

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PERİFERİK ARTER HASTALIĞI OLAN HASTALARDA
SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMASYON İNDEX'İN
ÖNGÖRÜCÜLÜĞÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Çağlar TARKAN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hasan ATA BOLAYIR**

ELAZIĞ 2022

DEKANLIK ONAYI

Prof.Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof.Dr. Mehmet Ali KOBAT

Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Hasan ATA BOLAYIR_____

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Yanımda olup, sürekli desteklerini esirgemeyen sevgili aileme, hocalarıma ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.



ÖZET

Periferik arter hastalıkları; tüm Dünya’da kardiyovasküler hastalıklardan dolayı oluşan hastalık ve ölüm oranlarının artmasına neden olan önemli faktörler arasında yer almaktadır. Periferik arter hastalığının, altında yatan temel patolojik nedenin ateroskleroz olması nedeniyle, iskemik kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar ile birlikteliği sıktır. Pek çok araştırma; sistemik immun-inflamasyon indeksinin aterosklerozun başlamasında, ilerlemesinde ve izleminde önemli bir yere sahip olduğunu ortaya koymuştur. Nötrofiller, lenfositler ve plateletlerin ateroskleroz oluşumundan sorumlu tutulan sistemik immun-inflamasyonda önemli rollere sahip olan hücreler oldukları defalarca kez gösterilmiştir. Bu çalışmada amacımız tam kan parametreleri ile kolaylıkla hesaplanabilen sistemik immun-inflamasyon indeksinin periferik arter hastalığını öngörmeye kullanılabilecek bir biyobelirteç olup olmadığını saptamaktır.

Çalışmaya Ocak 2022 ve Nisan 2022 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi kardiyoloji polikliniğine kladikasyo ile başvuran ve yapılan anjiyografik görüntüleme sonrası periferik arter hastalığı tanısı alan 170 hasta dahil edildi. Hastalar anjiyografi skorlarına göre ateroskleroz yaygınlığı düşük (n=90) ve ateroskleroz yaygınlığı yüksek (n=80) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Benzer demografik özelliklere sahip aktif yakınması olmayan kontrol amaçlı polikliniğe başvurmuş 100 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların laboratuvar sonuçları retrospektif olarak incelendi.

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, sigara içiciliği, hipertansiyon, diyabet, kronik böbrek hastalığı, hiperlipidemi) sorgulandı ve her üç grupta da rapor edildi. Gruplar arasında düşük yoğunluklu lipoprotein düzeyleri, yüksek duyarlıklı C Reaktif Protein düzeyleri, nötrofil / lenfosit oranı ve sistemik immun inflamasyon indeks açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Sistemik immun inflamasyon indeks ile periferik arter hastalarındaki anjiyografi skoru arasında pozitif korelasyon olduğu gösterildi. Tek değişkenli regresyon analizi ve çoklu lineer regresyon analizi sonrası periferik arter hastalarında yaygın ateroskleroz varlığını; nötrofil / lenfosit oranı ve sistemik immun inflamasyon indeks parametrelerinin öngördüğü gözlemlendi. Alıcı işletim karakteristik eğrisi analizi sonrasında araştırma popülasyonuna dahil edilen tüm deneklerde yüksek anjiyografik puanı tahmin etmek

için başvuru sırasındaki sistemik immün inflamasyon indeks eşik değeri, %72 duyarlılık ve %64 özgüllük ile 1098 olarak belirlendi (eğrinin altında kalan alan 0.790;%95GA:0.720-0.860;p<0.001).

Tam kan sayımından elde edilen verilerle basitçe hesaplanabilen ve ek maliyet gerektirmeyen nötrofil / lenfosit oranı ve sistemik immün inflamasyon indeks parametrelerinin periferik arter hastalığının tanısına ve ateroskleroz yaygınlığı açısından ciddiyetinin öngörülmesine katkı sağlayabileceği ortaya konulmuştur. Fakat bu alanda gelecekte daha geniş popülasyonlu ve ileriye dönük araştırmalar ile bu ilişkinin doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sistemik İmmün-inflamasyon İndeksi, Nötrofil / lenfosit oranı, Periferik arter hastalığı, Öngörücülük.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE PREDICTION OF THE SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATORY INDEX IN PATIENTS WITH PERIPHERAL ARTERY DISEASE

Peripheral arterial diseases; It is among the important factors that cause an increase in the morbidity and mortality rates due to cardiovascular diseases all over the world. Peripheral arterial disease is frequently associated with ischemic heart diseases and cerebrovascular diseases, since the underlying pathological cause is atherosclerosis. Lots of research; revealed that the systemic immune-inflammation index has an important role in the initiation, progression and follow-up of atherosclerosis. It has been repeatedly shown that neutrophils, lymphocytes and platelets are cells that have important roles in systemic immune-inflammation, which is held responsible for the formation of atherosclerosis.

The study included 170 patients who applied to the cardiology outpatient clinic of Firat University Hospital with claudication between January 2022 and April 2022 and were diagnosed with peripheral artery disease after angiographic imaging. The patients were divided into two groups according to their angiography scores as the prevalence of atherosclerosis was low (n=90) and the prevalence of atherosclerosis was high (n=80). 100 healthy volunteers with similar demographic characteristics, who did not have active complaints and who applied to the outpatient clinic for control purposes were included in the study as the control group. Laboratory results of the patients were analyzed retrospectively.

Demographic characteristics of the patients (age, gender, smoking, hypertension, diabetes, chronic kidney disease, hyperlipidemia) were questioned and reported in all three groups. There was a statistically significant difference between the groups in terms of low density lipoprotein levels, high sensitive C Reactive Protein levels, neutrophil / lymphocyte ratio and systemic immune inflammation index. It has been shown that there is a positive correlation between the systemic immune inflammation index and the angiography score in peripheral arterial patients. The presence of diffuse atherosclerosis in peripheral arterial patients after univariate regression analysis and multiple linear regression analysis; It was observed that neutrophil / lymphocyte ratio and systemic immune inflammation index parameters

were predictive. To predict high angiographic score in all subjects included in the study population after receiver operating characteristic curve analysis, the threshold for systemic immune inflammation index at admission was 1098 with 72% sensitivity and 64% specificity (area under the curve 0.790; 95%CI:0.720- 0.860; $p<0.001$).

It has been demonstrated that the neutrophil / lymphocyte ratio and systemic immune inflammatory index parameters, which can be simply calculated with the data obtained from the complete blood count and do not require additional costs, can contribute to the diagnosis of peripheral artery disease and to predict the severity in terms of the extent of atherosclerosis. However, this relationship needs to be confirmed by future studies with larger populations and prospective studies in this area.

Keywords: Systemic Immune-inflammation Index, Neutrophil / lymphocyte ratio, Peripheral artery disease, Predictiveness.

İÇİNDEKİLER

DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1.GİRİŞ	1
1.1. Periferik Arter Hastalığı Tanımı	2
1.2.Patofizyoloji	4
1.3 Periferik Arter Hastalığı Etiyoloji	9
1.4. Periferik Arter Hastalığı Epidemiyoloji	10
1.5. Periferik Arter Hastalığı Risk Faktörleri	12
1.5.1. Yaş	12
1.5.2. Hipertansiyon	12
1.5.3. Sigara tüketimi	13
1.5.4. Diyabetes mellitus	13
1.5.5. Hiperlipidemi	15
1.5.6. Kronik böbrek yetmezliği	15
1.5.7. Hiperhomosisteinemi	15
1.5.8. Lipoprotein a (Lp(a))	16
1.5.9. C - Reaktif Protein	16
1.6. Periferik Arter Hastalığında Klinik Durum	16
1.7 Periferik Arter Hastalığında Tedavi Yöntemleri	19
1.8. Risk faktörlerinin değerlendirilmesi	19
1.8.1 Sigara tüketiminin bırakılması	20
1.8.2. Hipertansiyon Tedavisi	20
1.8.3. Diyabetes Mellitus Tedavisi	20
1.8.4. Hiperlipidemi Tedavisi	21

1.8.5. Azalan Fibrinojen	22
1.8.6 Homosistein düşürücü tedaviler	22
1.8.7 Silostazol tedavisi	23
1.8.8 Pentoksifilin	24
1.8.9 Antiplatelet ve Antitrombotik İlaçlar	24
1.8.10. Selenyum tedavisi	25
1.9. Tanı Yöntemleri	26
1.9.1. Ayak bileği/kol basınç indeksi	26
1.9.3 Ayak baş parmağı/kol basıncı indeksi	29
1.8.4 Egzersiz, ayak bileği/kol indeksi testi	30
1.9.5 Puls volüm kaydedici	30
1.9.6 Doku perfüzyonunun değerlendirilmesi	32
1.9.7 Arteriyel dupleks ultrasonografi	33
1.9.9 Manyetik Rezonans Anjiyografi	35
1.9.10. Dijital Subtraksiyon Anjiyografi	36
1.10 Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII)	38
1.10.1 Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLO)	39
1.10.2 Platelet-Lenfosit Oranı (PLO), (Trombosit-Lenfosit Oranı)	40
1.10.3 Monosit-Lenfosit Oranı (MLO)	41
2.GEREÇ VE YÖNTEM	43
2.1.Çalışmanın amacı	43
2.2.Çalışma tasarımı ve ölçümler	43
2.3.Kan örneklerinin toplanması	44
2.4.Ekokardiyografik inceleme	44
2.5.İstatistiksel Analiz	44
3. BULGULAR	45
4. TARTIŞMA	50
5. KAYNAKLAR	55
6. ÖZGEÇMİŞ	70

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Fontaine evreleme sistemi	18
Tablo 2. Rutherford evreleme sistemi	18
Tablo 3. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti 2017 periferik arter hastalığı kılavuzu tedavi önerileri	19
Tablo 4. Ayak bileği kol indeksi değerlendirmesi	29
Tablo 5. Klinik bulguların; ayak basınç indeksi, ayak parmak basıncı ve Treadmill test ile ilişkisi	30
Tablo 6. Çalışma popülasyonunun temel klinik ve anjiyografik özellikleri	45
Tablo 8. Yüksek anjiyografik skor için öngörücüleri gösteren tek değişkenli ve çoklu doğrusal regresyon analizi ≥ 14	48

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Akut ekstremitte iskemisi	5
Şekil 2. Akut ekstremitte iskemisinde etiyolojik nedenler	7
Şekil 3. Periferik arter hastalığında hemodinamik değişiklikler ve normal arterin arasındaki fark	9
Şekil 4. Akut bacak iskemisinde klinik manifestasyonlar ve solukluk ve soğukluk dağılımının emboli lokalizasyonu ile ilişkisi	17
Şekil 5. Akut ekstremitte iskemisinde diyagnostik-terapötik algoritma	25
Şekil 6. Ayak bileği kol indeks değerlendirilmesi	27
Şekil 7. Ayak basınç indeksi formülü	28
Şekil 8. Puls volüm kaydedici	31
Şekil 9. Transkutan Parsiyel Oksijen basıncı	32
Şekil 10. Arteriyel Dupleks Ultrasonografi	33
Şekil 11. A.Periferik Bilgisayarlı Tomografi anjio	35
Şekil 12. Manyetik Rezonans Anjiyografi	36
Şekil 13. Dijital Subtraksiyon Anjiyografi	38
Şekil 14. SII düzeyi ile anjiyografik skor arasındaki pozitif korelasyon. SII: Sistemik immün inflamasyon indeksi	47
Şekil 15. SII seviyesi ve yd-CRP arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon analizi. SII: Sistemik inflamasyon indeksi, yd-CRP: yüksek duyarlı-C reaktif protein.	48
Şekil 16. Periferik arter hastalığı olan hastalarda yüksek anjiyografik skoru tahmin etmek için SII, NLR ve hs-CRP'nin alıcı çalışma karakteristik (ROC) eğrilerinin karşılaştırılması.	49

KISALTMALAR LİSTESİ

AEİ	: Akut Ekstremitte İskemisi
AF	: Atrial Fibrilasyon
AFA	: Ana Femoral Arter
AİA	: Ana İliyak Arter
AKS	: Akut Koroner Sendrom
ARB	: Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri
AST	: Aspartat Transaminaz
BTA	: Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CRP	: C-Reaktif Protein
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DSA	: Dijital Substraksiyon Anjiyografisi
DUS	: Doppler Ultrasonografi
EİA	: Ekstrenal İliyak Arter
ELO	: Eozinofil Lenfosit Oranı
ELR	: Eosinophil to Lymphocyte Ratio
ESC	: European Society of Cardiology
FDA	: Food and Drug Administration
HOPE	: Heart Outcomes Prevention Trial
HDL	: High Density Lipoprotein
IL-1 β	: Interleukin-1 β
IL-6	: Interleukin-6
INR	: International Normalized Ratio
İK	: İntermittant Kladikasyo
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Low Density Lipoprotein
MACE	: Major Adverse Cardiac Events
MCH	: Mean Corpuscular Haemoglobin
MCHC	: Mean Corpuscular Haemoglobin Concentration

MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
MPV	: Mean Platelet Volume
MRA	: Manyetik Rezonans Anjiyografi
NLO	: Nötrofil Lenfosit Oranı
NLR	: Neutrophil to Lymphocyte Ratio
OAK	: Oral Antikoagölan
PAD	: Peripheral Arterial Diseases
PAH	: Periferik Arter Hastalıkları
PDW	: Platelet Distribution Width
PLO	: Platelet Leenfosit Oranı
PLR	: Platelet to Lymphocyte Ratio
RDW	: Red Cell Distribution Width
REACH	: Reduction of Atherothrombosis for Continued Health
SFA	: Süperfisyal Femoral Arter
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SII	: Sistemik immün inflamatuvar index
UKPDS	: United Kingdom Prospective Diyabetes Study
VKA	: Vitamin K Antagonisti

1. GİRİŞ

Periferik arter hastalığı, vücudun alt ekstremité bölgelerinde ya da diğér bölgelerdeki atardamarların iç duvarında plakların (ateroskleroz) oluşmasından dolayı gelişen kronik tıkaçıcı ve ilerleyici bir hastalık olarak tanımlandığı bildirilmektedir (1). Periferik arter hastalığı (PAH) bütün vücuttaki arterlerde gelişen ateroskleroz ile birlikte olduğu zaman morbidite ve mortalite oranlarının yüksek olduğu bir hastalık grubudur. Morbidite ve mortalite prevalansının yüksek olması nedeni ile bu hastalara tanının erken dönemde konulup tedavi edilmesi gerekmektedir. Çünkü perifer arter hastalarının erken dönemde tedavi edilmemesi durumunda hemipleji, ekstremité ampütasyonu ve mortalite riskini daha fazla artıracakđ ifade edilmektedir. Sartipy ve arkadaşlarının (2018) Farklı periferik arter hastalığı hastalarında on yıllık mortalite oranlarını incelediğı gözlemsel çalışmada periferik arter hastalığı olan bireylerin, kardiyovasküler hastalıklardan mortalite prevalansının diğér hastalıklara göre 5 kat fazla olduğu ifade edilmektedir (2).

Periferik arter hastalığı, 50-60 yaş grubunda olan bireylerin %25-30'unda görülen aterosklerotik bir hastalık grubudur. Bu hastalık grubunda herhangi bir belirti olmadan ayak bileğı basınçta azalma meydana gelerek hastaların yaşam kalitesini ve ekstremiteleri önemli derecede tehdit ettiğı bildirilmektedir (3). Periferik arter hastalığının klinik seyrinin belirlenmesindeki kriterlerin arterlerin daralma kapasitesi, dolaşımın yeterli miktarda olup olmadığı, kan basıncı ve ek hastalıkların olup, olmadığı belirlediğı bildirilmektedir. Bu hastalığın en önemli belirtilerinden bir tanesi kan dolaşımının bozulma derecesidir. Hastalara tanı konulurken değèlendirmenin doğru bir şekilde yapılması, hastalığın tanı ve tedavi yöntemlerini önemli derecede etkilediğı, kan akım düzeyinin önemini ve önemli derecede tıkanma riski olan damarların tedavisinde katkı sağlayacakđ ifade edilmektedir (4). Periferik arter hastaları genel olarak şikayetlerini gidermek için alt ekstremitelerini aşağı doğru sarkıttıkları, bu hareketi yapmalarının temel nedeni yerçekimi sayesinde kan akımında az miktarda artış sağlayarak oluşan ağrılar geçici bir süreliğine azalmaktadır. Fakat belirli durumlarda alt ekstremitelerin sabit olmasından dolayı oluşan ödem yanlış yapılan değèlendirme ile venöz tromboz kaynaklı olduğu tahmin edildiğı bildirilmektedir. Periferik arter hastalığının etiyolojisinde belirli risk faktörleri

bulunduğu belirtilmektedir (5). Bu faktörlerin özellikle 40 ve 60 yaş aralığında olan bireylerde aşırı sigara tüketimi, Diyabetes Mellitus, beden kitle indeksinin 30'un üzerinde yani obezlik durumu, Hipertansiyon, Kolesterol düzeyinin yüksek olması, genetik faktörler, bireyde kalp hastalığı veya hemipleji gibi hastalık hikayesinin olması ve doku yapımında ciddi bir protein yapılarından homosisteinin düzeyinin yüksek olması gibi faktörlerin periferik arter hastalığının klinisyenler tarafından tanı konulmasında yardımcı veriler olduğu belirtilmektedir (6).

American Heart Association (AHA) ve European Society of Cardiology (ESC), (2018) periferik arter hastalığının tüm Dünya'da yaklaşık 40-50 milyon insanı sağlık sistemi üzerinden önemli derecede etkileyerek aşırı iş yüküne neden olan bir hastalık grubu olduğunu, klinisyenlerin hastalığın önlenmesinde, etkili tedavi yöntemlerinin yanı sıra hastaya tanı konulmadan önce doğru ve etkili analiz yöntemleri ile etkin tedavinin sağlanacağını bildirmektedirler. Bu nedenle periferik arter hastalığına erken tanı ve doğru değerlendirme yapılması için; fizik muayene, anamnez, ankle-brakial sistolik kan basıncı ölçümü yanı sıra invaziv ve noninvaziv görüntüleme yöntemlerinin yapılması gerektiği bildirilmektedir (7,8). Periferik arter hastalığının değerlendirilmesinde inflamatuvar parametrelerden biri olan C-reaktif protein (CRP) düzeyinin klinisyenler için yol gösterici olduğu ifade edilmektedir. Sistemik immun inflamasyon indeks (SII) parametresinin; sistemik inflamasyonun hematolojik parametrelerinden olduğu, venöz sistemden alınan kan örneğinden çalışılan hemogram testinin ortaya koyduğu, platelet sayısı, nötrofil ve lenfosit sayıları üzerinden hesaplandığı bilinmektedir. SII, etyopatogenezinde ateroskleroz ve inflamasyonun olduğu birçok hastalığın tanı ve tedavi sürecinde yarar sağlayan oldukça ucuz ve önemli bir parametredir (9).

Bu çalışmada amacımız tam kan parametreleri ile kolaylıkla hesaplanabilen sistemik immun-inflamasyon indeksinin periferik arter hastalığını öngörmede kullanılabilecek bir biyobelirteç olup olmadığını saptamaktır.

1.1. Periferik Arter Hastalığı Tanımı

Periferik arter hastalığı (PAH) bireylerin vücut anatomisi incelendiğinde alt ekstremitelerinde yer alan arterlerin tıkanmasından (aterosklerotik hastalığı) dolayı bir ya da daha çok arterin tıkaçıcı hastalığı şeklinde tanımlandığı bildirilmektedir. PAH

tıbbi terminoloji alanında koroner arter hariç aort, aort kanallarının tıkanmasını, daralmasını ve anevrizma hastalıklarını ifade edildiği ifade edilmiştir (10). PAH'lı tanısı alan bireylerde kullanılan tanı yöntemleri değerlendirildiğinde dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Çünkü yapılan tanı yöntemleri aynı zamanda kalp ve damar hastalığı riskinin yüksek olduğunu göstermesi nedeni ile önem arz etmektedir. PAH'lığına neden olan en önemli faktör aterosklerozun olduğu, ayrıca tromboz, emboli, vaskülit, diseksiyon, anevrizmal hastalıklar, fibromusküler displazi ya da travmalardan dolayı da periferik arter hastalığının meydana geldiği belirtilmektedir (11).

Periferik arter hastalığı klinik şekilde incelendiği vücudun alt ekstremitelerdeki arterlerin tıkanıklığı ile gelişen hastalık olarak tanımlanmaktadır. PAH alt ekstremitelerdeki artelerin tıkanması ile birlikte serebrovasküler sistem arterlerini, üst ekstremitelerdeki arterleri ve visseral organ arterleri gibi koroner arter sistemi haricindeki tüm periferik arterleride etkileyen patolojik bir hastalıktır. Periferik arter hastalığının altında yatan etken genellikle ateroskleroz olmakla birlikte yaşın ilerlemesi ile kronik arteriyel tıkaçıcı hastalıklar sonucu gelişmektedir. Periferik arter hastalığı genellikle alt ekstremitelerdeki yüzeysel femoral arter ve popliteal arter alanlarında gelişen tıkanıklıklardan kaynaklanan semptomlar ortaya çıkmakta ve tanı alan bireylerin baldır alanlarında belirli sürelerde ağrı ve topallama şikayetleri olduğu ifade edilmektedir (12). PAH hastalarında belirli sürelerde meydana gelen topallama şikayetleri, bireylerin yürüyüş yaptıkları mesafede kasların metabolik gereksinimine yanıt veremeyen arteriyel dolaşımdan kaynaklı ağrıların oluşması, dinlenme ile bu ağrıların sona ermesi ve yinelenen yürüyüş durumundan sonra ağrı şikayetlerinin tekrar oluşması ile ortaya çıkan klinik tablodur. Periferik arter hastalığı ayrıca vitrin hastalığı olarak tanımlanmaktadır (13). Bu hastalığın özelliğinde belirli aralıklarda bireylerde meydana gelen topallama şikayetleri sık sık yürüyüş yapan hastalarda görülürken, ileri yaş grubunda olan bireylerde artrit, kas hastalıkları ve fiziksel aktivite yetersizliğinden dolayı tariflenmeyebilir. Ayrıca ileri yaş grubunda olan bireylerde kardiyovasküler hastalıklar ya da pulmoner yetmezlikte de efor kısıtlayıcı dispne gibi nedenlerden dolayı PAH semptomlarının belirgin bir şekilde görülecek aralıkta yürüyüş yapamayabilirler. Bu nedenlerle iyi bir dolaşıma sahip olan hastalarda şikayetler olmayabilir. Bu nedenle periferik arter hastalığı tanısı alan ileri yaş

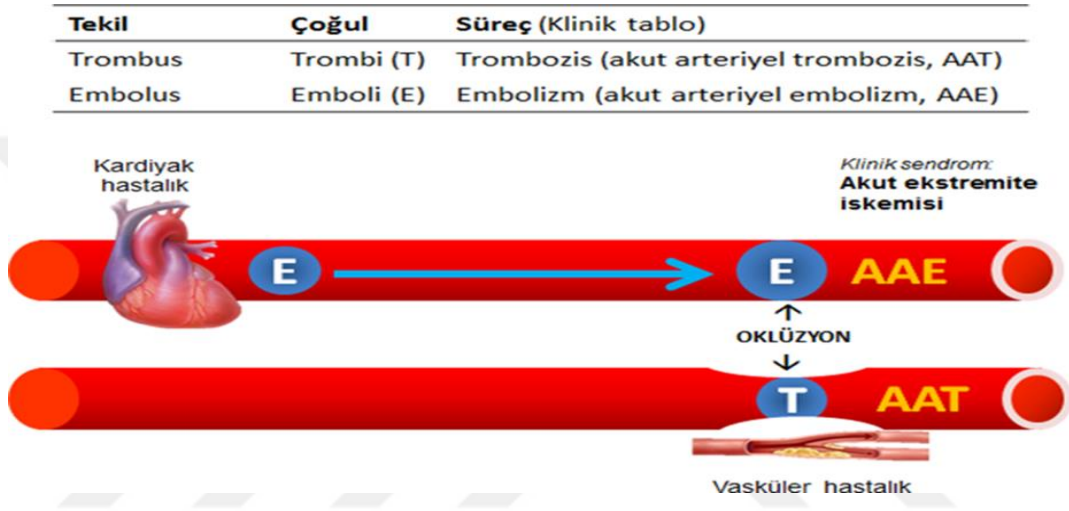
grubunda olan bireylerin bazılarında belirti veya şikayetlerin olmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. İleri yaş grubunda olan bireylerde hipertansiyon, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, kas iskelet hastalıkları, hiperlipidemi, nörolojik hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar gibi ek kronik hastalıklar görülmektedir. Bu nedenle periferik arter hastalığına neden olan aterosklerozun sistemik bir hastalık olarak değerlendirilmesi ve periferik arter hastalığı ile ilgili şikayetlerle polikliniğe başvuran bireylerin tüm kronik hastalıkların eşlik etme potansiyeli kesinlikle değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir (14). İleri yaş grubunda olan bireylerin yaş ile beraber aterosklerotik hastalıkların eşlik etme popülasyonu giderek yaygınlaşmakta 80 yaş grubunda olan periferik arter hastalığı oranları ile birlikte koroner arter hastalığı prevalansının %60'da, 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 gerektiği ifade edilmektedir. Çünkü periferik arter hastalığı tanısı alan bireylerde mortalite oranlarının artmasına neden olan faktörün serebrovasküler hastalıklar ve koroner arter hastalıkların ek hastalık olarak bulunmasıdır. Bu nedenle tanı alan bireylerin tüm hastalıklar açısından değerlendirilmeleri gerektiği bildirilmektedir (15).

