



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİMDALI**

**PERİFERİK ARTER HASTALIĞI OLAN HASTALARDA TASC-II
SINIFLAMASININ CİDDİYETİ VE HEMATOLOJİK İNDEKS
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Ahmet Taş

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

DİYARBAKIR 2018



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİMDALI**

**PERİFERİK ARTER HASTALIĞI OLAN HASTALARDA TASC-II
SINIFLAMASININ CİDDİYETİ VE HEMATOLOJİK İNDEKS
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Ahmet Taş

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

DİYARBAKIR 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince maddi-manevi desteğini esirgemeyen, sahip olduğu bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bir hekim olarak yetişmemde büyük emeği olan Anabilim Dalı başkanımız değerli hocam Sayın Prof. Dr. Nizamettin TOPRAK'a, tezimi hazırlarken her aşamasında bana destek olan, her zaman yardımlarını gördüğüm değerli tez danışmanım Doç. Dr. Halit ACET'e, uzmanlık eğitimim boyunca bilgileri ile bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Aziz KARABULUT'a, Doç. Dr. Hasan KAYA'ya, Doç. Dr. Faruk ERTAŞ'a, Doç. Dr. Habib ÇİL'e, Doç. Dr. Mustafa OYLUMLU'ya, Doç. Dr. Nihat POLAT'a, Doç. Dr. Hakkı ŞİMŞEK'e, Doç. Dr. Mehmet Ata AKIL'a, Doç. Dr. Mehmet Zihni BİLİK'e, Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görevli başta asistan hekim arkadaşlarım olmak üzere tüm hemşire, personel ve hizmetli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Varlığı ile güç ve huzur bulduğum, her zaman ve her koşulda benden desteğini esirgemeyen sevgili eşim Esra'ya ve büyük fedakarlıklarla beni bugünlere getirip yetişmemde en büyük emekleri olan sevgili annem, babam ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Dr. Ahmet Taş

DİYARBAKIR-2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR.....	VI
TABLO LİSTESİ.....	IX
ŞEKİL LİSTESİ.....	X
ÖZET	XI
SUMMARY	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. PERİFERİK ARTER HASTALIKLARI.....	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2 Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Risk Faktörleri	2
2.1.3.1. Ateroskleroz.....	3
2.1.3.2. Sigara	3
2.1.3.3. Diyabetes Mellitus (DM).....	4
2.1.3.4. Hiperlipidemi	4
2.1.3.5.Hipertansiyon.....	4
2.1.3.6. Böbrek Yetmezliği	4
2.1.3.7. Hiperhomosisteinemi	5
2.1.3.8. Diğer Risk Faktörleri	5
2.1.4. Patofizyoloji.....	5
2.1.5. Klinik Bulgular ve Fizik Muayene	5

2.1.6. Sınıflandırma	7
2.1.6.1. TASC-II Sınıflaması	8
2.1.7. Tanısal Değerlendirme.....	10
2.1.7.1. Ayak Bileği-Kol İndeksi (ABI)	10
2.1.7.2. Koşu Testi	12
2.1.7.3. Doppler Ultrasonografi (DUS)	12
2.1.7.4. Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (BTA)	12
2.1.7.5. Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA)	13
2.1.7.6. Dijital Substraksiyon Anjiyografisi (DSA).....	13
2.1.8. Tedavi	14
2.1.8.1. Risk Faktörlerinin Düzeltilmesi.....	14
2.1.8.1.1. Sigaranın Bırakılması.....	15
2.1.8.1.2. Egzersiz Tedavisi	15
2.1.8.1.3. Hipertansiyon Tedavisi	15
2.1.8.1.4. Diyabet Tedavisi	16
2.1.8.1.5. Hiperlipidemi Tedavisi	16
2.1.8.2. Kladikasyo Tedavisi.....	17
2.1.8.2.1. Silostazol.....	17
2.1.8.2.2. Naftidrofuril	18
2.1.8.2.3. Pentoksifilin	18
2.1.8.2.4. Karnitin ve propiyonil-L-karnitin	18

2.1.8.2.5. Buflomedil	18
2.1.8.3. Antitrombosit ve Antikoagulan Tedavi	18
2.1.8.4. Revaskularizasyon Tedavisi.....	22
2.1.8.4.1. Aortoiliyak Lezyonlar	23
2.1.8.4.2. Femoropopliteal Lezyonlar	23
2.1.8.4.3. İntermittant Kladikasyo Yönetimi	23
2.1.8.5. Ekstremitte Tehdit Edici Kronik İskemi (ETKİ)	26
2.1.8.5.1. ETKİ Hastalarında Tedavi Yönetimi	27
2.1.8.6. Akut Ekstremitte İskemisi (AEİ)	30
2.2. HEMATOLOJİK İNDEKS.....	33
2.2.1. Tam Kan Sayımı	33
2.2.2. Nötrofil/Lenfosit Oranı	34
2.2.3. Platelet/Lenfosit Oranı	35
2.2.4. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW).....	36
2.2.5. Ortalama Platelet Hacmi (MPV).....	37
2.2.6. Platelet Dağılım Genişliği (PDW)	38
2.2.7. Eozinofil/Lenfosit Oranı	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1. Çalışma Popülasyonu.....	39
3.2. İstatistiksel Analiz.....	40
4. BULGULAR.....	41
4.1. Demografik ve Klinik Bulgular	41
4.2. Anjiyografik Bulgular	42
4.3. Laboratuar Bulguları.....	42

4.4. Laboratuvar Değerlerinin TASC-II Sınıflaması ile Korelasyonu	43
4.5. Laboratuvar Değerlerinin Lineer Regresyon Analizi	44
4.6. Laboratuvar Değerlerinin ROC Analizi ile Değerlendirilmesi	44
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKLAR	53



KISALTMALAR

AAA	:Asendan Aort Anevrizması
ABI	:Ankle-Brachial Index
ACEİ	:Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor
AEİ	:Akut Ekstremitte İskemisi
AF	: Atrial Fibrilasyon
AFA	:Ana Femoral Arter
AİA	:Ana İliyak Arter
AKS	:Akut Koroner Sendrom
ALT	:Alanin Transaminaz
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
ETKİ	:Ekstremitte Tehdit Edici Kronik İskemi
FDA	:Food and Drug Administration
GFR	:Glomerüler Filtrasyon Hızı

