac.id	1%	