1.2. Patofizyoloji

PAH'lığının temel fizyoloji ve patofizyoloji mekanizmasında öncelikle periferik arter hastalığında temel neden inflamasyondan kaynaklanan ateroskleroz hastalığıdır. Ateroskleroz hastalığı arterlerin iç katmanlarında meydana gelen inflamasyon kaynaklı arterlerin sertleşme, kalınlaşma ve tıkanıklıktan dolayı dolaşımı önemli derecede etkileyen bir hastalıktır. Ateroskleroz hastalığı yapı olarak incelendiğinde üç ayrı türde sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırma yağlı çizgilenmeler, fibröz plaklar ve komplike lezyonlar olarak üç gruba ayrılmaktadır (16). Yağlı çizgilenme türü; arterin iç katmanlarında çok sayıda lipid damlacıklarının birikerek oluşan tıkanıklık durumudur. Fibröz plak türleri; arterlerin iç yapısında lipid plakları, makrofaj köpük hücrelerinde ve ekstrasellüler matriks içinde yer alarak tıkanıklık oluşturmaktadırlar. Komplike olan lezyon türleri ise; arterlerin iç yapısında

biriken lipid lezyonları, inflamatuvar hücreler ve fibröz dokunun yanında, hematoma ve trombotik tortuları içeren lezyonların birikmesi meydana gelen oluşumlardır (17).

Ateroskleroz plakları en fazla distal aorta, ana iliak arter, eksternal iliak arter, yüzeyel femoral arter distali ve tibial arter alanlarında oluşum gösterme eğiliminde oldukları ifade edilmektedir. Bu nedenle dolaşımdaki akım düzeyi addüktör kanalda, yüzeyel femoral arter distalinde kas ve fasyaların ekstrensek alanda bası oluşturması nedeni ile türbülans oluşturduğu bildirilmektedir (17).



Şekil 1. Akut ekstremite iskemisi (18).

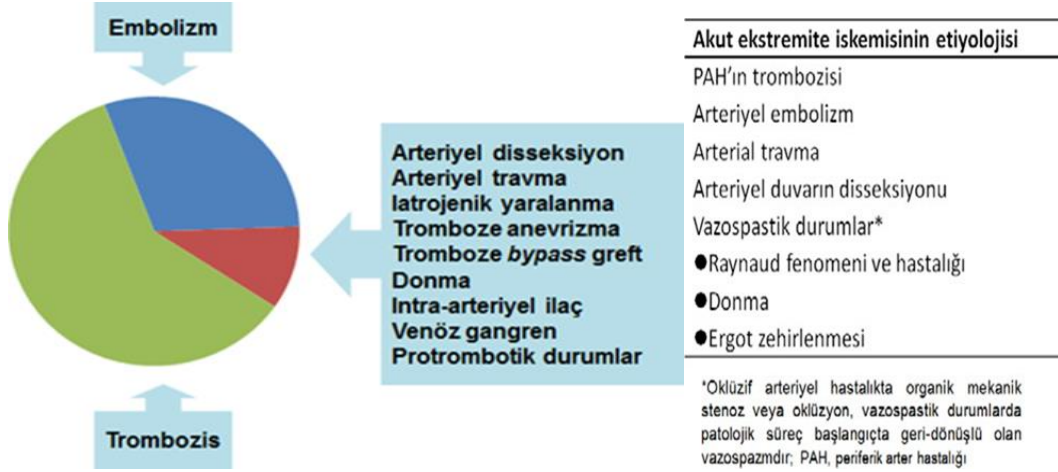
Periferik arter hastalığında arteriyel kalınlaşma düzeyi, gelişim hızı, plakların yerleşim yerleri, kollateral damarların olup olmaması ve ek kronik hastalıkların varlığına göre değişiklik gösterdiği bildirilmektedir. Örneğin; hipertansiyon ve diyabet hastalığı olan bireylerde periferik arter hastalığı yaygınlığının normal süreden beş yıl gibi daha erken dönemde ortaya çıktığı ifade edilmektedir. Ateroskleroz hastalığı aortoiliak, femoropopliteal gibi büyük arterlerde daha fazla meydana gelirken kronik hastalığı olan bireylerde femoral arter, anterior tibial arter, posterior tibial arter ve dijital arterler gibi küçük arterlerde meydana geldiği bildirilmiştir (18). Kronik hastalıklar arasında özellikler diyabet hastalarında arteriyel tıkanıklar daha önemli derecede oluşmakta, kollateral oluşumun daha az olduğu ifade edilmektedir. Bu nedenle diyabet hastalığı olan bireylerde tedavi edilemeyen ülser, gangren ve amputasyonlar daha fazla oluşmaktadır (19).

Periferik arter hastalığı olan bireylerde belirli aralıklarla oluşan yürüyüş esnasında oluşan ağrının patofizyolojik mekanizması şu şekilde açıklanabilir. Dolaşım yetersizliği sonucu oluşan kronik iskemi altında yer alan iskelet kasında ciddi metabolik değişiklikler oluşmaktadır. Bu değişiklikler metabolik açığın artması, mitokondrial respirasyon kontrolünün değişmesi, iskemik oksidatif stresin artması, somatik mitokondrial Deoksiribonükleik asit mutasyonunun artması şeklinde açıklanmaktadır. Bunların sonucunda kaslarda zayıflama, işlev bozukluğu, yürüyüşte kısıtlanma ve ağrı şeklinde ifade edilmektedir (19).

Periferik arter hastalığının etiyojisi incelendiğinde temel olarak iki ayrı sınıfa ayrılmaktadır. Bunların en başında sık sık karşılaştığımız ateroskleroz olduğu, ikinci sınıfta yer alan diğer damar hastalıklarının oluşturduğu bildirilmektedir. Bu hastalığın etiyojileri arasında yer alan ateroskleroz dışında kalan diğer damar hastalıklarının oluşmasına neden olan arterlerdeki plak nedenleri şunlardır (20);

- Periferik emboli
- Konjenital ve edinsel aort koartasyonu
- Eksternal iliyak arterin endofibrozisi
- Fibromusküler displazi
- Popliteal anevrizma (sekonder tromboembolizm ile beraber)
- Primer vasküler tümörler
- Uzun travma veya radyasyon hasarı
- Takayasu hastalığı
- Tromboanjitis obliterans (Buerger hastalığı)
- Persistan siyatik arter trombozu
- Cinsiyet (erkek) neden olduğu ifade edilmektedir (20).

Ateroskleroz, elastik arterler arasında olan aorta, karotis ve iliyak arterler ile büyük ve orta büyüklükteki müküler arterlerin, koroner ve popliteal arter duvar yapılarının kalınlaşması ve elaskiyetinin kaybolması ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Aterosklerozun meydana gelmesine neden olan plakların oluşmasına neden olan kolesterol ve fibröz bir şapka ile çevrili olan bir lipidlerdir. Ateroskleroza neden olan plakların iç yapısının yumuşak, dış yapısının sert olması neden ile Yunanca “athero” (lapa) ve “sclerosis” (sertleşme) sözcüklerinden türetildiği ifade edilmektedir (21).



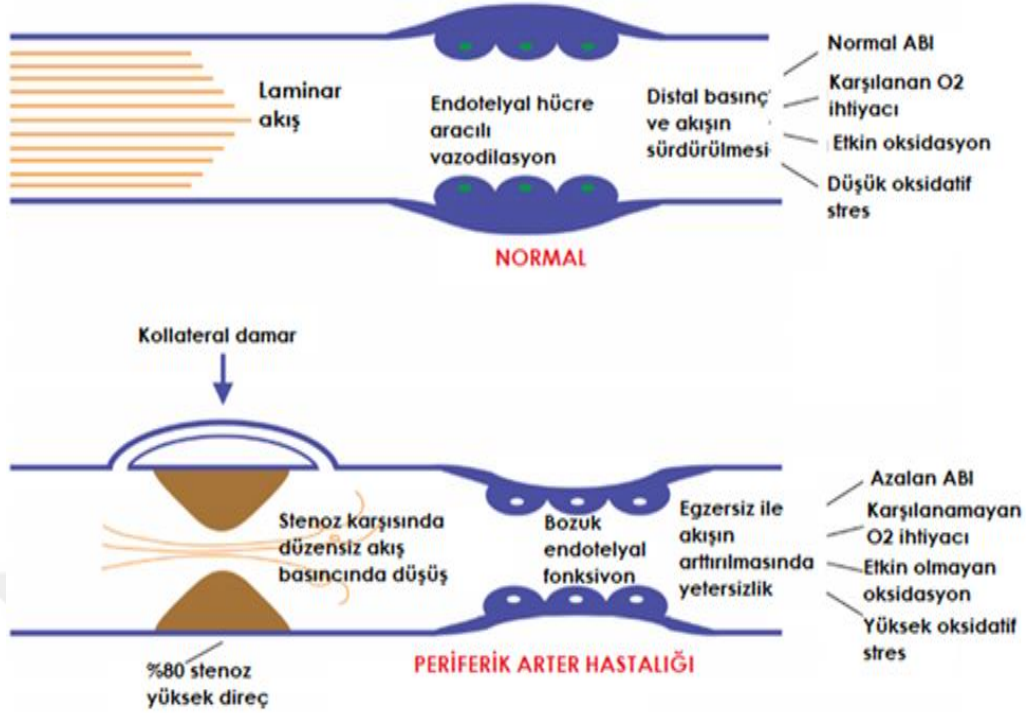
Şekil 2. Akut ekstremitte iskemisinde etiyolojik nedenler (21).

Ateroskleroz arterlerin iç yapısında bulunan plazmadan dolayı aterojenik lipoproteinlerin; özellikle de düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) yoğun bir şekilde birikmesine karşı karışık bir inflamasyon ve fibroproliferatif cevaptan oluşmaktadır. Ateroskleroza yardımcı olan hücreler endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, lökosit (özellikle monosit) ve trombosit gibi kan parametrelerinin yardımcı olduğu ifade edilmektedir. Arterlerde plakların birikmesinin ilk evresi endotel fonksiyon bozukluğunun oluşması, daha sonra arterlerin iç yapılarında oluşan vazokonstriksiyon, trombosit ve damar duvarı etkileşimi sonucunda inflamasyon, pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ve damar düz kas hücrelerinin çoğalması olarak sıralanmaktadır (22).

Periferik arter hastalığında patofizyolojik sistemler, kas-iskelet sisteminde besin maddeleri ve oksijenasyon ile iskelet kaslarında besin gereksinimi arasında bulunan dengeyle ilişkilidir. Bireylerin yapmış oldukları eforda iskelet kasının gereksinimi oksijenasyonu aştığında, laktat ve diğer metabolizma sonucu oluşan maddelerin birikmesi ile lokal duyuşal reseptörlere uyarı gittiğinde bireylerde yürüyüş esnasında ağrılar meydana gelmektedir. Alt ekstremitelerde dolaşım ve oksijenasyon tüketimi dinlenme esnasında normal olarak görülmekte fakat periferik arterlerde tıkalı plakların varlığında, fiziksel aktivite yapan kasın fiziksel aktivite dolaşıma ulaşması önlenmektedir (22). Daha sonra dolaşımı engelenen iskelet kası ciddi derecede metabolik değişikliklere karşı maruz bırakılmaktadır. Dolaşımı engellenen iskelet kaslarında metabolik işlev açığında artış olması, mitokondrial respirasyon

fonksiyonlarında değişiklik olmasına, iskemik oksidatif stres düzeyinde artış olması ve somatik mitokondrial DNA mutasyon düzeyinde de artış olması ile gün geçtikçe kaslarda zayıflama, disfonksiyon ve bireylerde yürüme kısıtlılığı meydana geldiği belirtilmektedir (23).

Periferik arter hastalığı patofizyolojik olarak aterosklerozun neden olduğu tıkanıklığın dolaşımı ne seviyede etkilediğine bağlıdır. Arterlerde oluşan %50 oranında daralmalar dolaşımdaki azalmaya neden olmakta, dolaşımın sınırlandırılması olarak kabul edilen oran ise %75 olduğu bildirilmektedir (23). Arter çapında oluşan daralma ilerledikçe veya tam anlamıyla tıkanıkça, dolaşım tıkanık arterden kaynaklı olarak küçük atardamarlara doğru yön değiştirerek kollateral dolaşımın oluşmasına neden olur. Bu dolaşım distal perfüzyonu muhafaza etmesine karşın küçük arterlerin ağı ana arterin sağladığı dolaşımı sağlayamaz. Alt ekstremitelerdeki dolaşımın engellenmesi periferik arter hastalığının karakteristik belirtilerinin ayırt edici özelliğine sahiptir. Alt ekstremitenin kasları, bireyin yürüyüş yaptığı esnada 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 ve alt ekstremitelerdeki kaslarına daha çok perfüzyon sağlanamadığı bildirilmektedir (24). Arterlerde oluşan bu dolaşım gereksinim uyumsuzluğu hastalarda ağrı, kramp ya da halsizlik gibi görünen kasların belirli bir süre dolaşım yetersizliğine neden olarak hasta yürüyüş eylemine son verir. Bireyler genellikle kasın enerji gereksinimi minimum düzeye indirerek dolaşım yetersizliği belirtilerini gidermektedirler. Bu dolaşım yetersizliği, artan enerji ihtiyacı ve belirli bir süre oluşan kas iskemisi hastalarda yürüyüş anında oluşan ağrı (klaudikasyo) patofizyolojisini oluşturduğu bildirilmektedir (24). Normal arter ile periferik arter hastalığında hemodinamik değişimler aşağıda şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 3. Periferik arter hastalığında hemodinamik değişiklikler ve normal arterin arasındaki fark (25).

1.3. Periferik Arter Hastalığı Etiyoloji

Periferik arter hastalığının etiyolojisi incelendiğinde en temel nedeninin ateroskleroz hastalığının ilk sırada geldiği, diğer nedenler arasında ise; travma, diseksiyon, trombüs, emboli, geçirilmiş ameliyatlar, tümör hücreleri, bağ doku hastalıkları, Leriche sendromu ve tromboangitis gibi nedenler neden olduğu bildirilmektedir. Ayrıca bağışıklık sistemi ve bağ doku hastalıkları arasında yer alan Takayasu arteriti ve dev hücreli arterit'in de neden olduğu ifade edilmektedir (26).

Leriche sendromu aortoiliak alanda meydana gelen tutulum olarak tanımlanmaktadır. Leriche sendromunda yürüyüş esnasında ağrı, alt ekstremitelerde dolaşım yetersizliğine ek olarak internal iliak dolaşımının da etkilenmesinden dolayı cinsel iktidarsızlık tablosunun ortaya çıktığı bildirilmektedir. Bilateral ana iliak arterlerde, bifurkasyon kanalında oluşan darlık ya da infrarenal aorta darlığı ile birlikte olmasından dolayı önemli derecede hastalığın artmasına neden olan faktörler arasında yer almaktadır (27).

1.4. Periferik Arter Hastalığı Epidemiyoloji

PAH'lığı görülme oranları gelişmiş ülkelerde ateroskleroz hastalığının artmasından dolayı daha fazladır. Bu nedenle ateroskleroz önemli derecede morbidite ve mortalite oranlarının artmasına neden olmaktadır (28). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), (2020) raporuna göre dünya genelinde morbidite ve mortalite oranlarının artmasına sebep olan hastalıkların, kardiyovasküler hastalıklar olduğunu bildirmiştir (29).

Periferik arter hastalığı ve kardiyovasküler hastalıkların gelişmesine neden olan başlıca risk faktörlerinden olan ateroskleroz periferik arter hastalığının yaygınlık oranlarının artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle PAH olan hastalarda kardiyovasküler hastalıklarının eşlik etmesi açısından değerlendirilmelidir (29). Cassar ve arkadaşlarının (2010) Kombine koroner arter hastalığı ve periferik vasküler hastalığın yönetimini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada periferik arter hastalığı olan bireylerde anjiyografik olarak ciddi koroner arter hastalığı görülme yaygınlığının %40-80 arasında olduğu belirlenmiştir (21).

Periferik arter hastalığının epidemiyolojisini belirlemek amacıyla yapılan birçok çalışmada klinik olarak tanı konulması için girişim olmadan yapılan ölçümler arasında ayak bileği kol basınç indeksi kullanılmaktadır (30). Agnelli ve arkadaşlarının (2020) Aterosklerotik periferik arter hastalığı ile ilişkili morbidite ve mortalite oranlarını değerlendirmek amacıyla yapmış oldukları sistematik bir derleme çalışmasında periferik arter hastalığının 40 ve üzeri yaş grubunda olan bireylerde görülme oranının %7 olduğu, 65 yaş ve üzeri yaş grubunda olan bireylerde görülme oranının %25 olduğu ve birçok yapılan araştırmada erkeklerde görülme oranının daha fazla olduğu belirtilmiştir (31).

Periferik arter hastalığının en yaygın görülen belirti ve bulgusunun en sık görülen semptomu olan bireylerin belirli bir mesafede yürüdükleri zaman ortaya çıkan, sıklıkla baldır arka kısmında kramp tarzında ve istirahatle geçen ağrı., (intermittant klaudikasyon) olduğu, bu şikayetleri yapan hastaların çoğunun 65 yaş ve üzeri yaş grubunda olan bireylerde olduğu, 55 yaş olan bireylerin %8 oranında görüldüğü, yaş arttıkça bu şikayetlerin sıklık oranlarında artış olduğu ifade edilmektedir (31). PAH'lığında alt ekstremitelerde meydana gelen amputasyon oranları incelendiğinde her yıl 1 milyon insanda 250 hastanın alt ekstremitelerinin amputasyonla karşı karşıya kaldığı bildirilmektedir. PAH'lığının ilerleyen evrelerinde dinlenme esnasında oluşan

ağrı ve gangren durumlarını içeren alt ekstremitelerde iskemi tablosuna her yıl 1 milyonda 250 hasta eklendiği ifade edilmektedir. Kritik alt ekstremitte iskemi tablosunun 1 milyonda 250-1000 arasında değiştiği, bu oranında periferik arter hastalığı olan bireylerin %3'ünü etkilediği belirtilmektedir (32).

Periferik arter hastalığı tüm ülkeler incelendiğinde dünya nüfusunun %14'ünü etkilediği bildirilmektedir. Periferik arter hastalığı tanısı alan bireylerin %75'inin gelir düzeylerinin düşük, orta seviyede olduğu ve gelişmekte olan ülkelerde daha fazla görüldüğü ifade edilmiştir (33). Dünya sağlık örgütü'nün (DSÖ) 2018 rapurna göre 2010-2018 yıllarında periferik arter hastalığının gelişmekte olan ülkelerde ve düşük gelirli bireylerde bu hastalığın prevalansı %32 gibi oranda artış olurken, gelir düzeyi yüksek olan ve gelişmiş ülkelerde bu oran %14 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu hastalığın prevalansının yaş ile birlikte paralel bir şekilde artış gösterdiği, 45 yaş grubunda bu oran %6 iken, 65 yaş ve üzeri olan bireylerde bu oran %15, 80 yaş ve üzeri grubunda olan bireylerde bu oran %30 olduğu ifade edilmektedir (34). Bauersachs ve arkadaşlarının (2019) Koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığı yükü: bir literatür taraması yaptıkları çalışmada dünya çapındaki KAH prevalansının yaklaşık %5-8 ve PAH prevalansının %10-20 arasında olduğu ve KAH'lı hastaların %18-35'inde ve PAH'lı hastaların %46-68'inde bir veya daha fazla vasküler yatakta hastalık olduğu bildirilmiştir (35). Başgöz ve arkadaşlarının (2017) Periferik arter hastalığı ve kalp tarama üzerine yaptıkları çalışmada Türkiye'de periferik arter hastalığı nüfusun %30'unu etkilediği ifade edilmiştir (36).

PAH'lığı yaygınlık oranı incelendiğinde 45 yaş ve üzeri olan bireylerde daha fazla görülmektedir. Bu nedenle periferik arter hastalığı nüfusun yaşlanması ile gelişmiş olan ülkelerde klinik problem olarak giderek prevalansında artış olacağı tahmin edilmektedir (36). Addison ve arkadaşlarının (2018) Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) birinci basamak sağlık hizmetlerinde yaptıkları bir araştırmaya göre periferik arter hastalığı yaygınlığının beyaz ırklarda %15 oranında görüldüğü, siyah ırklarda ise %25 oranında görüldüğü bildirilmiştir (37).