HbA1C	:Hemoglobin A1 C
HERS	:Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study
HOPE	:Heart Outcomes Prevention Trial
HDL	:High Density Lipoprotein
IL-1 β	:Interleukin-1 β
IL-6	:Interleukin-6
INR	:International Normalized Ratio
İATT	:İkili Antitrombositer Tedavi
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 Antikoagulan
ONTARGET	:Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial

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
TASC-II	:Trans-Atlantic Inter-Society Consensus-II
TATT	:Tekli Antitrombositör Tedavi
TBI	:Toe-Brachial Index
TcPO2	:Transcutaneous Oxygen Pressure
UKPDS	:United Kingdom Prospective Diabetes Study
VKA	:Vitamin K Antagonisti
WIFI	: Wound, Ischaemia and foot Infection

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Periferik arter hastalıklarında risk faktörleri.....	3
Tablo 2: Alt ekstremitte arterlerinde potansiyel olarak kladikasyo yapabilecek lezyonlar...	4
Tablo 3: PAH klinik evreleri; Fontaine ve Rutherford Sınıflamaları.....	7
Tablo 4: Lezyonların TASC II ölçütlerine göre sınıflandırılması.....	9
Tablo 5: Kime ABI ölçümü yapılmalıdır?.....	10
Tablo 6: ABI ölçümü ile ilgili öneriler.....	11
Tablo 7: PAH olan hastalarda görüntüleme ile ilgili öneriler.....	14
Tablo 8: PAH hastalığı olan bireyler için öneriler: En iyi tıbbi tedavi.....	17
Tablo 9: PAH olan bireylerde antitrombotik tedavi ile ilgili öneriler.....	22
Tablo 10: PAH hastalarında revaskülarizasyon seçenekleri.....	25
Tablo 11: Amputasyon riskinin değerlendirilmesi-Wifl Sınıflaması.....	27
Tablo 12: ETKİ hastalarının tedavisi ile ilgili öneriler.....	28
Tablo 13: İnfrapopliteal tıkalıcı lezyonların revaskülarizasyonu ile ilgili öneriler.....	29
Tablo 14: Rutherford sınıflamasına göre akut ekstremitte iskemisi klinik kategorileri.....	30
Tablo 15: AEİ ile başvuran hastaların tedavisi ile ilgili öneriler.....	31
Tablo 16: Hastaların demografik özellikleri.....	40
Tablo 17: Hastaların Rutherford ve Fontaine sınıflandırmalarına göre dağılımı.....	41
Tablo 18: Gruplar arasında kan değerlerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 19: Laboratuar değerlerinin TASC-II sınıflaması ile korelasyonu.....	43
Tablo 20: Laboratuar değerlerinin lineer regresyon analizi sonuçları.....	43

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: TASC II sınıflamasındaki lezyonların şematik gösterimi.....	8
Şekil 2: ABI ölçümü.....	11
Şekil 3: Antikoagülan gerektirmeyen PAH hastalarında antitrombositer tedavi yönetimi...	20
Şekil 4: Antikoagülan gerektiren PAH hastalarında antitrombotik tedavi yönetimi.....	21
Şekil 5: İntermittant kladikasyonu olan hastaların tedavisi.....	24
Şekil 6: ETKİ hastalarının tedavisi.....	29
Şekil 7: AEİ yönetimi.....	31
Şekil 8: ROC eğrisi.....	44

ÖZET

Amaç: Periferik arter hastalıkları (PAH), dünya genelinde kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biri olup sıklığı giderek artmaktadır. Altta yatan temel patoloji ateroskleroz olduğundan iskemik kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar ile birlikteliği sıktır. Birçok çalışma, sistemik inflamasyonun aterosklerozun başlamasında, ilerlemesinde ve izleminde önemli bir yere sahip olduğunu göstermiştir. Nötrofiller, lenfositler, plateletler ve eozinofiller inflamasyonda kilit rol oynayan hücreler olup özellikle nötrofiller salgıladıkları araşidonik asit metabolitleri, kemoatraktanlar ve süperoksid radikalleri ile inflamasyonun ilerlemesinde katkıda bulunurlar. Bunun yanında kanda ölçülen yüksek eritrosit dağılım aralığı (RDW), platelet dağılım aralığı (PDW), ortalama platelet hacmi (MPV) değerleri inflamatuvar reaksiyonlar ile ilişkili bulunmuş ve aterosklerotik periferik arter hastalıklarında morbidite veya mortalite öngördürücüsü olarak kullanılabileceği fikri oluşmuştur. Bu çalışmada amacımız bu parametreler ve bunlardan elde edilen indeksler [nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO), eozinofil/lenfosit oranı (ELO)] ile TASC-II (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus) sınıflamasına göre periferik arter hastalığı ciddiyetini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Eylül 2014 ve Ağustos 2017 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Kalp Hastanesi'nde PAH tanısıyla periferik anjiyografi yapılan 170 hasta dahil edildi. Hastaların laboratuvar değerleri retrospektif olarak incelendi. TASC-II sınıflamasına göre hastaların lezyonları belirlendi ve hastalar, lezyonların anjiyografik olarak belirlenen ciddiyetine göre TASC-II AB (n:77) veya TASC-II CD (n:93) şeklinde iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, sigara içiciliği, hipertansiyon, diyabet, kronik böbrek hastalığı, hiperlipidemi) sorgulandı ve her iki grupta rapor edildi.

Bulgular: Gruplar arasında hipertansiyon dışında demografik özellikler bakımından anlamlı fark yoktu. Periferik anjiyografi yapılan 170 hastanın 106'sına perkutan girişim yapılmış olup bunların 60'ına stent takıldı. En fazla müdahale edilen arter süperfisyal femoral arter oldu (48 hasta). Yüksek NLO, PLO, ELO, RDW ve PDW değerleri ile TASC-II sınıflamasına göre PAH ciddiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. MPV değerleri ile PAH ciddiyeti arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Korelasyon analizi yapıldığında TASC-II sınıflaması ile RDW arasında yüksek; NLO, PLO, PDW ile orta; ELO ile düşük düzeyde korelasyon saptandı.

Sonuç: Plazma NLO, PLO, ELO, RDW ve PDW değerleri ile TASC-II sınıflamasına göre PAH ciddiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttur. Basit bir tam kan sayımı ile ölçülebilecek olan bu belirteçler, PAH ciddiyeti ve yaygınlığı konusunda tahmin sağlayabilir. Ancak bu alanda literatürde yapılan çalışma sayısı çok az olduğundan başka çalışmalar ile bu ilişkinin doğrulanması gerekmektedir. MPV değerleri ile PAH ciddiyeti arasında ise anlamlı ilişki saptanamamıştır. Literatürde yapılan çalışmaların sayısı çok az olduğundan ve olan çalışmalar da çelişkili bilgiler içerdiğinden bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anathar Kelimeler: Periferik arter hastalıkları, Nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, eozinofil/lenfosit oranı, eritrosit dağılım genişliği (RDW), platelet dağılım genişliği (PDW), ortalama platelet hacmi (MPV), TASC-II Sınıflaması

SUMMARY

Aim: Peripheral arterial diseases (PAD) are one of the major causes of cardiovascular morbidity and mortality worldwide and their frequency is increasing. It is often associated with ischemic heart diseases and cerebrovascular diseases because of underlying pathology is atherosclerosis. Several studies have shown that systemic inflammation has an important place in the onset, progression and prognosis of atherosclerosis. Neutrophils, lymphocytes, platelets, and eosinophils are cells that play a key role in inflammation, especially neutrophils contribute to the progression of inflammation via secreting arachidonic acid metabolites, chemoattractants and superoxide radicals. Besides blood measured by high red cell distribution width (RDW), platelet distribution width (PDW), mean platelet volume (MPV) values have been associated with the inflammatory reaction and the idea can be used as predictors of morbidity or mortality in atherosclerotic PAD. In this study, we aimed to evaluate these parameters and the indices [neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR), eosinophil to lymphocyte ratio (ELR)] obtained from them and PAD severity according to TASC-II classification.

Methods: 170 PAD patients with peripherally angiographically diagnosed between September 2014 and August 2017 at Dicle University Heart Hospital were included in the study. Laboratory values of the patients were analyzed retrospectively. According to TASC-II classification, lesions of patients were determined and patients were divided into two groups as TASC-II AB (n:77) or TASC-II CD (n:93) according to the angiographic severity of the lesions. The demographic characteristics of the patients (age, sex, smoking, hypertension, diabetes, chronic kidney disease, hyperlipidemia) were questioned and reported in both groups.

Results: There was no significant difference between groups in terms of demographic features except hypertension. Percutaneous intervention was performed in 106 of 170 patients who underwent peripheral angiography and 60 of them were stented. Most intervened artery was superficial femoral artery (48 patients). Statistically significant relation was found between the high values of NLR, PLR, ELR, RDW and PDW and the severity of peripheral arterial disease according to TASC-II classification. There was no statistically significant relationship between MPV values and PAD severity. When correlation analysis was performed, high correlation with RDW; moderate correlation with NLR, PLR, PDW; low correlation with ELR was detected between TASC-II classification.

Conclusion: There is a statistically significant relationship between plasma NLR, PLR, ELR, RDW and PDW values and PAD severity according to TASC-II classification. These markers, which can be measured with a simple whole blood count, can provide prediction the severity and prevalence of PAD. However, because of there are only a small number of studies done in the literature in this area, it is necessary to confirm this relationship with any other studies. There was no significant relationship between MPV values and the severity of PAD. Since the number of studies done in the literature is very small and studies involve conflicting information, more work is needed in this area.

Key Words: Peripheral arterial diseases, Neutrophil to lymphocyte ratio, Platelet to lymphocyte ratio, Eosinophil to lymphocyte ratio, Red cell distribution width (RDW), Platelet distribution width (PDW), Mean platelet volume (MPV), TASC-II Classification

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periferik arter hastalıkları, periferik arterlerin aterosklerotik lezyonlar ile daralmasına ya da tamamen tıkanmasına neden olan kronik, yavaş gelişen, ilerleyici bir hastalık grubudur. Sistemik aterosklerozdan kaynaklanması nedeniyle beraberinde koroner arter hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar gibi ek vasküler patolojiler eşlik edebilmektedir. Hastalığın kliniği, daralmanın şiddetine ve tutulan bölgenin yerleşimine göre farklılık gösterebilmektedir. Hastalığın risk faktörleri arasında hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara bulunmaktadır.

Aterosklerozun ilerlemesinde inflamasyonun ve bu süreçte rol alan inflamatuvar hücreler ile medyatörlerin rolü çok önemlidir. Özellikle nötrofiller, aterogenez ve aterotrombozda merkezi bir öneme sahip olup salgılamış oldukları süperoksid radikalleri, kemoatraktanlar ve araziidonik asit metabolitleri ile diğer inflamatuvar hücrelerin bölgeye göç etmesini sağlamaktadırlar. Bunun yanında trombosit işlev ve faaliyetinin göstergesi olan ortalama trombosit hacmi (MPV), kanda dolaşan eritrositlerin heterojenitelerini yansıtan eritrosit dağılım hacmi (RDW) ve kanda dolaşan trombositlerin büyüklerinin dağılımını yansıtan platelet dağılım genişliği (PDW), aterosklerotik kalp hastalıkları ve periferik arter hastalıkları gibi vasküler patolojilerde risk öngördürücü parametreler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Periferik arter hastalıklarında lezyonun yeri, dağılımı, şiddeti, morfolojisi TASC-II (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus) sınıflamasıyla değerlendirilmektedir. TASC-II sınıflamasında vasküler lezyonlar, lezyonun anatomik dağılımına, sayısına, natürüne (daralma, tıkanma) ve lezyonun girişimsel veya cerrahi tedavisindeki başarı oranına bağlı olarak Tip A-B-C-D şeklinde sınıflandırılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda periferik arter hastalığı veya diğer aterosklerotik vasküler hastalığı olan hastalarda ateroskleroz, aterogenez ve vasküler inflamasyon ile bu değişkenler arasında anlamlı bir ilişki ortaya konmuştur. Bu çalışmada ise amaç, periferik arter hastalığı olan hastalarda TASC-II sınıflamasının ciddiyeti ile bu parametreleri kapsayan hematolojik indeks ile ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PERİFERİK ARTER HASTALIKLARI

2.1.1. Tanım

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) Avrupa’da önde gelen mortalite ve morbidite nedeni olup büyük bir sosyoekonomik yüke sahiptir. Koroner arter hastalıkları (KAH) bireylerin büyük bir yüzdesinde ölüm nedeni olmakla birlikte serebrovasküler hastalıklar, böbrek yetmezliği ve alt ekstremitelerde ağır iskeminin komplikasyonları da olumsuz sonuçlara katkıda bulunmaktadır.