Periferik arter hastalığı 55 yaş ve üzeri olan insanlarda %15 oranında görüldüğü, avrupa ülkelerinde bu oranın 55-75 yaş grubunda olan bireylerde görülme oranının %7 olduğu ifade edilmektedir (37). Shu ve Santulli (2018) Periferik arter hastalığına ilişkin güncelleme: Epidemiyoloji ve kanıta dayalı gerçekler üzerine 55-70 yaş

aralığında 6800 birey ile yaptıkları çalışmada bireylerin %30'unda periferik arter hastalığı tanısı konulduğu bildirilmiştir (38). Ramalhao ve arkadaşlarının (2014) Arteriyel periferik hastalık-ayak bileği kol indeksinin değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada çalışmaya katılan 55-60 yaş arasındaki bireylerin %18'inde periferik arter hastalığı tanısı konulduğu bildirilmiştir (39). Türkiye'de Karabay ve arkadaşlarının (2012) 1423 birey ile yaptıkları çok merkezli bir tarama çalışmasında yaşları 60-85 yaş arasında oldukları, %80'inin kadın, %20'sinin erkek olmak üzere toplam 1423 hasta incelenmiştir. Hastaların %75'inin hipertansiyon, %22'sinin diyabet, %71'inin dislipidemi gibi hastalıklar olduğu ve %21'inde periferik arter hastalığı tanısı konulduğu ifade edilmiştir (40).

1.5. Periferik Arter Hastalığı Risk Faktörleri

1.5.1. Yaş

Periferik arter hastalığı genellikle yaşın ilerlemesi ile ortaya çıkan bir hastalıktır. 55 yaş ve üzeri bireylerde görülme yaygınlığının oranı %7 olmakla birlikte, hastaların %25'inin 75 yaş ve üzeri olan bireylerin oluşturduğu bildirilmektedir (41). Corlin ve arkadaşlarının (2020) Framingham çalışmasında yetişkinlik boyunca ideal kardiyovasküler sağlık süresinin kardiyometabolik sonuçlar ve mortalite ile ilişkisini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada periferik arter hastalığının yaygınlığının 65-75 yaş aralığında olan erkeklerin, 35-45 yaş aralığında olan erkeklerden risk düzeyinin 10 kat daha fazla olduğunu, ayrıca kadınlarda da yaşın ilerlemesi ile riskin arttığını bildirmişlerdir (42).

1.5.2. Hipertansiyon

Kardiyovasküler olayların azaltılmasında sistolik kan basıncı'nın düşürülmesi önem arz etmektedir. İngiltere Prospektif Diyabet Çalışmasında (UKPDS) sistolik kan basıncının değerinde yer alan her 10 mm/Hg artış, periferik arter hastalık risk oranını %25 arttırdığı bildirilmektedir. Ayrıca Framingham Kalp Çalışmasında 160/95 mm/Hg'nin üstünde olan kan basıncı değerlerinde olan bireylerin yürüyüş anında ağrı (kladikasyo) görülme riskinde 4 kat artış olduğu vurgulanmaktadır (43).

Ulusal komite (JNC)'nin Framingham vakaları ile yapılan araştırmaları incelediğinde hipertansiyonun periferik arter hastalığının en temel risk faktörleri

arasında olduğunu belirtmektedirler. Fakat bireyler yürürken ağrı oluşma riskini azaltıcı veya hastalığın daha fazla ilerlemesi önleyen tedavi ile ilgili veriler yer almadığı, hipertansiyon hastalığının taranması, değerlendirilmesi ve tedavisine ait rehberi, PAH'ın iskemik kalp hastalığı riskini artırdığını ortaya koyduğu vurgulanmıştır (43).

1.5.3. Sigara tüketimi

Sigara tüketimi bireylerde ateroskleroz ve periferik arter hastalığı oluşumuna neden olan önemli derecede yönetilebilen bir değişkendir. Sigara tüketiminin neden olduğu atardamar intimasında dejenerasyonu takiben yağ plaklarından oluşan kalınlaşmaya neden olduğu pek çok faktörün katıldığı gösterilmiştir. Bu faktörlerin; vazokonstriksiyon nedeniyle oluşan sempatik sistem aktivasyonu, endotel fonksiyon bozukluğu, trombosit aktivite düzeyinden yükselme, fibrinojen konsantrasyonunda artış, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyinde artış ve endotelden salınan doku plazminojen aktivatör işlevlerinin engellenme düzeyinde artış olarak sıralanabilir. Bireylerde sigara tüketiminin minimum düzeye indirgenmesi, alt ekstremitte bulgularının önemini, ağırlığını ve periferik arter hastalığının ileri evrelere gitmesini, alt ekstremitelerde dolaşımın sağlanmasını ve amputasyon oranlarında önemli derecede azaltacağı bildirilmektedir (44).

PAH'lığının en önemli formu olan alt ekstremitelerde dolaşım yetersizliğinin sigara tüketen bireylerin %18'inde görüldüğü epidemiyolojik çalışmalarda belirlenmiştir. Ayrıca sigarayı bırakan bireyler ile yapılan yedi yıllık izleme çalışmasında alt ekstremitte dolaşım yetersizliğinin görülmediği bildirilmiştir. Sigara tüketiminin bırakılması periferik arter hastalığının uzun dönem görülen komplikasyonları olan miyokard enfarktüs riski ve ölüm riskini minimum düzeye indirgenmesine yardımcı olmaktadır. 10 yıllık yaşamı sağlıklı bir şekilde sürdürme değişkenleri açısından karşılaştırma yapıldığında ise sigara tüketimini bırakan ilaç tedavisi kullanan periferik arter hastalarının şansı, sigara tüketimine devam eden bireylere göre iki daha fazla olduğu bildirilmektedir (45).

1.5.4. Diyabetes mellitus

Periferik arter hastalığı olan bireylerde diyabetes mellitus hastalığının olması histolojik olarak diyabetes mellitus hastalığı olmayan hastalarla benzerlik göstermekle

birlikte ciddi farklılıkların olduğu ifade edilmektedir. Diyabetes mellitus hastalığı olan periferik arter hastalarında oluşan farklar incelendiğinde epidemiyolojik olarak; insidans, prevelans oranlarında artış, klinik olarak ateroskleroz düzeyinin hızlı bir şekilde ilerlemesi, dolaşımın yetersiz olması, alt ekstremitelerde ülser, gangren ve amputasyon gibi farklılıkların olduğu, ayrıca arterlerin kalınlaşması ciddi anlamda daha sık görüldüğü belirtilmektedir (46).

Diyabetes mellitus hastalığı, periferik arter hastalığı ve aterosklerozun önemli risk faktörleri arasındadır. Arterin iç duvar yapısında oluşan zararlı etkiler nedeniyle Damar duvarlarına zararlı etkilerinden dolayı yağ plakların oluşma riskini artırmaktadır. Ayrıca kan hücrelerini önemli derecede etkilediği, trombosit agresyonu, trombofili durumu ve fibrinojen seviyesinde artış gibi etkilere neden olmaktadır. Yürüyüş yaparken bazı zamanlarda ağrı oluşan diyabetes mellituslu hastalarda amputasyon riskinin %25 olduğu ifade edilmektedir (47).

Low Wang ve arkadaşlarının (2016) Diyabetes mellitus hastalığı olan bireylerde kardiyovasküler hastalıklar ve aterosklerotik durumları inceledikleri çalışmada diyabetes mellitus hastalığı olan bireylerde periferik arter hastalığı ve ateroskleroz oluşma riskini iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (48).

Periferik arter hastalığı olan bireylerde diyabet hastalığının varlığı genellikle asemptomatik olmasından dolayı, bu hastalara kesin tanı konulmasının ve yaygınlık oranlarının saptanmasının güç olduğu vurgulanmaktadır. PAH'lığı olan bireylerde diyabet hastalığının olması kötü sonuçların oluşmasına neden olmakta, bunların başında koroner arter hastalığı gelişmes riskini artırmakta, bacaklarda önemli derecede anatomik arter hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Ayrıca bireylerde kronik bacak iskemisinin klinik durumu daha kötü ilerlemekte ve hastaların %35'inde amputasyon riski, %25'inde ise ölüm riski oluşmaktadır (49).

Periferik arter hastalığı olan bireylerin %25'inin Tip 2 diyabetes mellitus hastalığının olduğu ve bu hastalarda genellikle kladikasyo probleminin olduğu, %36'sında ise alt ekstremitelerde ülser oluşma riskinin arttığı bildirilmektedir. Diyabetes mellitus hastalığı olan bireylerde periferik arter hastalığına ilişkin belirtilerin ortaya çıkmasındaki güçlüğü en önemli nedeni periferik duydaki çoklu nöropatiden dolayı kladikasyo durumuna ait problemlerin gözden kaçırılmasıdır. Ayrıca birçok hastada nörospinal ve nöromüsküler hastalıkların olması nedeni ile

yürüyüş yapmamakta bu nedenle de kladikasyo zorluklarını yaşamadıkları belirlenmiştir (49). Zhang ve arkadaşlarının (2018). Yüksek risk altındaki Çinli diyabet hastalarında alt ekstremitte arter hastalığının epidemiyolojik özelliklerini incelemek amacıyla 10681 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların %39'unda tip 2 diyabetes mellitus hastalığı olduğu, %28'inde normal glukoz toleransı belirlenmiştir (50).

1.5.5. Hiperlipidemi

Aterosklerozun gelişmesine neden olan önemli risk faktörleri arasında hiperlipidemi gelmektedir. Hiperlipidemi, arter duvarının ve arter duvarının iç yapısının normal fonksiyonlarının bozulmasından dolayı ateroskleroza oluşmasına neden olmaktadır. Perifeirk arter hastalığı olan bireylerde, HDL düzeyinin düşük olması kolesterol ve trigliserid düzeyinin yükek olması metabolik sendroma benzer şekilde dislipidemiye yatkın olmaktadır (51).

1.5.6. Kronik böbrek yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği, periferik arter hastalığı ile bağlantısı olmayan bağımsız bir risk faktörü arasında yer almaktadır. Diyaliz tedavisi gören hastaların %35'inde, 3'üncü evrede olan hastaların %25'inde, 70 yaş grubunda olan ve diyaliz tedavisinin son evresinde olan hastaların %48'inde periferik arter hastalığı görüldüğü bildirilmektedir (52).

1.5.7. Hiperhomosisteinemi

Hem edinsel hem de kalıtsal faktörler sonucunda oluşabilen anormal plazma konsantrasyonları ile karakterize olan hiperhomosisteinemi periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı ve serebro vasküler hastalıkların bağımsız risk faktörleri arasında yer almakta ve kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle meydana gelen ölüm riskinin artmasına neden olmaktadır. Homosistein, arter duvarının iç yapısında yer alan hücrelerin oksidatif hasarı ile aterogenezi artmasına neden olmaktadır. Ayrıca LDL kolesterol düzeyinin artmasına neden olmakta, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu artar ve tüm bu faktörlerde aterosklerozun hızlı bir şekilde meydana gelmesine neden olmaktadır (53).

1.5.8. Lipoprotein a (Lp(a))

Lp(a), LDL kolesterole benzer şekilde, glikoprotein ile ilişkilendirilen ve erken dönemde ateroskleroz, trombozun oluşmasına neden olan faktördür. Golledge ve arkadaşları (2020) Serum lipoprotein (a) periferik arter ameliyatı gereksinimi ve periferik arter hastalığı olan kişilerde major advers kardiyovasküler olayların insidansı ile ilişkisini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada periferik arter hastalığının gelişiminde Lp(a)'nın bağımsız bir faktör olduğu bildirilmiştir (54).

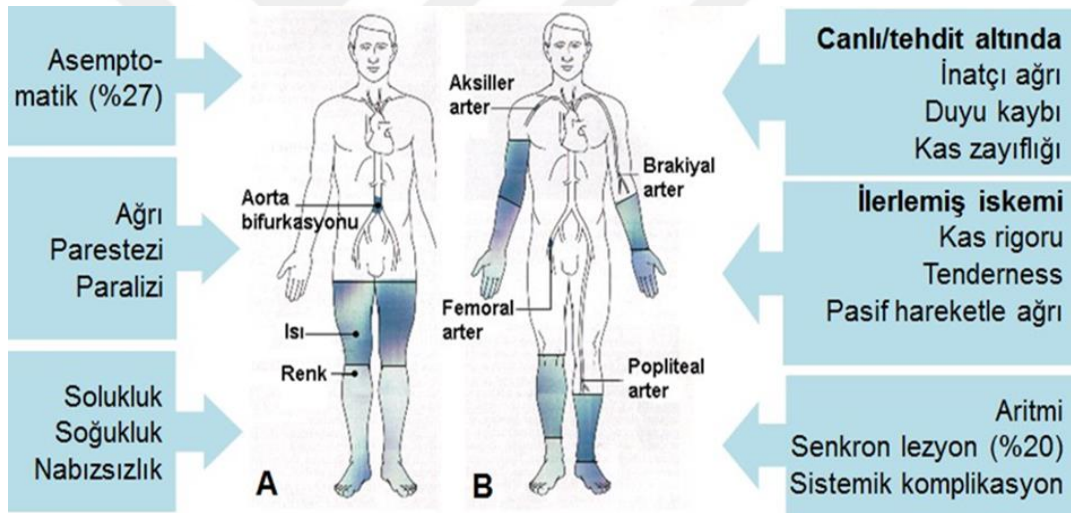
1.5.9. C - Reaktif Protein

Plazma C reaktif protein (CRP), karaciğerin sitokinlere karşı oluşturduğu tepkiyle meydana gelen inflamasyon durumunun olacağı tahmin edilmekte ve bu durumun ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar riskinin arttırdığı düşünülmektedir. McDermott ve arkadaşlarının (2016) Periferik arter hastalığı olan ve olmayan hastalarda fonksiyonel düşüş: c-reaktif protein ve d-dimer düzeylerindeki yıllık değişimlerin öngörü değerini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada total kolesterol/ artmış düzeydeki lipoprotein kolesterol oranı ile CRP'nin beraber, aralıklı kladikasyo bulgularının görülmesini sağlayan bağımsız ve önemli habercileri oldukları ifade edilmektedir (55).

1.6. Periferik Arter Hastalığında Klinik Durum

PAH'lığında klinik olarak en çok karşılaşılan belirti ve bulgu intermittan klaudikasyo olduğu (yürüyüş yapılırken ağrı oluşması) ifade edilmektedir. Bacaklarda yer alan kaslarda oluşan ağrı ve huzursuzluk durumu intermittan kladikasyon olarak tanımlanmaktadır (56). Klaudikasyo, insanlarda daha çok fiziksel aktivite anında meydana gelir ve istirahat durumuna ortadan kaybolmaktadır. Bu durum genellikle baldır bölgesinde meydana gelmekte, fakat bazen uyluk ve kalça bölgelerinde de etkili olduğu ifade edilmektedir. Bu hastalığa sahip olan bireylerin %30'unda yürüyüş yaparken ağrı oluşmaktadır. Atipik klaudikasyo oluşmasında, bulgular görülmesede hasta yürümede güçlük çekebilir. Tipik klaudikasyoda, fiziksel aktivite yapılmasını engelleyen ek kronik hastalıkların olması nedeniyle alt ekstremitelerde meydana gelen bulguların ortaya çıkması durumunda hastalar fiziksel aktivite yapamayacak duruma geldikleri bildirilmektedir (56).

Klaudikasyo, fiziksel aktivite yapılması durumunda artan dolaşım gereksinimin giderilmemesinden dolayı toksik maddelerin yığılması ile meydana gelen klinik bir durumdur. Fiziksel aktivite anında alt ekstremiteler kaslarına tıkaç plaklar nedeniyle dolaşımın gerçekleşmemesinden dolayı, kasların metabolik gereksinimi ile sağlanan oksijen arasında meydana gelen uyumsuzluk sonucu kladikasyon ortaya çıkmaktadır. Klaudikasyo yaştan ilerlemesi ile daha çok artan ve yürüyüşte güçlük çekilmesine neden olmaktadır. Klaudikasyonun meydana gelebilmesi için önemli derecede tıkanma ve dolaşımın yetersiz olması gerekmektedir. Çünkü bacaklarda arteriyel dolaşım damar kanalları, artan dolaşıma tolerans gösterebilecek yapıya sahiptir. Bu nedenle bireylerin düzensiz fiziksel aktivitenin olduğu ya da fiziksel aktivitenin olmadığı bir yaşam tarzında arteriyel tıkanıklık durumu tam anlamıyla oluşmadan belirti ve bulgu görülmediği bildirilmektedir (57).



Şekil 4. Akut bacak iskemisinde klinik manifestasyonlar ve solukluk ve soğukluk dağılımının emboli lokalizasyonu ile ilişkisi (57).

Alt ekstremitelerde oluşan dolaşım yetersizliği, dinlenme dolaşımının metabolik gereksinimini karşılamayacak seviyede olması durumunda meydana gelmektedir. Klinik anlamda dinlenme durumunda oluşan ağrı şikayetleri ilerleme gösterdiğinde öncelikle ülser oluşmakta daha sonra gangren durumunun ortaya çıkacağı her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Dolaşım yetersizliği sonucu oluşan ağrı genellikle ayak sırt bölgesi ve ayak tabanında meydana gelmektedir. Dolaşım yetersizliğine bağlı ülser küçük travmalardan sonra oluşabilir ve iskemi nedeniyle tedavi edilemez duruma

gelir. Gangren ise genellikle dolaşımın hiç olmadığı alanlarda oluşmaktadır. Bu nedenle hastalar değerlendirilirken tüm analiz sonuçları göz önünde bulundurularak yapılması gerektiği ifade edilmektedir (58).

1.6.1 Periferik arter hastalığında kladikasyo sınıflandırılması

Kronik PAH'lığında görülen kladikasyonun sınıflandırılmasında, çoğunluklar Fontaine ve Rutherford sınıflandırma mekanizması kullanılmaktadır (Tablo 1-2) Fontaine sınıflama mekanizması klinik yönden uygulanması basit bir yöntemdir. Fakat veri değerlendirme ve tedaviye yanıtın analizi yönünden yeterli olmadığı ifade edilmektedir. Kladikasyo 4 ayrı sınıflandırmada değerlendirilmektedir. Bunlar; asemptomatik hastalık, kladikasyo intermittant evresi, istirahat ağrısı ve ülserasyon-gangren evresi olarak ayrılmaktadır (59).

Tablo 1. Fontaine evreleme sistemi (59).

Evre	Klinik
I	Asemptomatik
IIA	Hafif intermittant kladikasyo (yürüme mesafesi >200m)
IIB	Orta-önemli intermittant kladikasyo (yürüme mesafesi <200m)
III	Dinlenme ağrısı
IV	Ülserasyon ya da gangren

Tablo 2. Rutherford evreleme sistemi (59).

Derece	Kategori	Klinik	Nesnel ölçüt
0	0	Asemptomatik: Hemodinamik olarak önemli okluziv hastalık yok	Normal treadmill veya stress test
	1	Hafif kladikasyon	Treadmill egzersizlerini tamamlar,*pe AP>50 mm/Hg
I	2	Orta derecede Kladikasyon	Kategori I 1-3 arasında
	3	Siddetli kladikasyon	Treadmill egzersizlerini tamamlayamaz, peAP>50 mm/Hg
II	4	İskemik istirahat ağrısı	Dinlenme AP<60mm/Hg
	5	Minör doku kaybı: İyilemeyen ülser, diffüz pedal iskemili fokal gangren	Dinlenme AP<40mmHg, TP<40mmHg
III	6	Major doku kaybı: Transmetatarsal düzeyin üstüne uzanım	Dinlenme AP<40mm/Hg, TP<40mm/Hg

1.7. Periferik Arter Hastalığında Tedavi Yöntemleri

Periferik arter hastalığına yönelik yapılması gereken tedavi ve risk faktörleri modifikasyonu önerileri Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti tarafından 2017 yılında periferik arter hastalığı kılavuzunda önerildiği şekilde aşağıdaki tablo 3'te yer almaktadır (60).

Tablo 3. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti 2017 periferik arter hastalığı kılavuzu tedavi önerileri (60).

Öneriler	Sınıf	Derece
Sigaranın tüketiminin bırakılması bütün periferik arter hastaları için önerilmektedir.	I	B
Sağlıklı diyet ve fizik aktivite bütün periferik arter hastaları için önerilir.	I	C
Bütün periferik arter hastaları için statin kullanımı önerilir.	I	A
Bütün periferik arter hastaları için LDL kolesterol seviyesinin 70 mg/dl nin altına düşürülmesi veya bazal değer 70-135 mg/dl aralığında ise %50 azaltılması önerilir.	I	C
Diyabeti olan periferik arter hastalarında sıkı glisemik kontrol önerilir.	I	C
Semptomatik periferik arter hastalarında antiplatelet terapi önerilir.	I	C
Periferik arter hastalığı ve hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncının 140/90 mmHg nin altında tutulması önerilir.	I	A
Periferik arter hastalığı ve hipertansiyonu olan hastalarda ACE/ARB kullanımı ilk basamak tercih olarak düşünülmelidir.	IIa	B

1.8. Risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Periferik arter hastalığında tedavi yöntemleri arasında fiziksel egzersiz, sigara tüketiminin bırakılması, kilo verme gibi yaşam biçimindeki değişiklikler ile birlikte diyabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi ateroskleroza neden olan risk faktörlerinin tıbbi tedavileri önem arz etmektedir. Bu risk faktörlerine yönelik uygulanması gereken tedavi ve bakımın ihmal edilmesi durumunda hastalarda amputasyon, morbidite ve mortalite oranlarının artmasına neden olmaktadır (61).

Periferik arter hastalığı ateroskleroz düzeyinin ilerlemesi ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Ayrıca büyük oranda kardiyovasküler hastalıklar ve bu hastalıklardan dolayı meydana gelen ölüm oranlarının göstergelerindendir. Hastalarda diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi gibi risk faktörlerinin minimum düzeye

indirgenmesi, alt ekstremité, periferik arter hastalığının tedavisinde ve yaşam düzeyinin yükseltilmesinde hayati önem taşıyan faktörlerdir (61).

1.8.1 Sigara tüketiminin bırakılması

Periferik arter hastalığı olan tüm hastaların tütün ve tütün ürünlerini bırakmaları ülser, gangren, amputasyon ve en önemlisi yaşam kalitesinin her zaman en yüksek düzeyde tutulması için önem arz etmektedir. Tütün ve tütün ürünlerini bırakmak için hastaların davranışlarını şekillendirme terapisi, nikotin ihtiyacını karşılama tedavisi ve bupropion gibi yöntemler sağlık profesyonellerinin önerdiği yöntemlerdir (62).

1.8.2. Hipertansiyon Tedavisi

Hipertansiyon hastalığı olup, diyabetes mellitus hastalığı olmayan hastaların periferik arter hastalığından korunmak amacıyla hedeflenen kan basıncı değerinin 140/90 mm/Hg'dir. Hem DM hemde böbrek yetmezliği olan hastaların PAH'dan korunmak için, miyokard enfarktüs, hemipleji, kardiyovasküler hastalıklar ve bu hastalıklardan meydana gelen ölümleri önlemek için hedeflenen kan basıncı düzeyinin 130/80 mm/Hg'den olması gerektiği ifade edilmektedir. Hedeflenen kan basıncı düzeyinin sağlanması için antihipertansif tedavilerin doğru yöntemlerle uygulanması gerektiği bildirilmektedir. Periferik arter hastalığında beta adrenerjik blokörler etkili bir antihipertansif ilaçlar olduğu ve kontraendikasyonun olmadığı ifade edilmiştir. Kalp hastalıkları risklerini minimum düzeye indirmek ve PAH'dan korunmak için Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE) kullanımı önerilmektedir (62).

1.8.3. Diyabetes Mellitus Tedavisi

Literatürde yapılan çalışma sonuçları, agresif glisemik yönetimin, periferik arter hastalığı ile bağlantılı kardiyovasküler hastalıkların oluşturduğu riskleri önlediğine ilişkin verileri desteklemediği gözlemlenmiştir. İngiltere prospektif diyabet çalışması (UKPDS), mikrovasküler komplikasyon riskine sahip diyabet hastaları için hedeflenen glukoz seviyesinin, $HbA1c \leq \%7,0$ olarak önerdiği ifade edilmektedir. Doğru yöntemlerle yönetilen glisemik faktörün mikrovasküler hastalıkların ilerlemesini engellediği bildirilmiştir. Fakat periferik arter hastalığının ileri evrelere doğru ilerlemesini azaltıp, azaltmadığı ile kesin bir veri bulunmamıştır. Diyabetes

mellitus hastalığı ve periferik arter hastalığı olan bireylerin hiperglisemik durumlarının oluşturacağı komplikasyonlar öngörülmesinden dolayı dolaşımdaki şeker düzeyinin kontrol altına alınması, bireylerin günlük yaşamlarında her zaman ayaklarını ülser ve gangren açısından kontrol etmeleri gerektiği, klinik olarak ta 6 ayda bir kontrol edilmesi gerektiği, bunlarla birlikte hastaların düzenli ayak muayene ve ayak bakımı konusunda eğitim verilmesi hayati önem taşıdığı ifade edilmektedir (43).

1.8.4. Hiperlipidemi Tedavisi

Diyabetik olan periferik arter hastalığı olan hastalarda hiperlipidemi, makrovasküler hastalıkların oluşmasına neden olan önem risk faktörleri arasındadır. Lipid düzeyini düşürmek için kullanılan tedavi yöntemleri hastaların kardiyovasküler hastalıkların etki düzeyini minimum düzeye indirmek için etkili yöntemlerdir. Diyabetik periferik arter hastalığı olan bireylerde lipid düzeyinin düşürülmesi komplikasyonların ortaya çıkmasını engellemektedir. Lipid düzeyini indirmek için statinler önerilen bir tedavi yöntemidir, fakat statin veya fibratları tolere edemeyen hastalarda niasinin daha etkili olduğu ifade edilmektedir. Niasin tedavisi, yoğun bir şekilde lipoprotein düzeyini önemli ölçüde azalttığı, trigliserid ile düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyinide indirdiği bildirilmektedir (63). Periferik arter hastalığında LDL kolesterol düzeyini 100 mg/dl'den daha aşağı düzeyde ve çok yüksek düzeyde iskemik durum varsa LDL kolesterol düzeyini 70 mg/dl'den aşağı düzeye indirmek için koenzim A redüktaz inhibitörü tedavisinin etkili olduğu ifade edilmektedir. Periferik arter hastalığında düşük HDL, normal LDL ve yüksek trigliseride sahip olan hastaların fibrik asit türevlerinin tedavide kullanımı önerilmektedir. Koenzim A redüktaz inhibitörü koroner arter hastalıklarında miyokard enfarktüs ve mortalite riskini %35 oranında azalttığı belirtilmektedir (63).

Chionchio ve arkadaşlarının (2019) Periferik arter hastalığı olan hastalarda riski azaltmak için birincil ve yeni lipid düşürücü tedavi yöntemleri incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada, kladikasyonu olan bireylerde lipid düzeyini düşürücü tedavilerin yürüyüş aralığında artış olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca statin tedavilerinin kardiyovasküler hastalıklar ve serebrovasküler hastalıklar ile ilgili anlamlı sonuçlar veren en etkili lipid düşürücüler olduğu bildirilmiştir (64).

Mizzi ve arkadaşlarının (2019) Aralıklı klodikasyonu olan hastalarda periferik arter hastalığının ilerleme hızı üzerine yaptıkları sistematik bir derleme çalışmasında polikosanol tedavi grubunun lovastatin grubundan daha etkili olduğu bildirilmiştir. Kontraendikasyon yönünden incelendiğinde Heart Protection çalışması simvastatin'in tümör hücrelerini artırmadığı fakat nonmelanom cilt kanseri riskini minimum düzeyde artırdığı belirlenmiştir. Çalışmada sulodeksid tedavisinin majör kontra endikasyonlarının olmadığını fakat enjeksiyon alanında ağrı, sporadik epigastrik hassasiyet ve kalp bölgesinde yangı gibi kontraendikasyonlarının saptandığı belirlenmiştir (65).

Masson ve arkadaşlarının (2021) Periferik arter hastalığı olan hastalarda lipid düşürücü tedavinin majör olumsuz ekstremité olayları üzerindeki etkileri: Randomize klinik çalışmaların bir meta-analiz çalışmasında, kolestrol düzeyi yüksek olan bireylerde günlük 10 miligram atorvastatin tedavisinin günde 5 miligram rosuvastatin tedavisinde daha etkili olduğu bildirilmiştir (66).

1.8.5. Azalan Fibrinojen

Koroner arter hastalıkları ve serebrovasküler hastalıkları yönünden önemli risk faktörleri arasında fibrinojen düzeyinin azalması yer almaktadır. Azalan fibrinojen düzeyi ile ailede prematür kalp hastalığı öyküsü, hipertansiyon, diyabetes mellitus gibi hastalıklar kladikasyonun sık sık yaşanmasına neden olmaktadır. Periferik arter hastalığında tedavi olarak kullanılan koagülasyon ilaçlarının fibrinoliz arasında da bir ilişki olabileceği tahmin edilmektedir. İloprost tedavisi makroanjyopati komplikasyonu meydana gelen diyabet hastalarında kullanılmaktadır. Bu tedavi yönteminin bununla birlikte, plazminojen aktivatör inhibitör düzeyini indirdiği, glisemik durumu yönettiği veya kan basıncı değerlerinden etkilenmeksizin serbest yürüyüş düzeyini arttırdığı belirlenmiştir (67).

1.8.6 Homosistein düşürücü tedaviler

Periferik arter hastalıklarında homosistein düzeyinin yükselmesi istenmeyen bir durumdur. Bu nedenle alt ekstremitelerde folik asit, kobalamin ve pridoksin (B6)'in terapötik olarak kullanımının etkili olduğu ifade edilmektedir (67).

1.8.7. Silostazol tedavisi

Silostazol tedavisi 1988 yılında Japonya ülkesinde alt ekstremitelerdeki dolaşımın sağlanması ve oluşan ülserleri tedavi etmek için, Arjantin ülkesinde ise koroner revaskülarizasyondan sonra restenozun sekonder önleyici tedavisi için kullanıldığı bildirilmiştir. Siregar ve Aryanti (2019). Periferik arteriyelde aralıklı klaudiko düzeyini azaltmada silostazolün meta analizini inceledikleri çalışmada, dört antiplatelet olan aspirin, tiklopidin, klopidoğrel, silostazol tedavilerinin, alt ekstermite arteriel bypass müdahale riskini %48 oranında azalttığı ve klaudiko düzeyini azalttığı belirlenmiştir (68).

Silostazol inhibitörleri, arterlerde vazodilatör olarak etki gösteren ve platelet agresyonunu baskılanmasını sağlamaktadır. PAH'lığı olan hastalarda diyabet hastalığının olması klaudikasyonun daha fazla görülmesine neden olmaktadır. Bu nedenle bu hastalarda silostazol inhibitörleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Silostazol inhibitörleri, diyabet hastalarında kardiyovasküler hastalık ve retinopatik durumun daha fazla ilerlemesini önlemeye yönelik tedavi imkanı sunmaktadır. Ayrıca diyabet hastalarında oküler hemorajinin azalmasında, diyabetik nöropatiyi tedavi ederek alt ekstremitelerde dolaşımın artmasına, üriner albümin atılımını azalttığını ve sinir iskemisini engellediği ifade edilmiştir (68).

Colak ve arkadaşlarının (2020) Diyabetik ayak ülseri ve periferik arter hastalığı olan hastalarda silostazol ve aspirinin yara iyileşmesi üzerine etkilerinin karşılaştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada silostazol'un kladikasyo ve periferik nöropati tedavisinde etkili olduğu ifade edilmiştir (69). Diyabetik periferik nöropati durumu proksimal ve distal periferik sinirlerin hem duyuşal hem de motor aktiviteleri etkileyen bir hastalıktır. Diyabetik periferik nöropatiye neden olan faktörler belirlenemediği için kesin bir tedavinin olmadığı bildirilmektedir. Diyabetik periferik nöropati ve periferik arter hastalığının birlikte olması sonucu ayaklarda oluşan ülser durumu daha hızlı ilerlemektedir. Soyoye ve arkadaşlarının (2021) Diyabet ve periferik arter hastalığını inceledikleri çalışmada diyabetik periferik nöropatisi olan her 1000 hastanın %5'inde ayak ülseri, %14'ünde ise bacaklarda amputasyon görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca gündeki iki doz 100 miligram alınan silostazol inhibitörlerinin, klaudikasyonu olan hastaların yürüme aralığını artırmada etkili olduğu ifade edilmektedir (70).

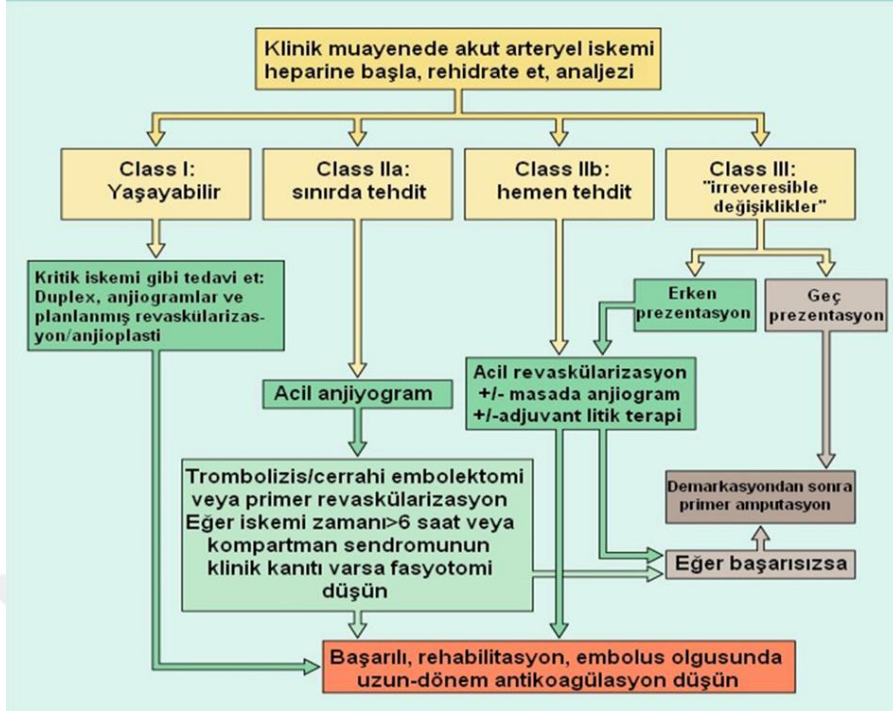
1.8.8. Pentoksifilin

Pentoksifilin tedavisi genellikle periferik arter hastalarının silostazola inhibitörleri ile birlikte günlük 3 doz 400 miligram alınması durumunda yürüyüş aralığını artırmak için alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanıldığı ifade edilmektedir. Ayrıca pentoksifilin, eritrosit onarımını sağlayarak dolaşımı hızlandırmakta, kan kıvamını akışkan hale getirmekte ve platelet agregasyonunu inhibe ettiği bildirilmektedir (71).

1.8.9 Antiplatelet ve Antitrombotik İlaçlar

Periferik arter hastalığı olan bireylerin alt ekstremitelerde ateroskleroz, miyokard enfarktüs, serebrovasküler hastalıklar ve diğer vasküler mortalite risklerini önlemek için antiplatelet tedavi önerilmekte, antiplatelet inhibitörlerini günlük 75 miligram, 325 miligram aralığında asetil salisilik asit uygulanması önerilmektedir (71).

Periferik arter hastalığı olan bireylerin diyabet hastalığının olması durumunda trombosit aktivitesi ve inflamasyonun vasküler olayların ortaya çıkmasında önem arz ettiği, antiplatelet ajan kullanımının etkili olduğu ifade edilmektedir. Antiplatelet inhibitörlerinin temel amacı, trombüs oluşumu neticesinde oluşabilecek vasküler olayları önlemektir. Diyabet hastalığı olan periferik arter hastalarının tedavilerindeki temel hedef aterosklerozun ortadan kaldırılmasıdır. Ayrıca hastaların yaşam tarzlarında değişiklik oluşturmaları gerektiği, antiplatelet inhibitörleri ile iskemik durumlarını önlenmesi gerekmektedir (72).



Şekil 5. Akut ekstremite iskemisinde diyagnostik-terapötik algoritma (72).

1.8.10. Selenyum tedavisi

Xie ve arkadaşlarının (2020) Koroner kalp hastalığı ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde diyet ve serum selenyumu arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada, tanı almış hasta ve hasta olmayan bireylerle karşılaştırma yapıldığında, ileri yaştaki bireylerin, diyabet hastalarının, eğitim seviyesi düşük olan bireylerin, gelir düzeyi düşük olan bireylerin, sistolik kan basıncı yüksek olanların, CRP düzeyi yüksek olanların, kolesterol düzeyinin düşük olan bireylerin ve glomerüler filtrasyon hızının düşük olan bireylerin hastalığa daha yatkın oldukları saptanmıştır (73). Li ve arkadaşlarının (2020) Serum selenyum ile tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişkide cinsiyet farkının karşılaştırıldıkları çalışmada, serum selenyum seviyesi ile periferik arter hastalığı arasında bir ilişki olduğu, selenyum seviyesinin 150 ng/ml oranında arttığında periferik arter hastalığı yaygınlığı azalmış, fakat serum selenyum seviyesinin 160 ng/ml üstüne çıktığında yaygınlık oranının arttığı bildirilmiştir (74). Sun ve arkadaşlarının (2019) Serum magnezyum ve periferik arter hastalığı prevalansı: topluluklarda ateroskleroz riskini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada günlük selenyum alım düzeyinin tahminen 60 ile 220 ng/ml arasında değiştiği belirtilmiş ve hastaların ortalama 134 ng/ml serum selenyum

düzeyine sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca avrupa ülkelerinde yapılan araştırmalarda serum selenyum düzeyinin 50 ile 90 ng/ml arasında oldukları bildirilmiştir. Bu nedenle de farklı ülkelerde serum selenyum düzeylerinin araştırılmasına yönelik çalışmaların yapılması ve periferik arter hastalıkları arasındaki ilişkini incelenmesi gerektiği belirtilmektedir (75).

1.9. Tanı Yöntemleri

1.9.1. Ayak bileği/kol basınç indeksi

Ayak bileği kol basınç indeksi 1950 yılında ilk defa Winsor tarafından ortaya atılmış, ilk olarak alt ekstremitte hastalığı olan PAH'lığının girişim yapılmadan tanı konulması için önerilen bir yöntemdir. Ayak/bilek basınç indeksi diğer vasküler alanlarda oluşan aterosklerozun bir göstergesi olduğu ve periferik arter hastalığı bulgularının olmadığı durumlarda bile kardiyovasküler hastalıkların belirlenmesi içinde kullanılabilir bir yöntem olduğu ifade edilmektedir (76). Periferik arter hastalığı olarak tahmin edilen hastalarda ayak bileğinden ölçülen arteriyel basınç değerlerinin değerlendirilmesi için standart bir yöntem olarak kullanılmıştır. Bu yöntemin kullanılması için bir sfingomanometre cihazıyla her iki bacağın dorsalis pedis, tibial posterior arteri ve üst ekstremitede her iki brakial arter sistolik basınçları el Doppleri ile ölçülerek değerlendirilmektedir. Yapılan değerlendirme sonucunda alt ekstremitelerin sınıflandırılması yapıldıktan sonra dorsalis pedis ve tibialis posterior arterlerinden basıncı yüksek olanın üst ekstremitte brakial arterlerinden basıncı yüksek olana oranlanmasıyla ayak bileği basınç indeksi değeri saptanmaktadır, (76).

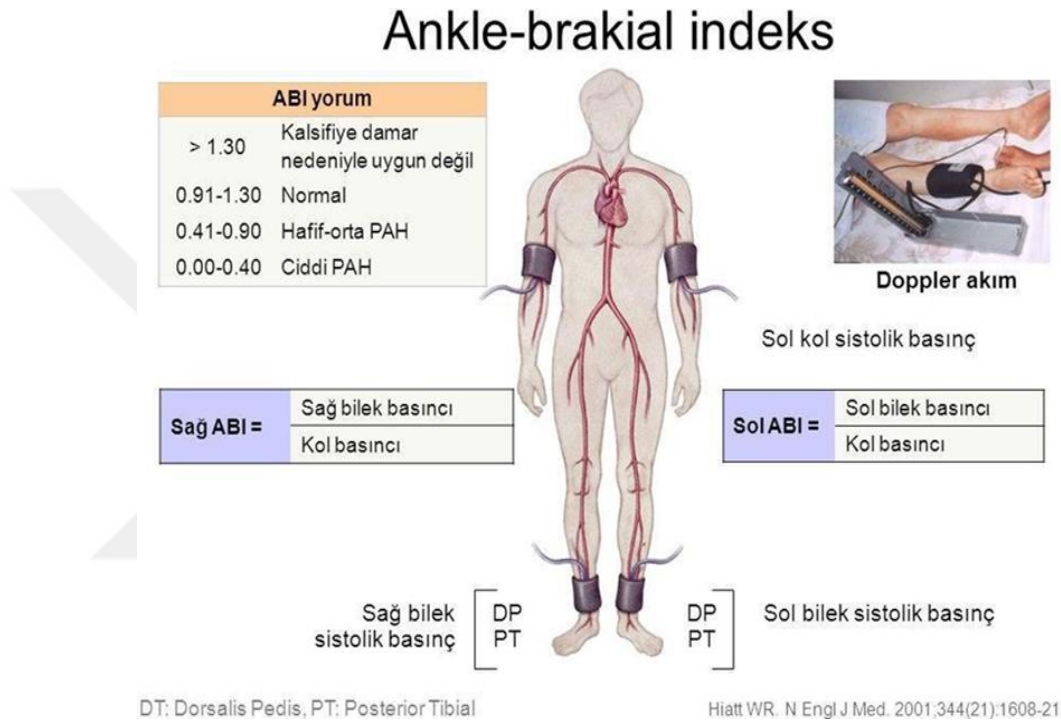


Şekil 6. Ayak bileği kol indeks değerlendirilmesi (76).

Ayak bileği basınç değeri PAH'ta oldukça yol gösterici bir yöntem olduğu bildirilmektedir. Tedavi edilebilecek hastalarda ayak bileği basıncının azalması, kalp ve ayak bileği arasındaki basıncın önemli derecede tıkalı bir hastalık olduğunu göstermektedir. Ayak bileği basınç değeri düşük olduğunda da ilerleyen yaşlarda hastaların karşı karşıya kalacakları kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir göstergedir. 65 yaş ve üzeri olan bireylerde sigara ve diyabet öykülerinin olması durumunda önerilmektedir. Ayak bileği basıncı değerleri 0.15'lik bir değişim ya da klinik bulgularla birlikte >0.10 gibi değerlerde farklılık varsa anlamlı kabul edilir. Ayak bileği basınç değerlerinin azalması durumunda aşağıdaki semptomları doğrulamaktadır (77).

- Periferik arter hastalığı tanısının konulmasına yardımcı olmaktadır,
- Alt ekstremité bulgularının ayırıcı tanı konulması için vasküler bir etyolojiyi sınıflandırır,
- Hastaların alt ekstremité fonksiyon düzeylerini belirler,
- Periferik arter hastalığının ilerleyip ilermediği konusunda anahtar bilgi verir,
- Ayak basınç indeksinin kardiyovasküler hastalıklar ilişkisini ortaya koymada yardımcı olur,
- Hastalıkların risk sınıflandırılmasını sağlar,

- Ayak basınç değerleri düşük olması durumunda hastalığın ilerlediğini gösterir,
- Kardiyovasküler ve serebrovasküler arter hastalığı ile oldukça yüksek bir ilişkiye sahiptir,
- Framingham risk skoru %20 olan hastalarda ileri risk sınıflandırma yapılması için kullanılabileceği bildirilmiştir (77).



Şekil 7. Ayak basınç indeksi formülü (78).

2.9.2 Ayak basınç indeksi ölçüm ve değerlendirilmesi

Ayak basınç indeksi ölçüm uygulamasında hasta yatar pozisyonda, manşon ayak bileğinin üzerinde herhangi bir ülser veya yara olmayan bir alan yerleştirilmelidir. Daha sonra hastanın 10 dakika dinlendikten sonra, her bir ayağın posterior tibiyal ve anterior tibiyal arteri (5-10 MHz) ile sistolik kan basıncı ölçülmektedir. Teknolojik kan basıncı ölçüm cihazları ayak bileği basıncı için uygun olmaması, ayak bileği basıncı düşük olması nedeni ile olması gereken değerden fazla göstermesi nedeniyle tercih edilmemelidir. Her bir alt ekstremitenin ayak basıncı

indeksi en yüksek ayak bileği sistolik kan basıncının, en yüksek kol sistolik kan basıncına bölünmesiyle hesaplanmaktadır (79).

Tablo 4. Ayak bileği kol indeksi değerlendirilmesi (79).

Ayak bileği kol indeksi (ABI) ölçüm ve değerlendirilmesi ABI=Ayak bileği sistolik basıncı (maksimum) Brakial sistolik basıncı (maksimum) Ayak bileği kol indeksinin yorumlanması	
ABI indeksi	Yorum
0,90-1,30	Normal
0,70-0,89	Hafif obstrüksiyon
0,40-0,69	Orta obstrüksiyon
<0,40	Ağır obstrüksiyon
>1,30	Medikal kalsinoz, hatalı ölçüm

*Ülser iyileşmesi kötü ABI<0,50

**Daha ileri vasküler değerlendirme gerekli

1.9.3 Ayak baş parmağı/kol basıncı indeksi

Periferik arter hastalığı tanı uygulamalarında ayak baş parmağı/kol basıncı indeksinde, hastaların ileri yaşta, diyabet ya da son dönem kronik böbrek yetmezliği gibi ek hastalıkların olmasında durumunda arteriyel kalsifikasyona sekonder olarak kalınlaşmış arter duvarı, kompresyona engel olduğu için normal ayak basıncı indeks değeri (1-1.3) ya da süpernormal değere (1.3 üstünde) neden olabileceği ifade edilmektedir. Bu gibi hastalarda ayak parmağı/kol basıncı indeksinin değerlendirilmesi daha objektif sonuçlar vereceği ifade edilmektedir. Ayak baş parmağı/kol basıncı değerlerinin yorumlanması şu şekilde yapılmaktadır;

- Ayak baş parmağı/kol basıncı değeri >0.7 Normal, arteriyel hastalık olmadığını düşündürmektedir.
- Ayak baş parmağı/kol basıncı değeri: 0.64 - 0.7 sınır
- Ayak baş parmağı/kol basıncı değeri: Anormal, arteriyel hastalığı göstermektedir (80).