Ateroskleroz, sistemik bir hastalık olduğundan hekimler organ hasarını önleyen doğru tedaviyi belirlemek için diğer damar yataklarındaki ateroskleroza saptamanın öneminin bilincinde olmalıdır (1).

Periferik arter hastalığı (PAH), aterosklerozun neden olduğu vücuttaki bütün arteriyel dokuların etkilendiği sistemik hastalığın bir parçası olarak, alt ekstremitelerdeki kan dolaşımının, arteriyel sistemdeki aterosklerotik oluşumlara bağlı olarak kronik, yavaş seyirli, ilerleyici tıkanması olarak adlandırılır. Buna bağlı olarak tıkanıklığın distalinde yetersiz beslenmeye bağlı iskemik semptomlar ve bulgular ortaya çıkar. PAH aynı zamanda abdominal aortun aterosklerotik daralması sonucunda alt ekstremitelerde egzersiz ve/veya istirahat durumunda arteriyel dolaşımın azalması olarak da tanımlanmıştır (2).

2.1.2 Epidemiyoloji

Dünya üzerinde yaklaşık 202 milyon insan, alt ekstremitelerde arter hastalıklarından etkilenmekte olup bunların yaklaşık 40 milyonu Avrupa’da yaşamaktadır. PAH, genellikle 50’li yaşlarda ortaya çıkmakta olup 65 yaşından sonra geometrik bir artış göstermektedir. PAH’ın yüksek oranda görüldüğü ülkelerde, özellikle semptomatik olduğunda, erkeklerde tümüyle daha sık görülmekte olup yaş arttıkça aradaki fark azalmaktadır. Orta veya düşük oranda görüldüğü ülkelerde ise prevalans, kadınlarda erkeklerden daha fazladır (3). Ciddi ekstremitelerde iskemisi %0.4 civarında olup diyabetiklerde daha yüksektir ve yıllık tahmini yeni vaka insidansı milyonda 500-1000 civarındadır. Major amputasyonların yıllık insidansı milyonda 120 ila 500 arasında olup diz altı ve diz üstü eşit orandadır (4). PAH’ın global etkisi önemlidir. 2010 yılında, PAH nedeniyle hayatını kaybedenlerin oranı, sırasıyla Batı, Orta ve Doğu Avrupa’da 100.000 kişi başına 32, 15 ve 4 yıl olarak tahmin edilmiştir (5).

2.1.3. Risk Faktörleri

Kardiyovasküler hastalıklar için tüm risk faktörleri PAH için de risk faktörü olarak değerlendirilebilir. Bu risk faktörlerinin sayısı arttıkça PAH riski de artar. Bilinen klasik risk faktörleri; ateroskleroz, sigara, diabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, hipertansiyon (HT), böbrek yetmezliğini içerir (Tablo 1).

Risk Faktörleri
<i>Yaş (Kadınlarda >65, Erkeklerde >55)</i>
<i>Ailede KVH öyküsü</i>
<i>Hipertansiyon</i>
<i>Diyabet</i>
<i>Hiperlipidemi</i>
<i>Sigara</i>
<i>Kronik Böbrek Hastalığı</i>
<i>Hiperhomosisteinemi</i>
<i>Hiperviskozite</i>
<i>CRP Yüksekliği</i>
<i>Sedanter Yaşam</i>
<i>Beslenme Alışkanlıkları</i>
<i>Psikososyal faktörler</i>

Tablo 1: Periferik arter hastalıklarında risk faktörleri

2.1.3.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz, elastik arterler (aorta, karotis ve iliyak arterler) ile büyük ve orta büyüklükteki müsküler arterlerde (koroner ve popliteal arterler) damar duvarının kalınlaşması ve elastikiyetin ortadan kalkması ile karakterize bir hastalıktır (6). Bu hastalıkta genel olarak intima tabakası ile sınırlı bir alanda lipit birikimi, inflamatuvar hücre aktivasyonu ve fibrozis meydana gelmektedir. Tutulan damarlar daha çok koroner arterler, renal arterler, abdominal aort dalları ve alt ekstremité arterleridir (7). Etkilenen arterlerde tıkanıklığın derecesi belli bir eşik değeri aştığında belirti ve bulgular ortaya çıkmaktadır. Damar duvarındaki lipit birikiminin ilerleyerek kan akımını mekanik olarak engellemesiyle veya mevcut lezyonların üzerine trombus formasyonunun oturmasıyla belirtiler ortaya çıkmaktadır (8).

2.1.3.2. Sigara

Sigara içiciliği, PAH gelişiminde en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Edinburgh Arter çalışmasında sigara içen bireylerde, içmeyenlere oranla intermittan kladikasyon görülme sıklığının 4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (9). Sigara kullanımı ve tüketilen miktarla ilişkili olarak PAH görülme sıklığı, ciddiyeti ve greft tıkanıklığı, amputasyon ve ölüm oranlarında artış gözlenmektedir (10). Tedavi altındaki tüm hastalara sigaranın mutlaka

bırakılması tavsiye edilmelidir. Sigaranın bırakılması için gereklilik halinde etkili bazı ilaçlar kullanılması düşünülebilir (11). Sigaranın bırakılması; hastalığın ilerlemesini, bacak iskemisini ve amputasyon oranını azaltmaktadır. Sigarayı bırakan semptomatik PAH hastalarının hayatta kalma olasılığı 5 yıllık bir takipte sigaraya devam edenlere oranla iki kat fazladır (2).

2.1.3.3. Diyabetes Mellitus (DM)

Diyabet ile PAH arasındaki ilişki, pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır. Genel itibariyle intermittant kladikasyo, diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre iki kat daha fazladır. Diyabetik hastalarda, hemoglobin A1c (HbA1C)'deki her % 1'lik artış ile PAH riski, %26 oranında artmaktadır (12). Amerikan Diyabet Birliği'nin bir konsensus bildirisine göre diyabetik hastalarda her beş yılda bir ayak bileği-kol indeksi (ABI) ile PAH taraması önerilmektedir (13).

2.1.3.4. Hiperlipidemi

Hiperlipidemi, aterosklerozun başlıca risk faktörlerinden olup vasküler yatakta endotelin normal fonksiyonunu bozmakta ve sonuçta ateroskleroza neden olmaktadır. PAH' lı hastalarda metabolik sendroma benzer şekilde hiperlipidemi tablosu bulunmaktadır. Hastalar, genellikle düşük düzeyde yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol ve yüksek trigliserit seviyeleri ile seyretmektedir. Framingham Kalp Çalışmasında 270mg/dL'nin üzerindeki total kolesterol seviyelerinde kladikasyo sıklığının iki kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır (14).

2.1.3.5.Hipertansiyon

Sistolik kan basıncı(SKB)'nın düşürülmesi, kardiyovasküler olayları azaltır (15). UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışmasında SKB değerindeki her 10 mmHg artış, PAH riskinde %25'lik artışa neden olmaktadır. Aynı zamanda Framingham Kalp Çalışmasında 160/95 mmHg'nin üzerindeki tansiyon değerlerinde kladikasyo görülme riskinde 3-4 kat artış görüldüğü tespit edilmiştir (16).

2.1.3.6. Böbrek Yetmezliği

Böbrek yetmezlikli postmenopozal kadınların dahil edildiği HERS çalışmasında (Kalp ve Östrojen/Progestin Replasman Çalışması) böbrek yetmezliğinin gelecekte görülebilen PAH olaylarıyla bağımsız bir ilişkisi bulunduğu gözlemlendi (17). Diyaliz yapılan hastalarda 70 yaş üzerinde PAH görülme oranı %46 olarak raporlandırılmıştır. Kronik böbrek yetmezliği (KBY), PAH ile ilişkili bağımsız bir risk faktörüdür (2).

2.1.3.7. Hiperhomosisteinemi

Hiperhomosisteinemi, oksidatif stresi ve endotelial disfonksiyonu arttırarak ateroskleroza hızlandırmaktadır (18). Yapılan çalışmalar, homosistein düzeyindeki artışın erken yaşlarda başlayan ve tekrarlayıcı nitelikte olan PAH için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Hiperhomosisteinemi, trombin oluşumunu kolaylaştırır ve protrombotik bir ortam oluşturur (19). Homosistein tiolaktonun, homosisteinin potent bir oksidasyon ürünü olup düşük dansiteli lipoproteinlerle birleşerek agregatlar oluşturur ve bu agregatlar, intimaadaki makrofajlar tarafından fagosit edilerek damar duvarında önceden oluşmuş ateromatöz plaklardaki köpük hücrelere katılırlar. Sonuç olarak hiperhomosisteinemi, endotel disfonksiyonu yolu ile makrovasküler bozukluklara neden olmaktadır (20).

2.1.3.8. Diğer Risk Faktörleri

Son yapılan bazı çalışmalarda, PAH gelişen asemptomatik kişilerde C-reaktif protein (CRP) düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir (21). Ayrıca bazı yayınlarda, PAH'lı hastalarda muhtemelen sigara kullanılması bir sonucu olarak, yükselmiş hematokrit seviyeleri ve hiperviskozite rapor edilmiştir. Hiperviskozite ve hiperkoagülabilité, kötü prognoz için belirteçler veya risk faktörleri olarak gösterilmiştir (22).

2.1.4. Patofizyoloji

PAH'lı hastalarda patofizyolojik mekanizmalar, iskelet kasına besin maddesi ve oksijen sunumu ile iskelet kasının besin ihtiyacı arasındaki dengeye bağlıdır. Eforla birlikte iskelet kasının ihtiyaçları oksijen sunumunu aştığında ve laktat ile diğer metabolitlerin birikimi ile bölgesel duyuşal reseptörler uyarıldığında intermittant kladikasyon ortaya çıkmaktadır. Bacağına kan akımı ve oksijen tüketimi dinlenimde normaldir ancak periferik arterde tıkalıcı lezyon olması halinde, egzersiz yapan kasın egzersiz sırasında kan akımı ve oksijen sunumuna ulaşması engellenir. Zamanla kronik iskemiye maruz kalan iskelet kası önemli metabolik değişikliklere uğrar. İskemiye maruz kalan kaslarda metabolik açığın artması, mitokondrial respirasyon kontrolünün değişmesi, iskemik oksidatif stresin artması, somatik mitokondrial DNA mutasyonunun artması ile birlikte klinik olarak, zamanla kasların zayıflaması, fonksiyonlarının bozulması ve yürüme kısıtlılığı ortaya çıkmaktadır.

2.1.5. Klinik Bulgular ve Fizik Muayene

PAH şüphesi bulunan hastalarda ilk değerlendirmede detaylı anamnez alınmalıdır. Hasta, eşlik edebilecek olası klinik tablolar olan HT, DM, KAH öyküleri yönünden değerlendirilmelidir. Sigara kullanımı mutlaka araştırılmalı, eğer sigara kullanımı devam ediyorsa sıklığı sorgulanmalıdır. Aile öyküsü mutlaka araştırılmalıdır.

Hastaların çoğu asemptomatik olup hastalığın varlığı düşük ABİ (<0,90) ya da nabız yokluğu ile tespit edilir. Bu hastalarda eşlik eden ek patolojiler, hastalığın klinik yansımaları engelleyebilmektedir. Örneğin kalp yetmezliği olan hastalarda fonksiyonel kapasite ve yürüme mesafesi önemli derecede azalmış olduğundan bu hastalarda ciddi periferik arter hastalığı varlığı durumunda bile klinik olarak önemli semptomlar ortaya çıkmayabilmektedir. Ya da diyabetik hastalarda diyabetik nöropati varlığında semptomların varlığı maskelenebilmektedir.

Semptomatik hastalarda en tipik klinik tablo intermittant kladikasyondur (İK). Semptomlar daha sık baldır bölgesine yerleşmekte olup kalça, uyluk ve ayak tabanını da etkilenebilmektedir. Eğer tıkanıklık aortoiliyak bölgede ise kalça ve uylukta, femoral bölgede ise baldırda ve infrapopliteal bölgede ise plantar alanda ağrı hissedilir. Ağrı, daha çok yokuş yukarı çıkmakla tetiklenir, istirahat ile hızla düzelir. Kan akımı, istirahatteki iskelet kasının metabolik ihtiyaçlarını karşılayamayacak derecede ciddi aterosklerotik darlık mevcutsa, istirahatte de ağrı görülebilir. Özellikle etkilenen ekstremitenin havaya kaldırılmasıyla şikayetler artar ve aşağı sarkıtılmasıyla azalır. İskemik veya diyabetik nöropatinin eşlik ettiği hastalarda ağrı çok az olabilir veya hiç olmayabilir (23). PAH dışında kladikasyo yapabilecek diğer nedenler ayırıcı tanıda düşünülmelidir (Tablo 2).