1.8.4. Egzersiz, ayak bileği/kol indeksi testi

Belirli sürelerde klaudikasyo durumu olan bireylerin iliyak darlığı olması nedeniyle dinlenme anında basınç düşmeyebilmektedir. Bu nedenle dinlenme anında ölçüm yapılırken ayak bileği basıncı normal olabilir, bu yüzden fiziksel aktivite yapılırken gelen dolaşım hızı artar ve plaklar hemodinamik olarak belirginleşmektedir. Bunlara rağmen yapılan fiziksel aktivite, ayak basıncı indeksi ölçümü düşer ve bu sayede gözden kaçırılacak periferik arter hastalığı doğru saptanabilir. Bu sebeple ayak basıncı indeksi öncelikle dinlenme anında, daha sonra fiziksel aktivite işlemi sonrası ölçüm yapılması bize daha objektif verileri vereceği bildirilmektedir (81).

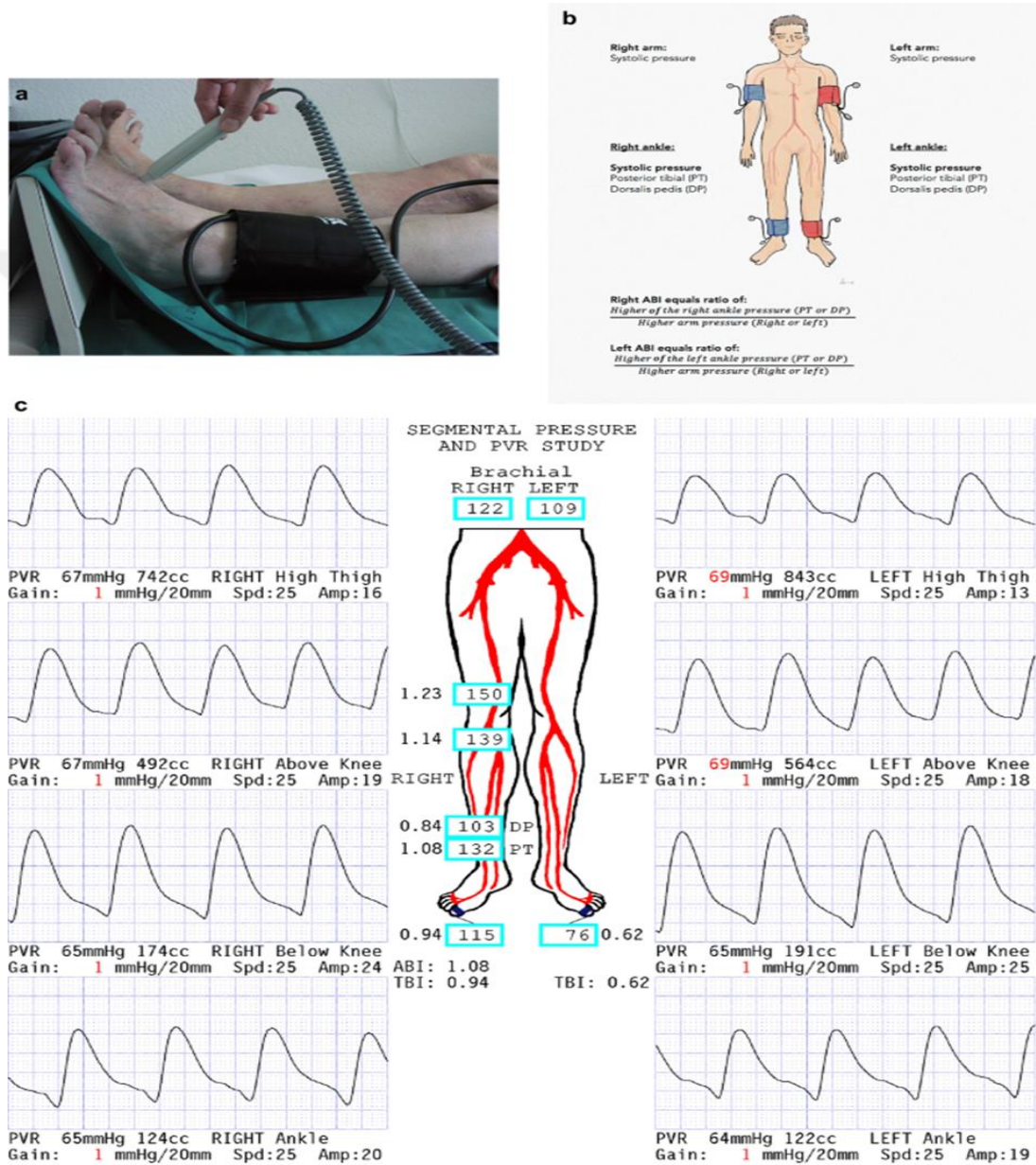
Tablo 5. Klinik bulguların; ayak basınç indeksi, ayak parmak basıncı ve Treadmill test ile ilişkisi (81).

Klinik Bulgular	ABKİ	Ayak Parmak Basıncı	Treadmill Test(TT)/PVR
Aseptomatik	≥ 1	Brakial basıncın %80'i	Normal TT
Hafif kladikasyo	$> 0,8$	> 60 mm/Hg	Tesi tamamlar, egzersiz sonrası AB < 50 mm/Hg
Orta kladikasyo	$0,4 - 0,8$	> 40 mm/Hg	Testi tamamlayamaz, egzersiz sonrası AB < 50 mm/Hg
İskemik dinlenme ağrısı	$< 0,4$	< 30 mm/Hg	Metatarsal PVR düz ya da minimal pulsatil
Doku kaybı	$< 0,5$	< 40 mm/Hg	Ayak bileği PVR düz ya da minimal pulsatil
Tehdit altında uzuv	$< 0,15$		Ayak bileğinde duyulabilir, hafif duyu veya motor kayıp
İrreversible iskemi	0		Ayak bileğinde de duyulamayan arteryel sinyal

1.9.5. Puls volüm kaydedici

Puls volüm kaydedici sistemi kliniklerde pletismografi ile sinonim olarak uygulanmaktadır. Alt ekstremitelerin farklı bölgelerine hava dolu kaflar eklenir, bu bölgeler yüksek uyluk, dizüstü, dizaltı, ayak bileği, transmetatarsal ve ayak birinci parmak bölgeleri olabilir, daha sonra bu kaflar yaklaşık 65 mm/Hg şişirilir ve 1 mm/Hg lık basınç değişiklikleri kağıtta 20 mm'lik sapmalar oluşabilir. Sistem dolaşımın direk olarak ölçülmesine imkan verir ve amplitüt de dalgalanmalar lokal doku perfüzyonunu göstermektedir. Normal segmental volüm dalgasında olan sert yükseliş, sivri sitolik pik, bazal çizgiye doğru aşağı eğim ve bu eğimin hemen ortasında dikrotik çentik şeklinde oluşmaktadır. Bu dikrotik dalganın varlığı oklüziv hastalığı

ekarte ettirmektedir. Tıkanıklığın distalinde yükseliş daha yumuşak, pik gecikmiş ve yuvarlaklaşmış, aşağı eğim bazal çizgiden uzaklaşır tazdadır ve dikrotik dalga kaybolmuştur. Tıkanıklık düzeyi arttıkça yükseliş ve düşüş zamanları eşitlenir ve amplitüt azalır. Tıkanıklık hastalığın lokasyon ve şiddeti ile ilgili bilgi vermektedir (82).



Şekil 8. Puls volüm kaydedici (82).

1.9.6. Doku perfüzyonunun değerlendirilmesi

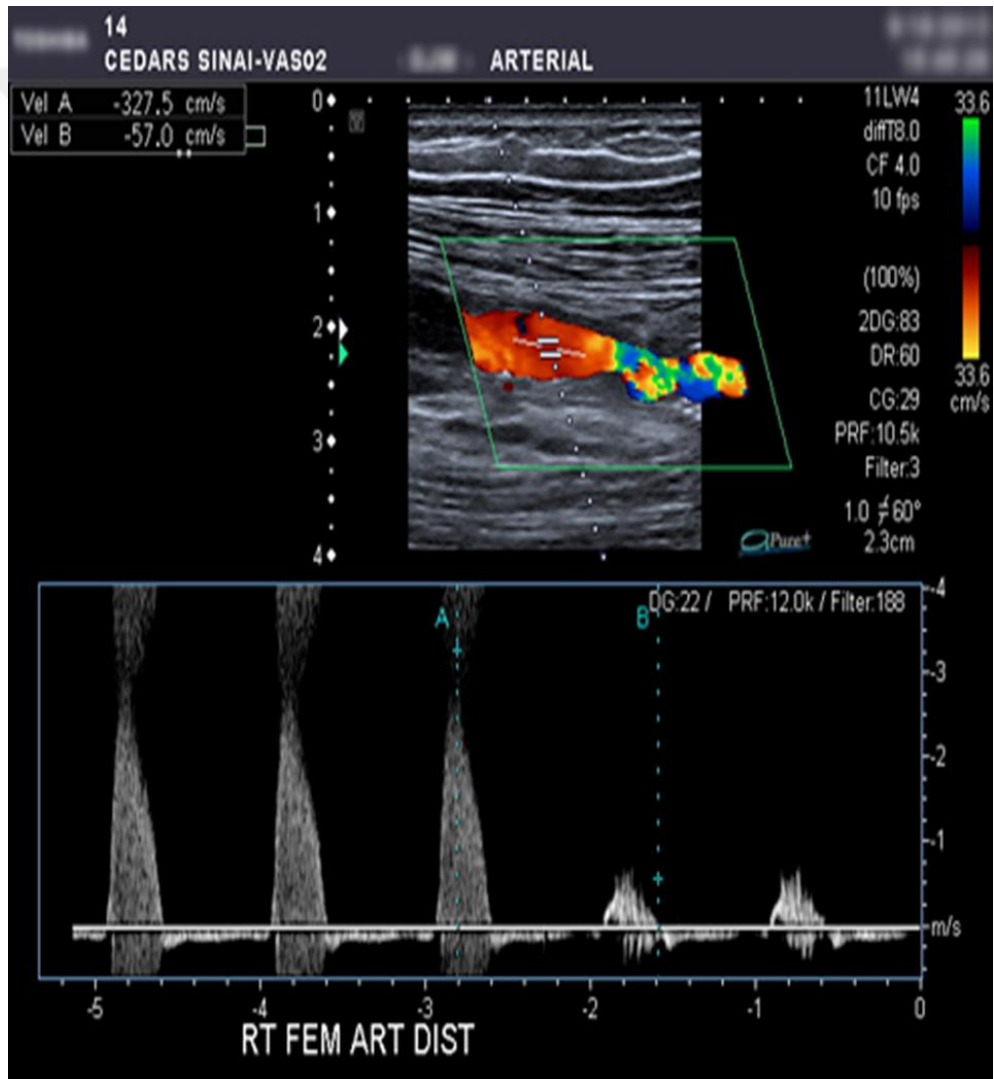
Deri yüzeyine sağlanacak olan oksijen düzeyinin değerlendirilmesi oluşabilecek ülser yapılarının iyileşme varlığının analizi, amputasyon düzeyinin saptanması ve dokulara ulaşabilecek oksijenasyonun belirlenmesinde yardımcı olmaktadır. Genellikle kullanılan yöntem Transkutan Parsiyel Oksijen basıncı (TcPO₂)'nin değerlendirilme yöntemidir. Bu yöntem ile stratum korneum tarafına difüze edilen oksijen düzeyini değerlendirir. Transkutan Parsiyel Oksijen basıncı uygulanırken problar kontrol amaçlı olarak göğüs ya da kolun proksimaline ve araştırılacak bölgeye yerleştirilir (83). Probu 43-45°C ısıtılması oksijen difüzyonunu artırır ve vazodilatasyona neden olmaktadır. Sağlıklı insanlarda alt ekstremitenin proksimal ve distal bölümleri arasında oksijen basınçları açısından gradient alınmaz, kontrol yapılırken %90 değerine kadar normal olarak değerlendirilmektedir. Kladikasyo şikayetleri olan hastalarda ise femur ve ayakta dinlenme değerleri arasında farklılıklar bulunmaktadır. Fiziksel aktivite farkın daha da artmasına neden olur. Bir alt ekstremitenin kritik iskemi olarak sayılması için basıncın 40 mm/Hg'nın altında olması gerekmektedir. Ancak Transkutan parsiyel oksijen basıncı 24 mm/Hg'nın üstünde olduğu zaman ülserlerin iyileşmesi için o alandaki oksijenizasyonun yeterli olduğu kabul edilmektedir (83).



Şekil 9. Transkutan Parsiyel Oksijen basıncı (83).

1.9.7 Arteriyel dupleks ultrasonografi

Arteriyel dupleks ultrasonografi işlemi arterlerin anatomi, basınç ve plak yapılarının ne derecede olduklarının saptanmasında en çok kullanılan girişim yapılmayarak uygulanan tekniklerden olduğu ifade edilmektedir. Bu yöntemde B-Mode görüntüleme, puls dalga doppleri, devamlı dalga doppleri ve renkli doppler yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Arteriyel tıkanıklık ve plakların saptanmasında arteriyel dupleks ultrasonografi sensitivitesi sırayla %95 ve %92, spesifitesi %99 ve %97 olduğu bildirilmektedir (84).

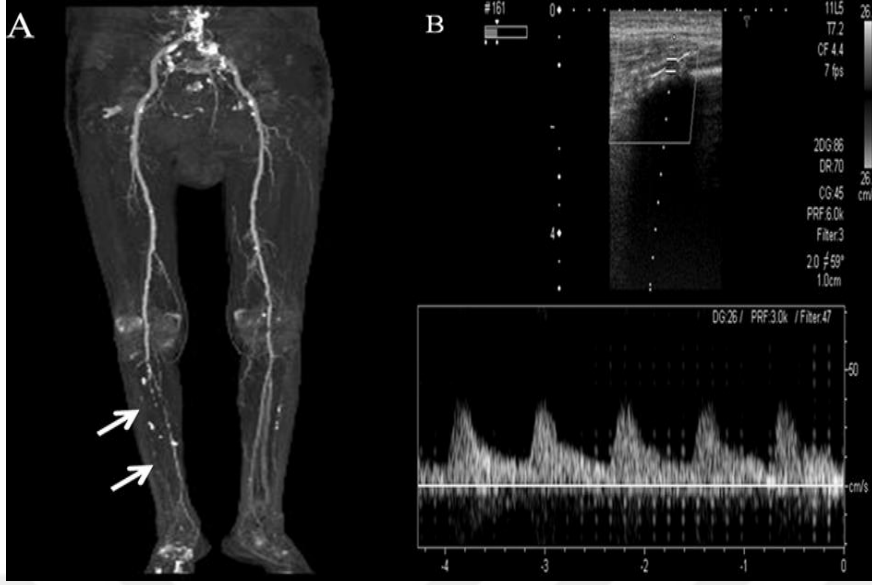


Şekil 10. Arteriyel Dupleks Ultrasonografi (84).

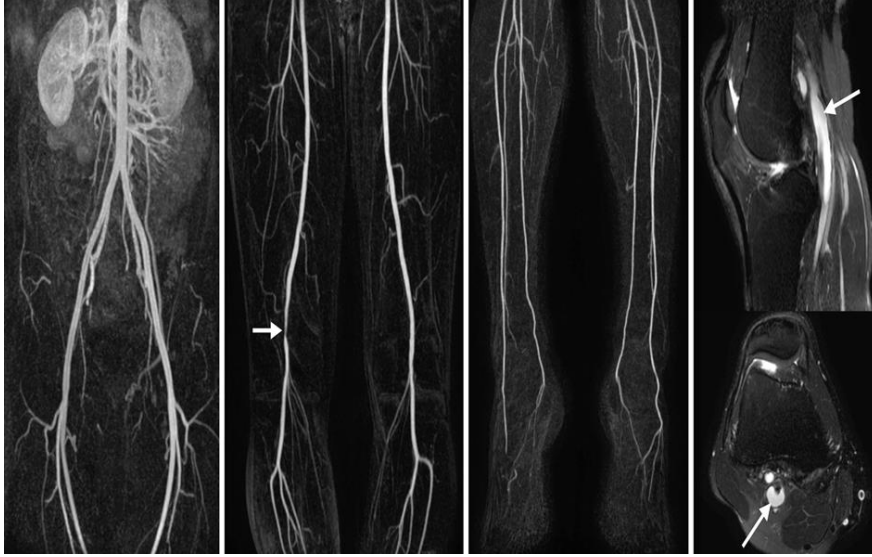
1.9.8. Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi

Bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA) yöntemi genellikle vasküler hastalıklarda uygulanan hızlı ve girişimi olmayan görüntüleme yöntemlerinden biridir. Spiral Bilgisayarlı Tomografi’de, X ışın kaynakları ve dedektörlerin belirli aralıklar rotasyonu durumunda hasta aynı anda sabit bir hızla gantri içine doğru kaydırılır. Hasta rotasyon yapan gantrinin içine kaydırıldıkça X ışını kaynağının izlediği yörünge spiral veya heliks oluşturmaktadır. Multi-dedektör Bilgisayarlı Tomografi’nin çekim yöntemi Spiral Bilgisayarlı Tomografi’den farklı değildir (85). Multi-dedektör Bilgisayarlı Tomografi’nin sağladığı avantajlar; hastanın longitudinal aksı boyunca iki veya daha çok sayıda dedektör dizileri ile donatılmış olması, X ışın kolimasyonunun genişletilebilmesi ve bunların sonucunda masa hızının artırılmasıdır. X ışın tüpü ve dedektör hasta etrafında 360 C birbirleri ile senkronize dönüş yapmaktadırlar. Multi-dedektör Bilgisayarlı Tomografi’de rotasyon süresinin daha kısa olması ile birlikte istemli ya da istemsiz hareket artefaktları en aza indirgenmiş ve aynı zamanda geniş bir hacmin taranma şansının arttığı ifade edilmektedir (85).

Bilgisayarlı tomografi anjiyografi, Dijital Subtraksiyon Anjiyografi’ye göre; çevredeki yapıların anatomik olarak görüntülenmesini sağlayan volümetrik görüntülerin sağlanması, komplikasyon riskinin azalması, yapılan girişimsel uygulamaların az olması gibi avantajlar sağlamaktadır. Bilgisayarlı tomografi anjiyografi’nin, Manyetik Rezonans Anjiyografi’ye göre avantajları ise yüksek uzaysal rezolüsyon göstermesi, Manyetik rezonans anjiyografi’de görülen ‘akıma bağımlı fenomen’in olmaması, arter kalsifikasyonlarının, endovasküler stent ve stent greftlerin analizi gibi avantajlarının olduğu bildirilmektedir (86).



Şekil 11. A. Periferik Bilgisayarlı Tomografi anjio (86).

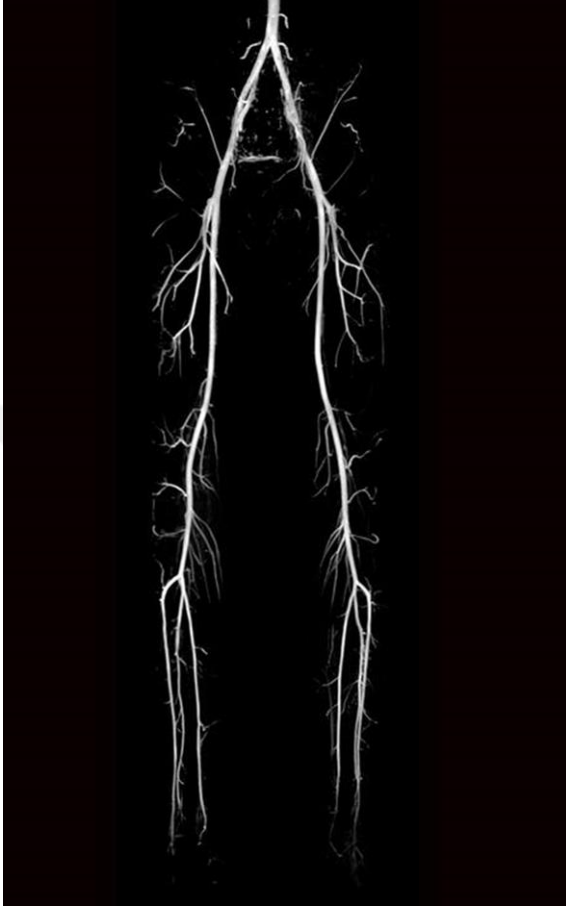


Şekil 11. B. Periferik Bilgisayarlı Tomografi anjio (86)

1.9.9 Manyetik Rezonans Anjiyografi

Manyetik rezonans anjiyografi, arterlerde oluşan tıkanıklıkların tanılmasında yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip görüntüleme yöntemidir. Manyetik rezonans anjiyografi, arter duvarlarından oluşan erken aterosklerotik değişikliklere yönelik bilgi verilmesini sağlayan yöntem olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemde iyonize radyasyon maruziyeti olmamakla birlikte kullanılan kontrast maddelere bağlı nefrojenik sistemik fibrozis riskinin olmadığı ifade edilmiştir. Böbrek yetmezliği olan bireylerde,

kullanılan radyo opak maddenin nefrojenik sistemik fibrozis riski olması nedeniyle bu hastalarda opak madde verilmeden uygulama yapılmaktadır (87).

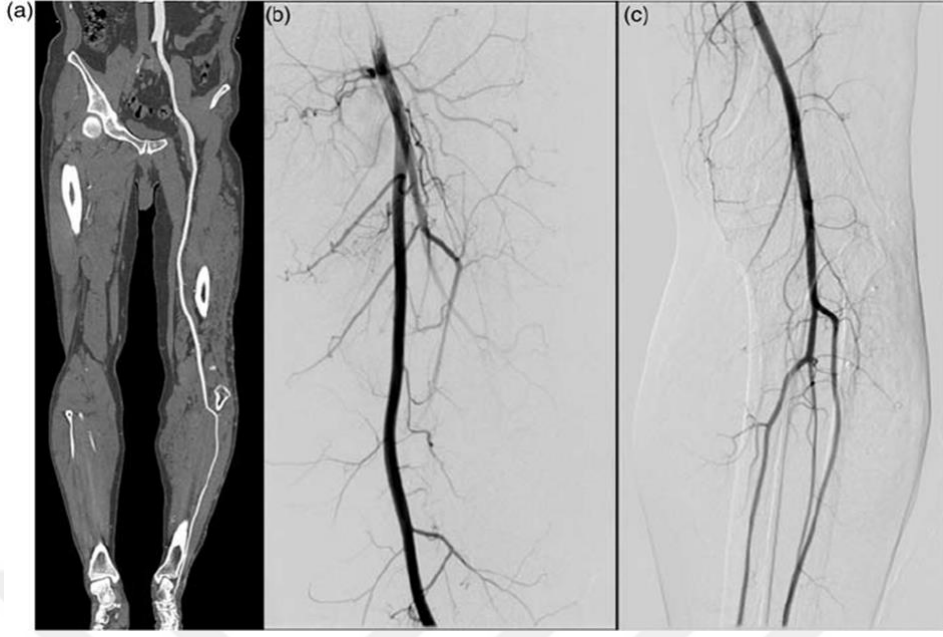


Şekil 12. Manyetik Rezonans Anjiyografi (87).