Ateroskleroz/Periferik Arter Hastalığı (Ülkemiz ve Batı toplumunda en sık neden)
Tromboanjitis obliterans (Buerger hastalığı) (Ülkemizde 2. sık neden)
Arterit
Doğuştan ve edinsel aort koarktasyonu
Eksternal iliyak arterin endofibrozisi (Bisikletçilerde görülen iliyak arter sendromu)
Fibromusküler displazi
Periferik emboli
Popliteal anevrizma (sekonder tromboembolizm ile birlikte)
Primer vasküler tümörler
Psödoksantoma elastikum
Uzak travma veya radyasyon hasarı
Takayasu hastalığı
Persistan siyatik arter trombozu

Tablo 2: Alt ekstremitelerinde potansiyel olarak kladikasyo yapabilecek lezyonlar (Periferik arter ve ven hastalıkları ulusal tedavi kılavuzu 2016'dan alınmıştır.)

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ekstremitelerde iyileşmeyen, sık enfekte olan yaralar ortaya çıkmaktadır. Özellikle diyabetik hastalarda var olan periferik nöropati, yaraların ilerlemesine ve iyileşme periyodunun uzamasına neden olmaktadır. Ayak parmaklarında oluşabilecek küçük travmalar bile iyileşmeyen ve ileride ekstremitte kaybına neden olabilecek büyük yaralara yol açabilmektedir. Kronik ekstremitte tehdit edici iskemi varlığında sıklıkla ayak bileği basıncı <50 mmHg ya da ayak parmağı basıncı <30 mmHg olur (24).

Fizik muayenede periferik nabızların palpasyonu en tanışal parametredir fakat bu muayenenin güvenilir bir yöntem olmadığı da akılda tutulmalıdır. Yaşlı hastalarda, özellikle de diyabetiklerde düzenli fizik muayene önemlidir (25). Periferik nabız muayenesinde popliteal arterde, femoral arterde ve posterior tibial arterde atımların olmaması, aralıklı kladikasyo olmaksızın önemli bir PAH bulgusu olarak değerlendirilmektedir. Dorsalis pedis arterinde tek başına nabızın olmaması iskeminin varlığına dair bir bulgu olarak sayılamaz, bu durum anatomik varyasyon da olabilmektedir (26). Nabız muayenesinin yanında baldır kollarında kayıp, kas atrofi gibi PAH kliniğini düşündüren bulgular kayıt altına alınmalıdır.

2.1.6. Sınıflandırma

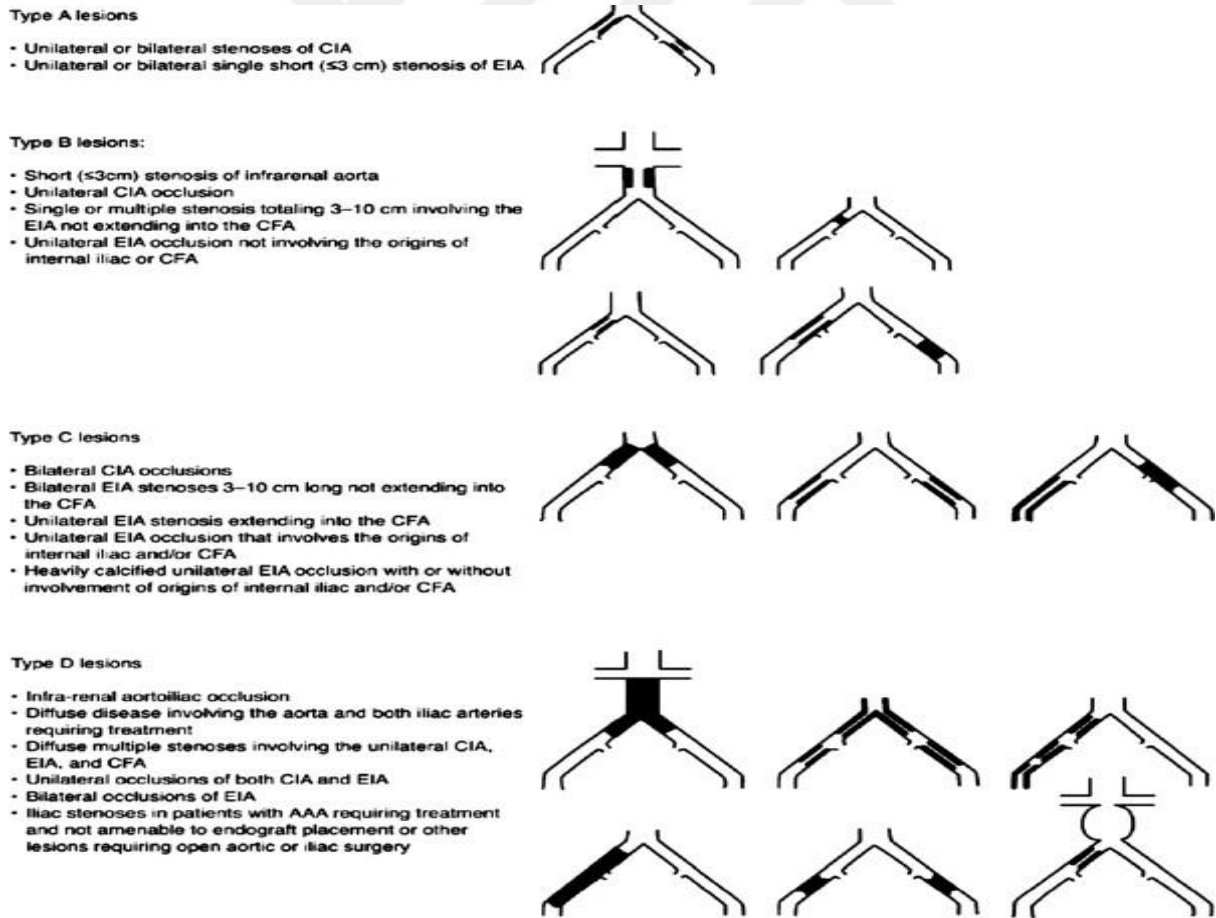
PAH sınıflandırılmasında birden fazla sınıflandırma yöntemi kullanılmaktadır. Bunlardan Fontaine ve Rutherford sınıflamaları hastalığın belirtilerine ve fizik muayene bulgularına göre düzenlenirken TASC-II sınıflaması ise hastalığın anjiyografik bulgularına göre düzenlenmektedir.