1.9.10. Dijital Subtraksiyon Anjiyografi

Dijital subtraksiyon anjiyografi birçok görüntüleme tekniklerinden farklı görüntü kalitesinin anjiyografi cihazını kullanan operatöre, teknik yeteneklere ve hastaların özelliklerine bağlı olduğu bildirilmektedir. Görüntü kalitesinin iyi olması için iki önemli özellik bulunmaktadır, bunlardan birincisi iyi arter opasifikasyonu, ikincisi ise uygun görüntülemenin yapılmasıdır. Bu kalitenin sağlanmasın içinde uygun hızda ve hacimde radyo opak madde uygulanmasıyla ve plaktan şüphe edilen bölgeden farklı yöntemlerle görüntü alınmasıyla sağlanmaktadır. Dijital görüntüleme yönteminde uzaysal çözünürlükte bir miktar kayıp olsa da pek çok avantajları bulunmaktadır (88). Çünkü görüntüleme işlemi kısa sürede gerçekleşmekte ve ‘Road

mapping' tekniği kullanılmaktadır. 'Road mapping' yöntemi irregüler, daralmış arterlerde ya da arterlerden kataterin ilerletilmesi güç olan bölgeler için çok özel bir yöntemdir. Ayrıca opak madde rezolüsyonu, ekran, film anjiyografiden daha kalitelidir. Bu nedenle dijital subtraksiyon anjiyografi ile vasküler alanların tam görüntülenebilmesi seyreltilmiş radyo opak madde ile sağlanmaktadır. Radyo opak maddenin seyreltilerek uygulanması, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda önem arz etmektedir. Dijital subtraksiyon anjiyografi'de görüntünün daha kaliteli olmasının yanında güçlendiricinin, sabit bir aks etrafında hızlıca dönmesi ile aynı alandan değişik açılarda çok sayıda görüntü elde edebilen rotasyonel anjiografik görüntüleme özelliğinin olmasıda avantaj sağlamaktadır (88). Bu sayede birbirini çaprazlayan arterleri sınıflandırmada, ekzantrik ya da kompleks arteriyel plakların görüntülenmesine olanak sağlamaktadır. Aorta ve iliak arterlerde aterosklerotik oluşumlar genellikle posterior duvarda yerleşim göstermesinden dolayı anterior-posterior görüntülemelerde bu plak oluşumlarını belirlemek zorlaşmaktadır. Pelvik arterler analiz edilirken oblik görüntülerin sağlanması, femoral ve iliak bifurkasyonu değerlendirmek için önemlidir. Pelviste yer alan arterler üst üste olmasından dolayı görüntülemenin zorlaşmasından dolayı, farklı pozisyonlarda görüntüler elde edilerek her arterin ayrı ayrı değerlendirme yapılması gerekmektedir (89a). Alt extremité arteriel sistemi; iliak trunk, yüzeysel femoral arter , derin femoral arter , anterior tibial arter , posterior tibial arter ,peroneal arter seviyelerinde lümen daralmasının şiddetine göre ayrı ayrı puanlanması ve toplam puan hesaplanması ile anjiografik skor elde edilir. Değerlendirilen segmentte lümen daralması <%50 ise 0 puan, daralma %50-%75 arasındaysa 1 puan , %75 -%99 arasındaysa 2 puan, total oklüzyonda ise 3 puan verilir. Hesaplanan toplam anjiografik skorun <10 oluşu iyi klinik sonlanma ile ,>14 oluşu kötü klinik sonlanımla ilişkilendirilmiştir (89b)



Şekil 13. Dijital Subtraksiyon Anjiyografi (89).

1.10 Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII)

Periferik kan parametreleri arasında olan platelet / lenfosit oranı (PLO) ve nötrofil / lenfosit oranı (NLO) kolay ulaşılabilen daha önemlisi etyopatogenezinde inflamasyonun rol aldığı hastalıkların tanısında önemli rol oynayan biyobelirteçlerdir (90). Sistemik immün-inflamasyon indeksi ve periferik kan sayımından elde edilen PLO, NLO ve monosit-lenfosit değerleri gibi sistemik inflamasyon belirteçlerinin farklı tümör ve hastalıkların gidişatı ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir. Günümüzde lenfosit, nötrofil ve trombosit değerlerine dayalı sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) olarak değerlendirilen güncel bir indeks geliştirilmeye çalışılmaktadır. Sistemik immün inflamasyon indeksi (SII), toplam periferik trombosit sayısı (P) $\times$ nötrofil-lenfosit oranı (N/L) ($SII = P \times N/L$ oran)'larının değerlendirilmesi ile yapılan ve hastalıkların öngörülmesi sağlayan bir yöntem olduğu bildirilmektedir. SII ilk olarak 19. yüzyılın ilk dönemlerinde Rudolf Virchow tarafından gözlemlenen kanser hücrelerinin içerisinde yer alan lökositlerin varlığı, enfeksiyon ve tümör hücreleri arasındaki ilişkinin gösterge olarak sağlanmasıyla ortaya atıldığı ifade edilmektedir (90).

Sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) enfeksiyon hastalıkları, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, bulaşıcı viral hastalıklar ve trombüs ile bağlantılı hastalıkların ilerlemesi ve hastalıkların gidişatı ile ilgili bilgi verilmesini sağlayan bir

yöntem olduğu ifade edilmektedir. Literatürde incelendiğinde yapılan çalışmaların postmenopozal osteoporoz hastalarında osteoporotik kırık riski, mide tümörü, metastatik prostat tümörleri, akciğer tümörü, özofagus skuamöz hücreli kanser, meme kanseri, kolorektal karsinom ve germ hücreli karsinomda kötü prognozla bağlantılı yüksek sistemik immün-inflamasyon indeksi ile ilgili bazı yapılan çalışmalar gözlemlenmiştir (91).

Sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII), klinikte inflamasyon temelli birçok hastalığın ilerlemesini değerlendirmek amacıyla invaziv olmayan, maliyeti olmayan ve uygulanabilirliği kolay bir parametredir. SII değerindeki artış; kanser hücrelerinin infiltrasyonu, yinelenmesi ya da metastaz geliştirdiğini ve hastaların prognozunun kötü olduğunu klinisyenlere gösteren bir yöntemdir. Fakat Sistemik immün-inflamasyon indeksinin bir hastalıktan diğerine farklılık gösterme eğiliminde olması nedeniyle eşik değer saptama ihtiyacı gibi dezavantaj oluşturduğu bildirilmektedir. Yüksek olan SII düzeyleri çoğunlukla daha pozitif bir inflamatuvar yanıtı göstermektedir. Bu belirteçler sistemik immün inflamasyon indeksinin inflamasyona oluşturulan yanıtın durumu ile hastalığın bireylerde oluşturduğu bağışıklık arasındaki dengeyi NLO'dan daha doğru yansıtan daha objektif bir belirteç olabileceği tahmin edilmektedir (92).

1.10.1 Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLO)

Periferik arter hastalığının meydana gelmesine neden olan ateroskleroz, lökositlerin neden olduğu düşük dereceli bir sistemik inflamatuvar yanıtla bağlantılı olduğu bildirilmektedir. Oluşan bu yanıt, nötrofil oranında artış olması ile lenfosit oranının azalmasına bağlı olarak oluşmaktadır. Literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde aterosklerozun başlangıç evresinden, ilerlemesinden dolayı periferik arter hastalığının oluşmasına neden olduğu ifade edilmektedir (92).

Nötrofil ve lenfosit oranlarının birbirine bölünmesi ile ortaya çıkan nötrofil/lenfosit oranı (NLO), güncel yapılan araştırmaların sonuçlarına göre sistemik immün-inflamasyon ve hastalığın ilerlemesi ile ilgili önemli bilgiler verdiği ifade edilmektedir. Nötrofil değerinin kardiyovasküler hastalıkların gelişmesi ve yinelenmesinde bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiş, laboratuvar araştırmaları ise serebrovasküler hastalıkların gelişmesinde nötrofillerinde neden olduğu

bildirilmiştir (93). Kunt ve Yiğitaslan (2021) Hemogram parametreleri bazında inme vakalarının diğer nörolojik hastalıklarla karşılaştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada yüksek NLO'nun akut iskemik inme sonrası inme ciddiyeti, kısa süreli olumsuz sonuç ve inme sonrası tekrarlayan iskemik inme ile bağlantılı olduğu ifade edilmiştir (94). Mayer ve arkadaşlarının (2013) Asemptomatik karotis arter hastalığı olan hastalarda nötrofillerin prognostik değerlerini inceledikleri çalışmada karotis arter darlığı olan bireylerde, daha düşük dereceli darlık ve düşük nötrofil sayısı olan hastalarda uzun dönem klinik sonuçların daha iyi olduğu belirtilmiştir (95). Hong ve arkadaşlarının (2019) Akut miyokard enfarktüsü hastalarda perkütan koroner girişim sonrası nötrofil-lenfosit oranının enfarktüs boyutu ve klinik sonuçlar üzerindeki prognostik etkilerini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada primer perkutan koroner girişimden sonra 24 saatte değerlendirilme sonucunda nötrofil oranlarında artış olduğu ve hastaların tekrar miyokard enfarktüs, kalp yetmezliği, bütün kardiyovasküler hastalıklardan dolayı tekrar yatış, ventriküler aritmi ve yeni kardiyojenik şok ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (96).

Uzun ve arkadaşlarının (2017) Periferik arter hastalığı olan hastalarda uzun vadeli kardiyovasküler mortaliteyi tahmin etmede trombosit-lenfosit oranının öngörücülüğünü inceledikleri çalışmada kritik ekstremité iskemisi ile başvuran periferik arter hastaların NLO değerlerinde artış oluğu, kardiyovasküler hastalıklardan dolayı mortalite oranlarındaki artış ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir (97).

1.10.2 Platelet-Lenfosit Oranı (PLO), (Trombosit-Lenfosit Oranı)

Platelet-lenfosit oranlarında artış olması ile ateroskleroz hastalığının başlangıcından, ilerlemesinde önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Platelet oranlarında artış olması, kardiyovasküler işlemlerin zayıflaması ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca, lenfosit oranlarının azalması, kardiyovasküler hastalıklardan dolayı mortalite oranları ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Platelet ve lenfosit oranları ile ortaya çıkan platelet/lenfosit oranı (PLO), günümüzde güçlü bir sistemik immün-inflamasyon bir belirteç ve farklı kardiyovasküler hastalıkların sonuçlarında öngörücü olarak kullanılan bir yöntem olduğu belirtilmektedir (98).

Anjiyografi yapılan hastaların, arter yapılarının risk grubunda olan hastaların PLO değeri, anjiyografi uygulanan hastaların arter yapıları normal fonksiyondan olan

hastaların PLO değerlerinden yüksek çıktığı belirlenmiştir. Ayrıca karotis arterlerinde kritik derecede olan hastalarda PLO değerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (89). Abdel-Moneim ve arkadaşlarının (2019) Metabolik sendromlu hastalarda lökosit, trombosit indeksleri ve adipositokinlerin ilişkisini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada metabolik sendrom hastalığı olan bireylerde PLO değerinin, metabolik sendrom olmayan bireylere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (99). Oylumlu ve arkadaşlarının (2015) Trombosit/lenfosit oranı ile koroner yavaş akım arasındaki ilişkisini araştırmak amacıyla yaptıkları başka çalışmada PLO'nun, tek başına lenfosit veya trombosit sayıları ile karşılaştırıldığında, akut ST elevasyonlu miyokard enfarktüs geçiren hastalarda girişim sonrası PLO değerinin yüksek olduğu ifade edilmiştir (100). PLO oranı yalnızca akut koroner sendromlu hastalar için değil aynı zamanda stabil koroner arter hastaları için de önemli bir prognostik değerlendirme sağladığı bildirilmiştir. Kose ve arkadaşlarının (2019) Stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda lenfosit - monosit oranı ile koroner arter hastalığı şiddeti arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada Gensini skoru ile değerlendirilen stabil anjina pectorisli hastalarda PLO değeri ile koroner arter hastalığı önemi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandığı bildirilmiştir (101).

1.10.3 Monosit-Lenfosit Oranı (MLO)

Monosit-Lenfosit Oranı tam kan belirteçleri arasında yer alan önemli parametreler arasında yer almakta ve monositler, nötrofillere benzer şekilde fagositoz yöntemi ile inflamasyon yanıtta önemli bir belirteçtir. Monositler salgıladığı sitokin sayesinde inflamatuvar sistemde önemli görevleri olan bir parametredir. Bu nedenle enfeksiyon hastalıklarının ilerlemesinde monosit ve lenfosit oranlarında artış olduğu belirlenmiştir. Monosit ve lenfosit parametreleri, sistemik-immün inflamasyonun saptanmasında kullanılan güncel biyo-belirteçler arasında yer almaktadır. Bu belirteçlerin değerlendirilmesinde mutlak monosit değerinin, mutlak lenfosit değerine bölünmesi ile ortaya çıkarılan sonuçla değerlendirme yapılarak tanı konulduğu ifade edilmektedir (102).

Monosit ve Lenfosit değeri inflamatuvar aşamasında ortaya çıkan sitokinler, monosit, makrofaj ve nötrofillere uyarı göndererek değerlerde artış olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle interlökin-8 (IL8) belirtecinin, monosit, makrofaj ve

nötrofillerin inflamasyon alanına gitmelerini, fagositoz etkisiyle inflamatuvar yanıtta artış olmasını sağlamaktadır. Monositler inflamatuvar olan her alanda interlökin-8 (IL8) belirteci ile birlikte bulunmaktadır (103).



2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya retrospektif olarak Ocak 2022 ile Nisan 2022 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne kladikasyo semptomuyla başvuran ve yapılan alt extremitte arteriyel sistem görüntülemesiyle periferik arter hastalığı tanısı alan hastalar ile aynı tarihler arasında polikliniğe kontrol amaçlı başvurmuş olan benzer aterosklerotik risk faktörlerine sahip olup aktif şikayeti olmayan gönüllü kişiler dahil edildi. Laboratuvar, görüntüleme bulguları ve demografik bilgileri Fırat Üniversitesi Hastanesi kayıtlarından retrospektif yöntemle alınarak değerlendirildi.

1. **Grup:** Kladikasyo semptomu ile başvuran ve yapılan alt extremitte arterial sistem görüntülemesi ile periferik arter hastalığı tanısı alıp anjiyografi skoru>14 olan hastalar
2. **Grup:** Kladikasyo semptomu ile başvuran ve yapılan alt extremitte arterial sistem görüntülemesi ile periferik arter hastalığı tanısı alıp anjiyografi skoru<10 olan hastalar
3. **Grup:** Benzer demografik özelliklere sahip kardiyoloji polikliniğine kontrol amaçlı başvuran aktif yakınması olmayan gönüllü kişiler

2.1.Çalışmanın amacı

Miyokardiyal infarktüs gibi iskemik hadiselerde sistemik inflamasyonun rolü uzun yıllardır üzerine çalışılan konulardandır ancak periferik arterlerin stenozu ile karakterize olan periferik arter hastalığının sistemik inflamasyonla ilişkisi çalışmalarda ihmal edilmiştir. Bu çalışmanın amacı yeni bir marker olan sistemik immün inflamasyon indeksinin (SII :platelet sayısı × nötrofil lenfosit oranı) periferik arter hastalığının tahmin edilmesindeki rolünün araştırılmasıdır.

2.2.Çalışma tasarımı ve ölçümler

Hastalar kardiyoloji polikliniğine belirtilen süre zarfında başvuranlar arasından seçilmiş olup, 3 gruba ayrılmış, laboratuvar sonuçları ve görüntüleme sonuçları gibi gerekli verilere Fırat Üniversitesi Hastanesi elektronik bilgi sisteminden ulaşılmıştır.

2.3. Kan örneklerinin toplanması

Hastalardan alınan kan örnekleri Fırat Üniversitesi merkez laboratuvarında çalışılmıştır.

2.4. Ekokardiyografik inceleme

Tüm ekokardiyografik incelemeler Ekokardiyografi polikliniğinde Vivid E9 cihazı ile yapılmıştır ve kayıtlı veriler Fırat Üniversitesi elektronik hasta bilgi sisteminde mevcuttur.

2.5. İstatistiksel Analiz

Veri analizini gerçekleştirmek için SPSS sürüm 20.0 istatistik paketi (SPSS Inc., Chicago, II, ABD) kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ SD olarak, kategorik değişkenler ise yüzde ve sayı olarak verildi. Normal dağılım gösteren değişkenler Student t testi ile iki grup olması durumunda normal dağılım göstermeyen değişkenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Üç grup arasında normal dağılım gösteren değişkenler tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırılmıştır. Posthoc analiz yapabilmek için Tukey testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması χ^2 testi veya Fisher kesin testinin uygun şekilde yapılması sonucunda yapılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin gücü Pearson korelasyon katsayıları ile değerlendirilirken, kategorik ve sürekli olmayan değişkenler için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Yüksek anjiyografik skoru tahmin etmek için SII'nin optimal cut-off değerini belirlemek amacıyla alıcı işletim özelliği (ROC) eğrisi analizi kullanıldı. 14'e eşit veya daha yüksek anjiyografik skor ve yüksek duyarlılık-CRP, NLO, SII, WBC, düşük yoğunluklu lipoprotein [LDL] kolesterol gibi değişkenler, tek değişkenli ve çoklu modeller oluşturdu. Tüm analizler yapılırken p değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Tablo 6. Çalışma popülasyonunun temel klinik ve anjiyografik özellikleri

Değişken	Periferik arter hastalığıyüksek anjiyografi puanı ≥ 14 olan denekler (n=80)	Periferik arter hastalığıdüşük anjiyografi puanı < 10 olan denekler (n=90)	Kontrol denekleri (n=100)	P^*	$P^§$	$P^¶$	P^a
Yaşam yılları	64,74 $\pm$ 9,49	62,29 $\pm$ 6,88	57.90 $\pm$ 8.52	0,287			
BKİ, kg/m ²	31,27 $\pm$ 5,67	30,93 $\pm$ 4,99	29.98 $\pm$ 6.13	0.888			
Kadın, n (%)	24 (%30.0)	23 (%26)	25 (%25)	0.782			
Sistolik kan basıncı, mm Hg	137,48 $\pm$ 7,35	136,45 $\pm$ 10,85	137,79 $\pm$ 4,96	0.843			
Diastolik kan basıncı, mm Hg	85,65 $\pm$ 6,36	84,60 $\pm$ 9,47	85.07 $\pm$ 5.52	0,973			
Diabetes mellitus, n (%)	25 (%32.5)	25 (%28)	23 (%23.0)	0.218			
Halen sigara içme, n (%)	40 (%50)	52 (%58)	46 (%46.0)	0.09			
LVEF, %	55,92 $\pm$ 10,86	53,82 $\pm$ 8,89	57,04 $\pm$ 6,85	0.075			
Kronik toplam oklüzyon, n (%)	30 (%37,5)	0 (%0)	0 (%0)	<0,001			
Perküten balon müdahalesi, n (%)	30 (%37,5)	0 (%0)	0 (%0)	<0,001			
Kollateral damarlanmalar, n (%)	20 (%25)	0 (%0)	0 (%0)	0.018			
anjiyografik skor	15 $\pm$ 4.86	6 $\pm$ 3.13	0 $\pm$ 0	<0,001			

*BMI - vücut kitle indeksi; LVEF – sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu;

P^* - Tüm gruplar arasında P değeri;

$P^§$ - Anjiyografik skor <10 ile anjiyografik skor ≥ 14 arasındaki P değeri;

$P^¶$ - Anjiyografik skor ≥ 14 ve kontroller arasındaki P değeri;

P^a - Anjiyografik skor <10 ve kontroller arasındaki P değeri

Tablo 6 araştırma popülasyonunun temel klinik ve anjiyografik özelliklerine ilişkin bilgileri içermektedir. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, diabetes mellitus (DM), sistolik ve diastolik kan basıncı ve sigara içme durumu bilgileri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Düşük anjiyografik skor grubu deneklerle (anjiyografik skoru 10'un altında olan) karşılaştırıldığında, yüksek anjiyografik skor grubu deneklerinde (anjiyografik skoru 14'e eşit veya daha yüksek olan) önemli ölçüde daha fazla kronik total oklüzyon, kollateral damarlar ve daha fazla perküten balon müdahalesi vardı. (sırasıyla $p=0.015$, $p<0.001$, $p=0.010$), (Tablo 6).

Tablo 7. Çalışma hastalarının biyokimyasal ve hematolojik ölçümleri

Değişken	Periferik arter hastalığıyüksek anjiyografi puanı ≥ 14 olan denekler (n=80)	Periferik arter hastalığıdüşük anjiyografi puanı <10 olan denekler (n=90)	Kontrol denekleri (n=100)	P^*	$P^\S$	P^β	P^a
WBC sayısı, $\times 10^9/L$	9,18 $\pm$ 2,25	8,77 $\pm$ 2,32	7,46 $\pm$ 1,80	0.003	0.668	0.003	0.064
Trombosit sayısı, $\times 10^9/L$	256,91 $\pm$ 70,66	264,83 $\pm$ 74,45	253,46 $\pm$ 66,39	0.787			
Hemoglobin, g/dL	13,66 $\pm$ 1,63	13,42 $\pm$ 1,76	13,26 $\pm$ 1,28	0.494			
Serum glukozu, mg/dL	150,92 $\pm$ 72,33	134,08 $\pm$ 47,76	133,75 $\pm$ 45,02	0.234			
Kreatinin, mg/dL	0.99 $\pm$ 0.16	1,12 $\pm$ 0,48	0,91 $\pm$ 0,113	0.234			
Toplam kolesterol, mg/dL	199,71 $\pm$ 49,03	188,44 $\pm$ 55,27	176,20 $\pm$ 45,28	0.237			
HDL- kolesterol, mg/dL	47,65 $\pm$ 12,56	46,18 $\pm$ 10,11	48,54 $\pm$ 16,91	0.402			
LDL- kolesterol, mg/dL	178,96 $\pm$ 42,78	132,18 $\pm$ 45,09	98,75 $\pm$ 37,77	0.009	0.02	0.007	0.04
Trigliserit, mg/dL	174,84 $\pm$ 113,24	150,76 $\pm$ 91,30	147,13 $\pm$ 79,68	0.479			
yd-CRP, mg/dL	2,0 $\pm$ 0,5	1,2 $\pm$ 0,3	0,8 $\pm$ 0,3	0.02	0.03	0.01	0.04
NLR	6,02 $\pm$ 0,7	4,78 $\pm$ 0,4	3,12 $\pm$ 0,74	<0,001	0.004	0.002	0,008
SII	1307 $\pm$ 79,48	678 $\pm$ 46,89	378 $\pm$ 28,85	<0,001	0.003	0.001	0.009

HDL – yüksek yoğunluklu lipoprotein; yd-CRP – yüksek duyarlılık C-reaktif protein; LDL – düşük yoğunluklu lipoprotein; WBC – beyaz kan hücresi, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, SII: Sistemik inflamasyon indeksi.

P^* - Tüm gruplar arasında P değeri;

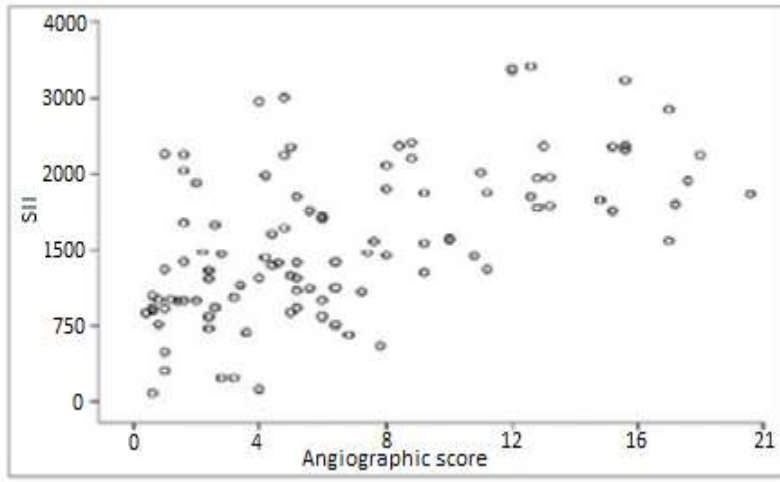
$P^\S$ - Anjiyografik skor <10 ile anjiyografik skor ≥ 14 arasındaki P değeri;

P^β - Anjiyografik skor ≥ 14 ve kontroller arasındaki P değeri;

P^a - Anjiyografik skor <10 ile kontroller arasındaki P değeri

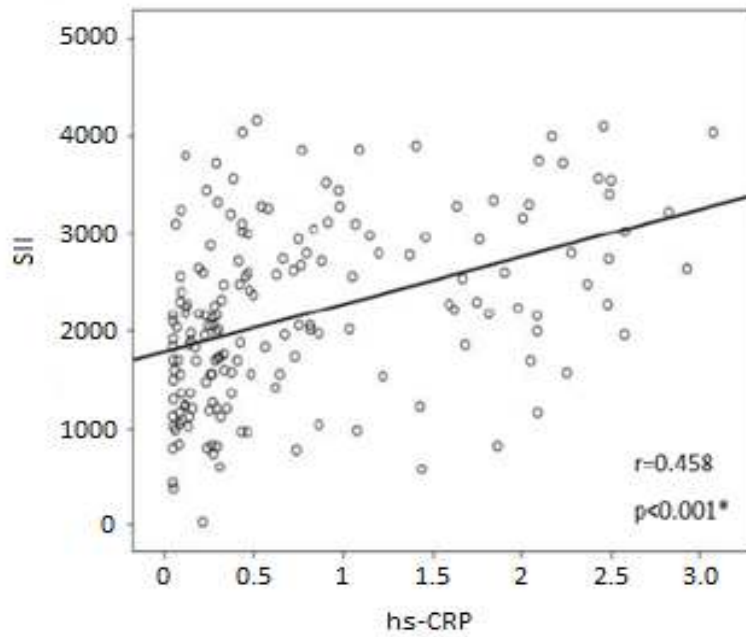
Tablo 7 görüldüğü üzere çalışma popülasyonundan alınan biyokimyasal ve hematolojik ölçümlere ilişkin bilgileri içerir. WBC sayısı ve LDL kolesterol dışında, gruplar kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,003$, $p=0,009$). Çalışmamızda; NLO, yd-CRP ve SII seviyeleri (sırasıyla, 6.02 $\pm$ 0.7, 2.0 $\pm$ 0.5 mg/dL, 1307 $\pm$ 79.48) yüksek anjiyografik skoru (skor ≥ 14) olan periferik arteriyel hastalığa sahip grupta, düşük anjiyografik skorlu gruba ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha yüksek tespit edildi. NLO, yd-CRP ve

SII düzeyleri açısından tüm gruplar kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p<0,001$, $p=0,02$, $p<0,001$). Ayrıca NLO, yd-CRP, and SII göz önünde bulundurulduğunda; anjiyografik skoru yüksek olanlar ile anjiyografik skoru düşük olanlar arasında ($p=0.003$, $p=0.03$, $p=0.004$), yüksek anjiyografik skora sahip olanlar ve kontrol grubu arasında ($p=0.001$, $p=0.01$, $p=0.002$), ve düşük anjiyografik skora sahip olanlar ile kontrol grubu arasında ($p=0.009$, $p=0.04$, $p=0.008$) istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenildi.



Şekil 14. SII düzeyi ile anjiyografik skor arasındaki pozitif korelasyon. SII: Sistemik immün inflamasyon indeksi

Şekil 14'te görüldüğü gibi SII düzeyi ve anjiyografik skor birbiriyle pozitif yönde ilişkilidir ($r=0.467$, $p<0.001$).



Şekil 15. SII seviyesi ve yd-CRP arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon analizi. SII: Sistemik inflamasyon indeksi, yd-CRP: yüksek duyarlı-C reaktif protein.

Şekil 15'te görüldüğü gibi mevcut çalışma popülasyonunda SII düzeyi ile yd-CRP düzeyi arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır ($r=0.458$, $p<0.001$)

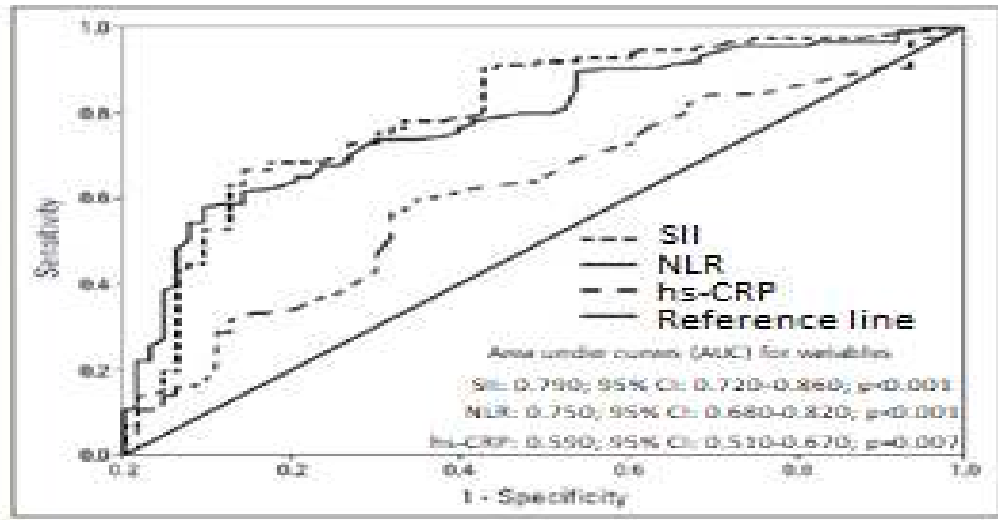
Tablo 8. Yüksek anjiyografik skor için öngörücüleri gösteren tek değişkenli ve çoklu doğrusal regresyon analizi ≥ 14

Tek değişkenli		Çok değişkenli		
Değişkenler	VEYA (%95 GA)	P	VEYA (%95 GA)	P
Beyaz kan hücresi	1.874 (1.179–2.979)	0,008	1.652 (0.810–3.371)	0.67
SII	0,999 (0,998–1.000)	0.001	0,999 (0,998–1.000)	0.006
LDL	1.226 (0.383–2.244)	0.006	1.026 (0.383–2.888)	0.46
yd-CRP	1.874 (1.179–2.979)	0.007	1.652 (0.810–3.371)	0.67
NLO	0,999 (0,998–1.000)	0.002	0,999 (0,998–1.000)	0.007

CI – güven aralığı OR – odds ratio;; yd-CRP – yüksek duyarlı C-reaktif protein; LDL – düşük yoğunluklu lipoprotein, NLO- Nötrofil lenfosit oranı.

Tablo 8’de görülebileceği gibi, anjiyografik skoru ≥ 14 tahmin etmek amacıyla tek değişkenli ve çoklu doğrusal regresyon analizleri yapıldı. Tek değişkenli regresyon analizinde, yd-CRP (odds ratio [OR]=1.874; 95% güven aralığı [CI]: 1.179–2.979; $p=0.007$), NLO (OR=0.999; 95% CI: 0.998–1.000; $p=0.002$), SII (OR=0.999; 95% CI:

0.998–1.000; $p=0.001$) ve yüksek anjiyografik skor arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon mevcuttu. Çoklu lineer regresyon analizini takiben, daha yüksek SII ve NLO seviyeleri, periferik arter hastalığı olan deneklerde yüksek anjiyografik puanı ile bağımsız olarak öngörüldü (OR=0.999; %95 GA: 0.998-1.000; $p=0.006$ ve OR=0.999; %95 GA: 0.998–1.000; $p=0.007$). Alıcı işletim karakteristik eğrisi analizi temelinde araştırma popülasyonuna dahil edilen tüm deneklerde yüksek anjiyografik puanı tahmin etmek için başvuru sırasındaki SII eşik değeri, %72 duyarlılık ve %64 özgüllük ile 1098 olarak belirlendi (eğrinin altında kalan alan 0.790;%95GA:0.720-0.860; $p<0.001$), (Tablo 8).



SII: Sistemik inflamatuvar indeks, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, hs-CRP: yüksek duyarlı C reaktif protein.

Şekil 16. Periferik arter hastalığı olan hastalarda yüksek anjiyografik skoru tahmin etmek için SII, NLR ve hs-CRP'nin alıcı çalışma karakteristik (ROC) eğrilerinin karşılaştırılması.

4. TARTIŞMA

Periferik arter hastalığının, tüm Dünya’da ateroskleroz kaynaklı kardiyovasküler hastalıkların üçüncü sırada gelen nedeni olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle kardiyovasküler hastalıklar nedeni ile oluşan ölümlerin artmasında önemli etkileri bulunmaktadır. Bireylerin kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların ölüm riskinin oluşmasında belirgin bir artış ile bağlantısı olmalarından kaynaklı olarak, periferik arter hastalığı nedeniyle gerçekleşen ölüm oranlarında artış olmasının devam ettiği bildirilmektedir.

Sistemik immun-inflamasyon, ateroskleroz hastalığının ilk evresindeki plak düzeyinin ilerlemesine ve daha sonra plaklardan dolayı rüptür durumunun gelişmesine kadar tüm evrelerde rol oynayan bir faktör olduğu bildirilmektedir. Aterosklerozun patogenizindeki temel nedenler, endotel fonksiyonlardaki oluşan hasarlara cevap olarak düz kas hücresi proliferasyonu ve lipidlerin yığılması ile ortaya çıkmaktadır. Nötrofiller, plateletler, lenfositler ve eozinofiller inflamasyon durumunun gerçekleşmesinde ve ilerlemesinde önemli rol oynayan temel bileşenlerdir. Araştırmada periferik arteriyel hastalığa sahip olan bireylerin NLO, yd-CRP ve SII düzeyinin yüksek olduğu, kontrol grubunda NLO, yd-CRP, ve SII düzeyinin düşük olduğu ve iki grup arasındaki puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$, $p=0,02$, $p<0,001$), (Tablo 2). Tek değişkenli regresyon analizinde, NLO, SII ve yd-CRP parametreleri ile yüksek anjiyografik skor arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon mevcuttu. Çoklu lineer regresyon analizini takiben, daha yüksek SII ve NLO seviyeleri, periferik arter hastalığı olan deneklerde yüksek anjiyografik puanı ile bağımsız olarak öngörüldü. Alıcı işletim karakteristik eğrisi analizi temelinde araştırma popülasyonuna dahil edilen tüm deneklerde yüksek anjiyografik puanı tahmin etmek için başvuru sırasındaki SII eşik değeri, %72 duyarlılık ve %64 özgüllük ile 1098 olarak belirlendi (Tablo 8). SII, NLO ve yd-CRP değerlerinin hastalığı öngörmeye karşılaştırılabilir parametreler oldukları ortaya konuldu. Bu parametrelerin, periferik arter hastalığı ciddiyetinin öngörücülüğü ve kronik inflamasyonun belirleyicileri olarak kullanılabileceği belirlenmiştir.

Ateroskleroz nedeniyle oluşan kardiyovasküler hastalıkların hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve sigara gibi etkenlerden dolayı geliştiği ifade

edilmektedir. Literatürde yapılan araştırmalarda diyabetes mellitus hastalığı olan bireylerin periferik arter hastalığı yaygınlığının %25 olduğu ifade edilmiştir. Çalışmada diyabetes mellitus ve periferik arter hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı belirlenmiştir (Tablo 6). Santoro ve arkadaşlarının (2018) Periferik arter hastalığı ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada hipertansiyon ile ilişkili olan riskler olmasına rağmen, genellikle ileri yaşta olan bireylerde hipertansiyon yaygınlığının fazla olduğu, yaygınlık oranlarının toplam periferik arter hastalığının artmasına neden olan önemli bir etken olduğu bildirilmektedir (104). Hipertansiyon hastalığı açısından incelendiğinde araştırmamızda sistolik, diyastolik kan basıncı ile periferik arter hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (Tablo 6). Literatürde yapılan çalışmalarda periferik arter hastalığı yaygınlığının artmasına neden olan faktörler arasında hipertansiyon olduğu bildirilmektedir (105, 106).

Günümüzde kardiyovasküler hastalıkların önemi ile hemogram parametre düzeyleri arasında olan ilişkisinin araştırıldığı birçok araştırma yayımlandığı gözlemlenmiştir. Sistemik immun-inflamasyon indeks biyobelirteçleri olan CRP, albumin, homosistein, IL-6, prokalsitonin, fibrinojen gibi parametreleri ile yapılan araştırmaların sonucunda kardiyovasküler hastalıkların ve bu hastalıklardan kaynaklanan ölümlerin önemi açısından öngörücü veri ve bilgilere erişmekte kolaylık sağladığı ifade edilmektedir. Di ve arkadaşlarının (2020) Arteriyel femoropopliteal oklüzyon lezyonlarının endovasküler revaskülarizasyonundan sonra olumsuz olayların öngörücüleri olarak C-reaktif protein, serbest yağ asidi ve ürik asit düzeylerinin incelendiği çalışmada, C-reaktif proteinin; anjiyo işlemi yapılan ya da stent işlemi uygulanan periferik arter hastalığı olan bireylerdeki hedef damar revaskülarizasyonu, amputasyon ya da hastalığın ilerlemesinde, majör kardiyovasküler hastalıkların ve buna bağlı meydana gelen ölümlerin anlamlı bir öngörücüsü olduğu bildirilmektedir (107). Yine benzer şekilde Singh ve arkadaşlarının (2017) Periferik arter hastalığı olan hastalarda C-reaktif protein ve majör kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkinin sistematik incelemesi ve meta-analiz çalışmalarında C-reaktif protein düzeyinin kardiyovasküler hastalıklar, periferik arter hastalığında önemli bir öngörücü olduğu ifade edilmiştir (108). Periferik arter hastalığının riskleri ile ilişkisi saptanan diğer parametrenin IL-6 düzeyinin yüksek

olmasıdır. Hernandez ve arkadaşlarının (2018) periferik arter hastalığı olan gazilerde artan inflamasyon ile ilişkisini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada Interlokin-6 düzeyinin periferik arter hastalığının ilerlemesinde en etkili ve tutarlı bir öngörücü değerleri veren inflamatuvar belirteç olduğu bildirilmiştir (109).

Nötrofiller, vücuttaki çoğu hücrenin dış tabakasında bulunan bir doymamış yağ olan (araşidonik asit metabolitleri) ve trombosit hücrelerinin aktif olmasına neden olan faktörlerin salgılanması gibi sistemlerle inflamasyon yanıtı aracılık ettiği bildirilmektedir (110). Bu bağlamda nötrofil parametresi plak rüptürünü, reperfüzyon hasarını ve remodellingi etkilediği ifade edilmektedir (111). Shimonaga ve arkadaşlarının (2022) Karotis arter darlığı olan hastada nötrofil ekstrasellüler tuzakların plak kararsızlığı ile ilişkisini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada makrofaj düzeyinin artması, kollajen içeriğinde düşüklük olması ve düz kas hücreleri ile birlikte rüptüre yatkınlığı olan aterosklerotik plaklarda nötrofil düzeyinin yüksek olduğu bildirilmiştir (112).

Stres neden ile steroid seviyesinde artış olan bireylerde en çok görülen inflamasyon parametresi lenfopeni düzeyinin olduğu ve inflamasyon sürecinde lenfosit apoptositten kaynaklı lenfopeni görüldüğü ifade edilmektedir (113). Günay ve arkadaşlarının (2020) ST yükselmiş miyokard enfarktüsünde ürik asit-lenfosit oranları ve miyokard hasar parametrelerini inceledikleri çalışmada lenfopeni düzeyinin miyokard infarktüsü geçiren bireylerde erken öngörücü olan bir parametre olduğunu ve stresten kaynaklı kortizolün salınımının sekonder geliştiği bildirilmiştir (114). Bu bağlamda lenfosit düzeyinin azalması, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği olan bireylerde majör kardiyovasküler hastalıkları sonuçları arasında ilişki olduğu vurgulanmıştır (115). Bu çalışmada da literatürde yapılan araştırmalara paralel sonuçlar saptanmış, periferik arter hastalığında lezyon düzeyinde ciddi artışlar oluştuğu lenfosit düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu belirlenmiştir (Tablo 7, Tablo 8).

Platelet parametresi, periferik arter hastalığının başlangıç evresinde ve daha kötü prognoza sahip olmasında önemli etkilere sahip olduğu bildirilmektedir. Rayes ve arkadaşlarının (2020) Trombo-inflamasyonda trombosit-doğuştan immün hücre etkileşimlerinin ikili rolünü incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada plateletler endotel hücreleri ve lökosit hücreleri ile etkileşime girerek, monosit hücrelerinin

yapışmasına ve diğere alanlara geçmelerine neden olan inflamasyon maddelerini serbest bırakılmalarına neden oldukları, ayrıca inflamasyon maddeleri megakaryositik proliferasyon alanın uyarılmasına neden olarak relatif trombositozun oluşmasına neden olduğu belirtilmektedir (116). Bu bağlamda trombosit düzeyinin yükselmesi inflamasyonun öngörülmesine yardımcı olmaktadır. Oktaviono ve Meuthia (2019) Primer perkütan koroner girişim uygulanan bir hastada trombositopeni düzeyinin araştırıldığı çalışmada koroner arter hastalığı öyküsü olan ya da olmayan bireylerin dolaşımındaki platet düzeyinin yüksek olması ve istenmeyen kardiyovasküler olayların öngörülmesinde ilişkili olduğu bildirilmiştir (117).

Literatürde nötrofil düzeyinin sayıca lenfositlere oranı ile elde edilen NLO ile ilgili pek çok araştırma yapıldığı gözlemlenmiştir. Pasqui ve arkadaşlarının (2020) Akut uzuv iskemisi sonrası uzuv amputasyonu ve nötrofil/lenfosit ve trombosit/lenfosit oranlarının mortalite ve uzuv amputasyonu ile ilişkisini incelemek amacıyla yaptıkları NLO düzeyinin artması ile kritik seviyesi artan ekstremitte iske mi oranı ile ilişkisinin saptandığı bildirilmiştir (118). Haran ve arkadaşlarının (2021) Kalp cerrahisi sonrası mortalite ve morbiditenin öngörücüsü olarak preoperatif nötrofil ve lenfosit oranlarının inceledikleri çalışmada NLO düzeyinin artması, akut ekstremitte iskemisinin göstergesinin olduğu, ilk evrede embolektomi yapılan hastaların otuz günlük izlemler sonucunda hastaların amputasyon açısından risk faktörü belirlendiği ve bypass işlemi uygulanan hastalardaki greft yetmezliğinde etkili bir öngördürücü olduğu ifade edilmektedir (119). Yine benzer şekilde Agarwal ve arkadaşlarının (2021), Koroner arter hastalığının tüm evrelerinde nötrofil-lenfosit oranının prognostik değerini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada NLO seviyesinin yüksek olması uzun dönem kardiyovasküler hastalıklardan dolayı meydana gelen mortalitelerde öngörü sağladığı belirlenmiştir (120). Urbanowicz ve arkadaşlarının (2022) Nötrofil sayıları, nötrofil-lenfosit oranı ve sistemik inflamatuvar tepki indeksi off-pump koroner arter bypass ameliyatından sonra mortaliteyi öngörülmesini inceledikleri çalışmada tedavi edilen bireylerde uygulama öncesi değerlendirilen NLO değerinin yüksek olması, kritik ekstremitte iskemisi, infrapopliteal perkütan girişim uygulaması yapılan bireylerde mortalite öngörücülüğünde etkili olduğu ifade edilmektedir (121). Bu çalışmada literatürde yapılan çalışma sonuçlarına paralel olarak benzerlik gösterdiği, periferik arter hastalığı olan bireyleri ile NLO düzeyi

yüksek olmasıyla istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu belirlenmiştir (Tablo 7). Esenboğa ve arkadaşlarının (2022) sistemik immun inflamasyon indeks seviyelerinin (SII) izole koroner arter ektazisi, tıkaçıcı koroner arter hastalığı ve normal koroner anatomiye sahip bireylerde karşılaştırıldığı çalışmada yüksek SII seviyelerinin koroner ektazi ve tıkaçıcı koroner hastalığı ile ilişkisi gösterilmiştir (122). Ya-Ling Yang ve arkadaşlarının (2020) sistemik immün inflamasyon indeks (SII) nın koroner arter hastalığının klinik sonuçları ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda; SII nın koroner girişim yapılan hastalarda major kardiyovasküler olayları tahmin etmede, geleneksel yöntemlerden daha etkili olduğu gösterilmiştir (123). Bu bilgileri destekleyecek şekilde bizim çalışmamızda da SII nın periferik arter hastalığını öngörebilen ve hastalığın ciddiyeti konusunda yorum yapabilmemize katkı sağlayabilecek bir parametre olduğu gösterilmiştir.