Fontaine Sınıflaması			Rutherford Sınıflaması		
Evre	Belirtiler		Derece	Kategori	Belirtiler
I	Asemptomatik		0	0	Asemptomatik
II	IIa	Kısıtlayıcı olmayan aralıklı kladikasyo	I	1	Hafif kladikasyo
			I	2	Orta düzey kladikasyo
	IIb	Kısıtlayıcı aralıklı kladikasyo	I	3	Şiddetli kladikasyo
III	İstirahatte iskemik ağrı		II	4	İstirahatte iskemik ağrı
IV	Ülserasyon veya gangren		III	5	Minör doku kaybı
			III	6	Majör doku kaybı

Tablo 3: PAH klinik evreleri; Fontaine ve Rutherford Sınıflamaları

2.1.6.1. TASC-II Sınıflaması

TASC-II (Transatlantic intersociety consensus) sınıflaması, alt ekstremitedeki aterosklerotik lezyonların tip (oklüzyon-stenoz), sayı ve anatomik lokalizasyona göre sınıflandırılması (A, B, C, D), endovasküler veya cerrahi tedavinin sonuçları ile birlikte değerlendirilmesi ve sonuçta iki tedavi arasında seçim önerisi getirilmesi ile oluşturulan kılavuz niteliğinde bir çalışmadır. Konsensus niteliğindeki bu sınıflamada diz altı seviye PAH tedavi yönetiminde; TASC-II A ve B grubunda endovasküler tedavi, TASC-II D grubunda cerrahi tedavi, TASC-II C grubunda ise hastanın komorbid durumuna, by-pass için uygun ven olup olmamasına, cerrahın başarı oranına göre ve distaldeki arter akımına göre tedavi şeklinin seçilebileceği bildirilmiştir (27). TASC çalışması, girişimciler açısından oldukça yol gösterici bir çalışmadır. Bununla beraber, birçok olguda çoklu periferik lezyonların, tibial bölge için bir öneride bulunmaması ve gelişen endovasküler tedavi seçenekleri nedeniyle tip D lezyonlarında da tedavi seçeneklerinin olması gibi nedenler ile eleştiriye ve tartışmaya açıktır. TASC II sınıflamasının detaylı şematik gösterimi ve lezyonların yeri Şekil 1 ve Tablo 4’te gösterilmiştir.



Aortoiliyak lezyonlar	
	Tanımlama
Tip A	- Tek veya çift taraflı AİA darlığı - Tek veya çift taraflı tek bir kısa EİA segmenti (≤ 3 cm) darlığı
Tip B	- İnfrarenal kısa aort segmenti (≤ 3 cm) darlığı - Tek taraflı AİA tıkanıklığı - AFA içine uzanmamış EİA'yı ilgilendiren toplam 3-10 cm uzunluğunda bir veya birden fazla sayıda darlık - İnternal iliyak arterler veya AFA'nın orijinlerini tutmamış tek taraflı EİA tıkanıklığı
Tip C	- Çift taraflı EİA tıkanıklığı - AFA içine uzanmamış 3-10 cm'lik çift taraflı EİA darlıkları - AFA içine uzanmış tek taraflı EİA darlığı - İnternal iliyak arter ve/veya AFA'nın orijinlerini tutan tek taraflı EİA darlığı - İnternal iliyak arter ve/veya AFA orijinlerini tutmuş veya tutmamış ileri derecede kalsifiye tek taraflı EİA tıkanıklığı,
Tip D	- İnfrarenal aortoiliyak tıkanıklık - Aort ve her iki iliyak arteri tutan ve tedavi gerektiren yaygın hastalık - Tek taraflı AİA, EİA ve AFA'yı tutan yaygın birden fazla sayıda darlık - Hem AİA hem de EİA'nın tek taraflı tıkanıklıkları - Çift taraflı EİA tıkanıklıkları - AAA hastalarında tedavi gerektiren, endograft yerleştirilmesine yanıt vermeyen iliyak arter darlığı veya açık aort veya iliyak cerrahi gerektiren başka lezyonlar
Femoral-popliteal lezyonlar	
	Tanımlama
Tip A	- ≤ 10 cm uzunluğunda tek bir darlık - ≤ 5 cm uzunluğunda tek bir tıkanıklık
Tip B	- Her biri ≤ 5 cm uzunluğunda birden fazla lezyon (darlık veya tıkanıklık) - Diz altı popliteal arteri tutan ≤ 15 cm uzunluğunda tek bir darlık veya tıkanıklık - Distal segmentteki baypas için içe akışı iyileştirme amacıyla kullanılacak tibiyal arterlerde bütünlüğün olmadığı olgularda tek veya birden fazla lezyon - İleri derecede kalsifiye olmuş ≤ 5 cm uzunluğunda tıkanıklık - Tek bir popliteal arter darlığı
Tip C	- Çok kalsifiye olmuş veya olmamış toplam 15 cm 'den daha uzun birden fazla sayıda darlık veya tıkanıklık - İki serebrovasküler girişimden sonra tedavi edilmesi gerekli yinelenen darlıklar veya tıkanıklıklar
Tip D	- AFA veya SFA'nın tam ve uzun süreli 20 cm'den uzun ve popliteal arteri tutan tıkanıklığı - Popliteal arter ve proksimal trifürkasyon damarlarının tam ve uzun süreli tıkanıklığı
AAA = abdominal aort anevrizması AFA = ana femoral arter AİA = ana iliyak arter EİA = eksternal iliyak arter SFA = süperfisyal femoral arter. Norgren ve arkadaşlarının izniyle.	

Tablo 4: Lezyonların TASC II ölçütlerine göre sınıflandırılması [ESC (European Society of Cardiology) 2011 PAH kılavuzundan alınmıştır.]

2.1.7. Tanısal Değerlendirme

PAH şüphesi olan hastalardan detaylı anamnez alındıktan ve fizik muayene dikkatli bir şekilde yapıldıktan sonra tanıya yönelik spesifik adımlar atılır. İlk yapılacak işlem, ayak bileği-kol indeksi [ankle-brachial index (ABI)] ölçümü olacaktır. Daha sonra klinik duruma göre görüntüleme yöntemlerinden [Doppler Ultrasonografi (DUS), Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (BTA), Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA), Dijital Substraksiyon Anjiyografi (DSA)] uygun olanı seçilir ve uygulanır. Rutin laboratuvar tetkiklerinden tam kan sayımı, serum kreatinin ve kreatinin klirensi, açlık kan şekeri, açlık serum lipit profili (HDL, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), total kolesterol ve trigliserit) ve gereklilik halinde HbA1c bakılması önerilir.