Sonuç

Tam kan sayımından elde edilen verilerle basitçe hesaplanabilen ve ek maliyet gerektirmeyen nötrofil / lenfosit oranı (NLO) ve sistemik immun inflamasyon indeks (SII) parametrelerinin periferik arter hastalığının tanısına ve ateroskleroz yaygınlığı açısından ciddiyetinin öngörülmesine katkı sağlayabileceği ortaya konulmuştur. Fakat bu alanda gelecekte daha geniş popülasyonlu ve ileriye dönük araştırmalar ile bu ilişkinin doğrulanması gerekmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. 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 therapeutics* 2019.
2. Sartipy F, Sigvant B, Lundin F, Wahlberg E. Ten year mortality in different peripheral arterial disease stages: a population based observational study on outcome. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2018; 55(4) 529-536.
3. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes FJ, Rahimi K, Fowkes FGR, Rudan I. Global regional and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *The Lancet Global Health* 2019; 7(8): 1020-1030.
4. Karabay Ö, Karaçelik M, Yılık L, Tekin N, İriz A. B, Kumdereli S, Çalkavur T. İskemik periferik arter hastalığı: Bir tarama çalışması. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2012; 20(3):450-457.
5. Srivaratharajah K, Abramson BL. Women and peripheral arterial disease: a review of sex differences in epidemiology clinical manifestations and outcomes. *Canadian Journal of Cardiology* 2018; 34(4) 356-361.
6. Conte SM, Vale PR. Peripheral arterial disease. *Heart Lung and Circulation* 27(4) 2018; 427-432.
7. <https://www.heart.org/en/health-topics/peripheral-artery-disease/prevention-and-treatment-of-pad> Erişim Tarihi:02.02.2022.
8. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/9/763/4095038#117576857> Erişim Tarihi:02.02.2022.
9. Sadıkoğlu G, Özçakır A, Yeşim U, Yıldız C. Periferik Arter Hastalıklarında Risk Faktörleri Ve Klinik Bulgular. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 28(3) 77-80.

10. Conte SM, Vale PR. Peripheral arterial disease. *Heart Lung and Circulation* 2018; 27(4): 427-432.
11. 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.
12. Inampudi C, Akintoye E, Ando T, Briasoulis A. Angiogenesis in peripheral arterial disease. *Current Opinion Pharmacology* 2018; 39: 60-67.
13. Karabay Ö, Karaçelik M, Yılık L, Tekin N, İriz A. B, Kumdereli S, Çalkavur T. İskemik periferik arter hastalığı: Bir tarama çalışması. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2012; 20(3): 450-457.
14. Güngör M. Periferik arter hastalığı olan hastalarda diyabetes mellitus varlığının koroner arter çapları üzerine etkisi. *Turk J Vasc Surg* 2017; 26: 29-33.
15. Balkanay OO, Ömeroğlu SN. Yaşlılarda periferik arter hastalığına yaklaşım. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2017; 45(5): 96-101.
16. Campia U, Gerhard-Herman M, Piazza G, Goldhaber SZ. Peripheral artery disease: past present and future. *The American journal of medicine* 2019; 132(10): 1133-1141.
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. Katz SD. Pathophysiology of chronic systolic heart failure. A view from the periphery. *Annals of the American Thoracic Society* 2018; 15(1): 38-41.

21. Nihal Tokgöz HK, Şimşek S, Fatma E. Periferik Arter Hastalarında İloprost İnfüzyonunun Yan Etkileri. *Dirim Tıp Gazetesi* 2009; 84(1): 11-14.
22. Aboyans V, Desormais I, Lacroix P, Salazar J, Criqui M. H, Laskar M. The general prognosis of patients with peripheral arterial disease differs according to the disease localization. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 55(9): 898-903.
23. 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.
24. Paquissi FC. The role of inflammation in cardiovascular diseases: the predictive value of neutrophil–lymphocyte ratio as a marker in peripheral arterial disease. *Therapeutics and clinical risk management* 2016; 12: 851-855.
25. Sigterman TA, Krasznai AG, Snoeijs MG, Heijboer R, Schurink GWH, Bouwman L H. Contrast induced nephropathy and long-term renal decline after percutaneous transluminal angioplasty for symptomatic peripheral arterial disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2016; 51(3): 386-393.
26. Kazaz H, Celkan M. A, Üstünsoy H, Dağlar B, Kayıran C, Bayar E. Periferik Arter Pseudoanevrizmalarının Etiyolojik Sınıflaması Klinik Ve Cerrahi Yaklaşım: 104 Olguluk Klinik Deneyimimiz. *Damar Cerrahi Dergisi* 2006; 15(1): 17-20.
27. Sadıkoğlu G, Özçakır A, Uncu Y, Yıldız C. Periferik Arter Hastalıklarında Risk Faktörleri Ve Klinik Bulgular. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 28(3) 77-80.
28. Yavuzgil O. Kararlı koroner arter hastalığı: Epidemiyoloji ve güncel tedavi kılavuzlarının yaklaşımı. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2016; 44(3): 1-7.

29. Fowkes FGR, Aboyans V, Fowkes FJ, McDermott MM, Sampson UK, Criqui MH. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nature Reviews Cardiology* 2017; 14(3): 156-170.
30. Cassar A, Poldermans D, Rihal CS, Gersh BJ. The management of combined coronary artery disease and peripheral vascular disease. *Eur Heart J* 2010; 31(13): 1565-1572.
31. Agnelli G, Belch JJ, Baumgartner I, Giovass P, Hoffmann U. Morbidity and mortality associated with atherosclerotic peripheral artery disease: a systematic review. *Atherosclerosis* 2020; 293: 94-100.
32. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circulation research* 2015; 116(9): 1509-1526.
33. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes F. J, Rahimi K, Fowkes FGR, Rudan I. Global regional and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *The Lancet Global Health* 2019; 7(8): 1020-1030.
34. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Criqui MH. 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): 1329-1340.
35. 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.
36. Başgöz BB, Cintosun Ü, Taşçı İ. Periferik Arter Hastalığı ve Kalp. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2017; 10(3):173-177.
37. Addison O, Prior SJ, Kundi R, Serra MC, Katzel LI, Gardner AW, Ryan AS. Sarcopenia in peripheral arterial disease: prevalence and effect on functional status. *Arch Physical Med Rehab* 2018; 99(4): 623-628.

38. Shu J, Santulli G. Update on peripheral artery disease: Epidemiology and evidence-based facts. *Atherosclerosis* 2018; 275:379-381.
39. Ramalhao C, Alves A, Pereira A. Arterial Peripheral Disease-Assessment by Ankle Brachial Index. *J Cardiol Curr Res* 2014; 1(3): 111-116.
40. Karabay Ö, Karaçelik M, Yılık L, Tekin N, İriz A. B, Kumdereli S, Çalkavur T. İskemik periferik arter hastalığı: Bir tarama çalışması. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2012; 20(3): 450-457.
41. Sadıkoğlu G, Özçakır A, Uncu, Y, Yıldız C. Periferik Arter Hastalıklarında Risk Faktörleri Ve Klinik Bulgular. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 28(3) 77-80.
42. 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.
43. <https://www.dtu.ox.ac.uk/ukpds> Erişim Tarihi:15.01.2022.
44. Tattersall MC, Johnson HM, Mason PJ. Contemporary and optimal medical management of peripheral arterial disease. *Surgical Clin* 2013; 93(4): 761-778.
45. Bevan GH, White Solaru KT. Evidence-based medical management of peripheral artery disease. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol* 2020; 40(3): 541-553.
46. Oyan G. Periferik arter hastalığı olan bireylerin yaşam kalitesi ve ilişkili faktörlerin belirlenmesi Yüksek Lisans Tezi İstanbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, 2006.
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. Low Wang CC, Hess C. N, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical update: cardiovascular disease in diyabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diyabetes mellitus–mechanisms management and clinical considerations. *Circulation* 2016; 133(24): 2459-2502.
49. Hüseyin S, Yüksel V, Halıcı Ü, Okyay A, Canbaz S, Ege T, Sunar H. Periferik arter hastalığının kaçınılmaz sonu: Ekstremitte amputasyonları. *Damar Cer Derg* 2014; 23(2): 79-82.
50. Zhang R, Xu Z, Cheng Z, Shen F, Yu Y, China DIA-LEAD Study Investigators. Epidemiological characteristics of lower extremity arterial disease in Chinese diyabetes patients at high risk: a prospective multicenter cross-sectional study. *J Diyabet Complications* 2018; 32(2) 150-156.
51. Kanar RG. Serebrovasküler olay geçiren hastalarda periferik arter hastalığı sıklığının araştırılması. Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı. 2012
52. 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.
53. 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.
54. Golledge J, Rowbotham S, Velu R, Quigley F, Jenkins J, Bourke M, et al. Association of serum lipoprotein (a) with the requirement for a peripheral artery operation and the incidence of major adverse cardiovascular events in people with peripheral artery disease. *Journal of the American Heart Association* 2020; 9(6): 015355.
55. McDermott M M, Liu K, Guralnik JM, Ferrucci L, Green D, Greenland P, et al. Functional decline in patients with and without peripheral arterial disease:

predictive value of annual changes in levels of C-reactive protein and D-dimer. *J Gerontol Series A: Biol Sci Med Sci* 2016; 61(4): 374-379.

56. Zierfuss B, Catalano M, Schernthaner G. Finally the big picture of morbidity and mortality in peripheral arterial disease?. *Atherosclerosis* 2020; 293: 92-93.
57. 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.
58. Hishida M, Menez S, Matsushita K. Peripheral artery disease in CKD: anatomically peripheral but clinically central. *Am J Kid Dis* 2020; 75(5): 687-689.
59. 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.
60. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2017. *Eur Heart J* 2018; 39(7): 508-579.
61. Hardman RL, Jazaeri O, Yi J, Smith M, Gupta R. Overview of classification systems in peripheral artery disease. In *Seminars in interventional radiology*. Thieme Med Publishers. 2014; 31(04): 378-388.
62. Lawall H, Huppert P, Espinola-Klein C, Zemmrich CS, Ruemenapf G. German guideline on the diagnosis and treatment of peripheral artery disease—a comprehensive update *Vasa*, 2016;2017; 46(2); 79-86.
63. Hiramoto JS, Teraa M, de Borst GJ, Conte MS. Interventions for lower extremity peripheral artery disease. *Nature Reviews Cardiology* 2018; 15(6): 332-350.

64. Chionchio A, Galmer A, Hirsh B. Primary and Novel Lipid-Lowering Therapies to Reduce Risk in Patients With Peripheral Arterial Disease. *Curr Treatment Options Cardiovasc Med* 2019; 21(12): 1-11.
65. 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; 12(1): 1-9.
66. Masson W, Lobo M, Barbagelata L, Molinero G, Bluro I. (). Effects of lipid-lowering therapy on major adverse limb events in patients with peripheral arterial disease: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Vascular* 2021: 170-185.
67. Schillinger M, Minar E. Percutaneous treatment of peripheral artery disease: novel techniques. *Circulation* 2012; 126(20) 2433-2440.
68. Siregar KB, Aryanti C. A Meta Analysis Insight Of Oral Cilostazol In Reducing Intermittent Claudication In Peripheral Arterial. *BJMRD* 2019; 1(1); 1234-1345.
69. Colak B, Orhan A, Ece I, Yormaz S, Yilmaz H, Sahin M. Comparison of the effects of cilostazol and aspirin on wound healing in patients with diabetic foot ulcer and peripheral artery disease. *Ann Ital Chir* 2020; 91: 225-232.
70. Soyoye DO, Abiodun OO, Ikem RT, Kolawole BA, Akintomide AO. Diabetes and peripheral artery disease: A review. *World J Diabet* 2021; 12(6): 827.
71. Peach G, Griffin M, Jones KG, Thompson MM, Hinchliffe RJ. Diagnosis and management of peripheral arterial disease. *BMJ* 2012; 345.
72. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vascular Sur* 2007; 45(1): 5-67.

73. Xie B, Wang J, Zhang J, Chen M. Dietary and serum selenium in coronary heart disease and all-cause mortality: An international perspective. *Asia Pacific J Clin Nutrition* 2020; 29(4): 827-838.
74. Li J, Lo K, Shen G, Feng Y. Q, Huang Y. Q. Gender difference in the association of serum selenium with all-cause and cardiovascular mortality. *Postgraduate Medicine* 2020; 132(2) 148-155.
75. Sun X, Zhuang X, Huo M, Feng P, Zhang S, Zhong X, et al. Serum magnesium and the prevalence of peripheral artery disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Atherosclerosis* 2019; 282: 196-201.
76. Olin JW, Sealove BA. Peripheral artery disease: current insight into the disease and its diagnosis and management. In *Mayo Clinic Proceedings Elsevier* 2010; 85(7): 678-692.
77. Garimella PS, Hirsch AT. Peripheral artery disease and chronic kidney disease: clinical synergy to improve outcomes. *Chronic Kidney Dis* 2014; 21(6): 460-471.
78. <https://www.shutterstock.com/tr/image-vector/peripheral-artery> Erişim Tarihi: 21.02.2022.
79. Brownrigg JRW, Schaper NC, Hinchliffe RJ. Diagnosis and assessment of peripheral arterial disease in the diabetic foot. *Diabetic Med* 2015; 32(6): 738-747.
80. Bailey MA, Griffin KJ, Scott DJA. Clinical assessment of patients with peripheral arterial disease. In *Seminars in interventional radiology Thieme Med Publish* 2014; 31(04): 292-299.
81. Ogbera AO, Adeleye O, Solagberu B, Azenabor A. Screening for peripheral neuropathy and peripheral arterial disease in persons with diabetes mellitus in a Nigerian University Teaching Hospital. *BMC Research Notes* 2015; 8(1): 1-6.

- 82.** Benitez E, Sumpio B. E. Pulse volume recording for peripheral vascular disease diagnosis in diabetes patients. *J Vasc Diagnos nd Interven* 2015; 3: 33-37.
- 83.** Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, Hashimoto H, Takaeko Y, Yamaji T, et al. Upstroke Time Is a Useful Vascular Marker for Detecting Patients With Coronary Artery Disease Among Subjects With Normal Ankle-Brachial Index. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(23): e017139.
- 84.** TASC Steering Committee, Jaff MR, White CJ, Hiatt WR, Fowkes GR, Dormandy J, et al. An Update on Methods for Revascularization and Expansion of the TASC Lesion Classification to Include Below-the-Knee Arteries: A Supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Vasc Med* 2015; 20(5): 465-478
- 85.** Wang JG, Liu L. Global impact of 2017 American College of Cardiology/American Heart Association hypertension guidelines: a perspective from China. *Circulation* 2018; 137(6): 546-548.
- 86.** Campia U, Moslehi JJ, Amiri-Kordestani L, Barac A, Beckman JA, Chism DD, American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Cardio-oncology: vascular and metabolic perspectives: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139(13): e579-e602.
- 87.** Walker CM, Bunch FT, Cavros N G, Dippel E J. Multidisciplinary approach to the diagnosis and management of patients with peripheral arterial disease. *Clin Inter Agin* 2015; 10: 1147-1155.
- 88.** Galanakis N, Maris TG, Kontopodis N, Ioannou CV, Tsetis K, Karantanas A, Tsetis D. The role of dynamic contrast-enhanced MRI in evaluation of percutaneous transluminal angioplasty outcome in patients with critical limb ischemia. *Eur J Radiol* 2020; 129: 109081.

- 89.** Anzidei M, Lucatelli P, Napoli A, Jens S, Saba L, Cartocci G, et al. CT angiography and magnetic resonance angiography findings after surgical and interventional radiology treatment of peripheral arterial obstructive disease. *J Cardiovas Comp Tomograp* 2015; 9(3):165-182.
- 90.** Uğurlu Y. Acil serviste troponin yükselmesini tahmin etmede lökosit trombosit sayıları ve nötrofil/lenfosit oranının yararı. İstanbul; Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servis Kliniği, 2015
- 91.** Noels H, Weber C. Catching up with important players in atherosclerosis: type I interferons and neutrophils. *Curr Opin Lipidol* 2011; 22(2): 144-145.
- 92.** Marino F, Tozzi M, Schembri L, Ferraro S, Tarallo A, Scanzano A, et al. Production of IL-8 VEGF and elastase by circulating and intraplaque neutrophils in patients with carotid atherosclerosis. *PloS one* 2015; 10(4); e0124565.
- 93.** Paquissi FC. The role of inflammation in cardiovascular diseases: the predictive value of neutrophil–lymphocyte ratio as a marker in peripheral arterial disease. *Therapeutics Clin Risk Management* 2016; 12: 851-852.
- 94.** Kunt R, Yiğitaslan O. Comparison of stroke cases with other neurological diseases on the basis of haemogram parameters. *Int J Clin Pract* 2021; 75(11): e14827.
- 95.** Mayer FJ, Gruenberger D, Schillinger M, Mannhalter C, Minar E, Koppensteiner R, et al. Prognostic value of neutrophils in patients with asymptomatic carotid artery disease. *Atherosclerosis* 2013; 231(2): 274-280.
- 96.** Hong D, Choi KH, Song YB, Lee JM, Park TK, Yang JH, et al. Prognostic implications of post-percutaneous coronary intervention neutrophil-to-lymphocyte ratio on infarct size and clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Scientific reports* 2019; 9(1): 1-9.
- 97.** Uzun F, Erturk M, Cakmak HA, Kalkan AK, Akturk IF, Yalcin AA, et al. Usefulness of the platelet-to-lymphocyte ratio in predicting long-term

cardiovascular mortality in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Advan Inter Cardiol* 2017; 13(1): 32.

- 98.** Uygur F, Tanriverdi H, Aktop Z, Erboy F, Altinsoy B, Damar M, Atalay F. The neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and its relationship with cardiovascular disease. *Heart Lung* 2016; 45(2) 121-125.
- 99.** Abdel-Moneim A, Mahmoud B, Sultan EA, Mahmoud R. Relationship of leukocytes platelet indices and adipocytokines in metabolic syndrome patients. *Diyabetes Metabolic Syndrome: Clin Res Rev* 2019; 13(1): 874-880.
- 100.** Oylumlu M, Doğan A, Oylumlu M, Yıldız A, Yüksel M, Kayan F, Amasyalı B. Relationship between platelet-to-lymphocyte ratio and coronary slow flow. *Anatolian J Cardiol* 2015; 15(5): 391.
- 101.** Kose N, Akin F, Yildirim T, Ergun G, Altun I. The association between the lymphocyte-to-monocyte ratio and coronary artery disease severity in patients with stable coronary artery disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23(6): 2570-2575.
- 102.** Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: a simple inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets* 2015; 26(7): 680-681.
- 103.** Ju Q, Huang T, Zhang Y, Wu L, Geng J, Mu X, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis in patients with different EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Medicine* 2021; 100(6): e24640.
- 104.** Santoro L, Flex A, Nesci A, Ferraro PM, De Matteis G, Di Giorgio A, et al. Association between peripheral arterial disease and cardiovascular risk factors: role of ultrasonography versus ankle-brachial index. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22(10): 3160-3165.

- 105.** Joosten MM, Pai JK, Bertoia ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, Mukamal K. J. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA* 2012; 308(16): 1660-1667.
- 106.** Ruiz-Canela M Martínez-González MA. Lifestyle and dietary risk factors for peripheral artery disease. *Circ J* 2014; 78(3): 553-559.
- 107.** Di X, Han W, Zhang R, Liu C, Zheng Y. C-reactive Protein Free Fatty Acid and Uric Acid as Predictors of Adverse Events after Endovascular Revascularization of Arterial Femoropopliteal Occlusion Lesions. *Ann Vasc Surg* 2022; 81: 333-342.
- 108.** Singh TP, Morris DR, Smith S, Moxon JV, Golledge J. Systematic review and meta-analysis of the association between C-reactive protein and major cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. *Eur J Vasc and Endovasc lar Surg* 2017; 54(2): 220-233.
- 109.** Hernandez NV, Ramirez JL, Khetani SA, Spaulding KA, Gasper WJ, Hiramoto J, et al. Depression severity is associated with increased inflammation in veterans with peripheral artery disease. *Vasc Med* 2018; 23(5): 445-453.
- 110.** Yilmaz M, Tenekecioglu E, Arslan B, Bekler A, Ozluk OA, Karaagac K, et al. White Blood Cell Subtypes and Neutrophil–Lymphocyte Ratio in Prediction of Coronary Thrombus Formation in Non-ST-Segment Elevated Acute Coronary Syndrome. *Clin App Thromb/Hemostas* 2015; 21(5): 446-452.
- 111.** Wolf D, Ley K. Immunity and inflammation in atherosclerosis. *Circ Res* 2019; 124(2): 315-327.
- 112.** Shimonaga K, Matsushige T, Takahashi H, Hashimoto Y, Yoshiyama M, Kaneko M, Sakamoto S. Association of Neutrophil Extracellular Traps with Plaque Instability in Patient with Carotid Artery Stenosis. *Ann Vasc Surg* 2022; 9: 114-115.
- 113.** Zivancevic-Simonovic S, Jovanovic D, Cupurdija V, Milosevic-Djordjevic O, Stanojevic M, Marinkovic M, et al. Cytokine producing ability of peripheral

blood cells from COVID-19 patients after unspecific in vitro stimulation. *Inflammat Res* 2022; 71(3): 331-341.

114. Günay N. E, Baktır A. O, Çakır İ, Muhtaroglu S, Nisari M. Uric Acid-Lymphocyte Ratios And Myocardial Damage Parameters in St Elevated Myocardial Infarction. *J Contemporary Med* 2020; 10(1): 108-113.
115. Acanfora D, Scicchitano P, Carone M, Acanfora C, Piscosquito G, Maestri R, et al. Relative lymphocyte count as an indicator of 3-year mortality in elderly people with severe COPD. *BMC Pulmonary Med* 2018; 18(1): 1-8.
116. Rayes J, Bourne J. H, Brill A, Watson SP. The dual role of platelet-innate immune cell interactions in thrombo-inflammation. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2020; 4(1): 23-35.
117. Oktaviono YH, Meuthia F. Thrombocytopenia in a Patient Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Folia Medica Indonesiana* 2019; 55(1): 68-73.
118. Pasqui E, de Donato G, Giannace G, Panzano C, Alba G, Cappelli A, Palasciano G. The relation between neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios with mortality and limb amputation after acute limb ischaemia. *Vascular Vascular* 2022; 30(2): 267-275.
119. Haran C, Gimpel D, Clark H, McCormack DJ. Preoperative neutrophil and lymphocyte ratio as a predictor of mortality and morbidity after cardiac surgery. *Heart Lung and Circulation* 2021; 30(3): 414-418.
120. Agarwal R, Aurora RG, Siswanto BB, Muliawan HS. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio across all stages of coronary artery disease. *Coronary Artery Disease* 2021; 33(2): 137-143.
121. Urbanowicz T, Michalak M, Ołasińska-Wiśniewska A, Rodzki M, Witkowska A, Gąsecka A, et al. Neutrophil Counts Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) Predict Mortality after Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery. *Cells* 2022; 11(7): 1124.

- 122.** Esenboğa K, Kurtul A, Yamantürk YY, Akbulut İM, Tutar DE. Comparison of systemic immune-inflammation index levels in patients with isolated coronary artery ectasia versus patients with obstructive coronary artery disease and normal coronary angiogram. *Scand J Clin Lab Invest.* 2022; 82(2): 132-137.
- 123.** Yang YL, Wu CH, Hsu PF. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest* 2020; 50: 13230.