2.1.7.1. Ayak Bileği-Kol İndeksi (ABI)

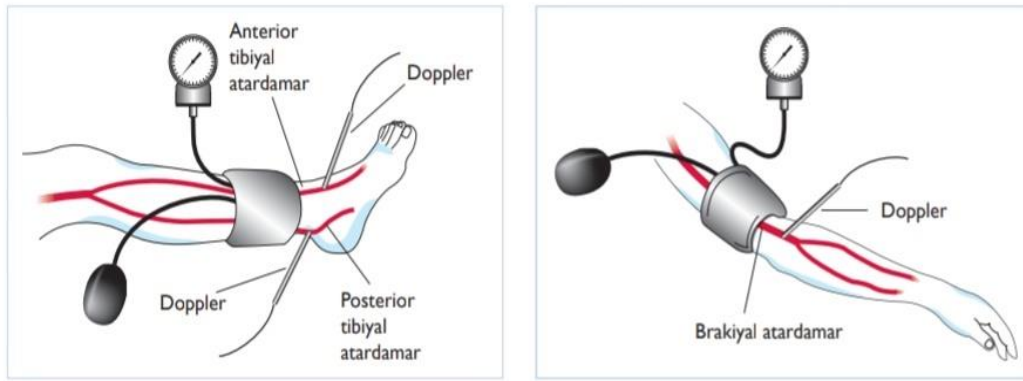
Ayak bileği-kol indeksi, PAH tanısında fizik muayeneden sonra yapılacak ilk tanısal adımdır. Klinik uygulamada en kolay, ucuz ve tekrarlanabilir bir muayene yöntemidir. ABI ölçümünde temel mantık, üst ve alt ekstremitelerde ölçülen sistolik kan basınçlarının birbirlerine oranlanmasıdır. ABI değerinin ≤ 0.90 olması, PAH tanısı için %75 duyarlılık ve %86 özgüllüğe sahiptir (28). Sınırdaki ABI değerine sahip hastalar (0,90-1,00) ileri inceleme açısından değerlendirilmelidir. Klinik şüphe varlığında normal ABI değeri (>0.90), PAH tanısını kesin olarak dışlamaz. Bu durumda egzersiz sonrası ABI ölçümü ya da DUS ile ileri inceleme gerekmektedir. Yüksek ABI ölçümü (>1.40), medial kalsifikasyon ile ilişkili olup bu durumda ayak parmak basıncı, ayak parmağı-kol indeksi (TBI) ya da Doppler dalga formu analizi gibi alternatif testler faydalı olur.

Klinik uygulamada kime ABI ölçümü yapılmalıdır?

- ✓ **PAH açısından klinik şüphesi olan hastalar:**
 - Alt ekstremitelerde nabız kaybı ve/veya arteriyel üfürüm
 - Tipik aralıklı kladikasyon veya PAH'ı düşündüren belirtiler
 - İyileşmeyen alt ekstremitte yaraları
- ✓ **Şu klinik durumlar nedeniyle PAH riski altında olan hastalar:**
 - Aterosklerotik hastalıklar: KAH, herhangi bir PAH
 - Diğer hastalıklar: AAA, KBH, Kalp yetersizliği
- ✓ **Kliniği olmayan asemptomatik ancak PAH riski altında olan bireyler**
 - >65 yaş erkek ve kadınlar
 - ESC kılavuzuna göre yüksek kardiyovasküler riskli olarak sınıflandırılan <65 yaş erkek ve kadınlar
 - Ailede PAH öyküsü olan >50 yaş erkek ve kadınlar

Tablo 5: Kime ABI ölçümü yapılmalıdır? (ESC 2017 PAH kılavuzundan alınmıştır.)

ABI ölçümü için hasta sırt üstü yatar pozisyonda olmalı ve manşon ayak bileğinin hemen üzerinde ve yara bulunmayan bir yere yerleştirilmelidir. 5-10 dakikalık bir istirahat sonrasında, her bir ayağın posterior ve tibial arterin (veya dorsalis pedis) ve her iki kolun brakiyal arteri üzerinden bir Doppler probu (5-10 MHz) ile sistolik kan basıncı ölçülür. Otomatik kan basıncı manşonları genellikle ayak bileği için uygun değildir ve ayak bileği basıncı düşük olduğunda olması gerekenden fazla değerler gösterebilir. Her bir bacağın ABI'si, en yüksek ayak bileği SKB değerinin en yüksek kol SKB değerine bölünmesiyle hesaplanır (Şekil 2).



Şekil 2: ABI ölçümü

Sağlıklı insanların çoğunda ABİ değeri 1,0'ın üzerindedir. 0,91'in altındaki değer PAH'ı, 0,4'ün altındaki değerler ciddi ekstremité iskemisini gösterir. 0,91 ve 0,99 arasındaki değerler, borderline değerler olup ve PAH'ı dışlamaz. 1,40'ın üzerindeki değerler komprese edilemeyen bacak arterlerini yansıtır (29,30). The Strong Heart çalışmasında ABİ değeri >1,4 olan veya komprese edilemeyen arterleri olan hastalarda, ABİ değeri 0,9 ve 1,4 arasında olan hastalara göre daha yüksek oranda kardiyovasküler nedenlere ve başka nedenlere bağlı ölüm olduğu saptanmıştır (31). ABI ile ilgili güncel ESC kılavuzu önerileri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 6).

Öneriler	Sınıf	Düzy
PAH taraması ve tanısı için ilk sıra non invaziv test olarak ABI ölçümü endikedir.	I	C
Ayak bileği arteri bası oluşturmadağında veya ABI >1,40 ise, ayak parmağı-kol indeksi, Doppler dalga formu analizi veya nabız hacim kayıtları gibi alternatif yöntemler endikedir.	I	C

Tablo 6: ABI ölçümü ile ilgili öneriler (ESC 2017 PAH kılavuzundan alınmıştır.)

Kolay uygulanabilir olması ve ucuz olması nedeniyle ABİ, birinci basamak sağlık hizmetlerinde kullanılması gereken rutin bir ölçüm aracı olmalıdır. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde bakılan bu değere göre 50-69 yaş aralığında sigara, DM olan hastalarda ve 70 yaş üzerindeki tüm bireylerde %29 oranında PAH bulunmuştur (32). ABİ değerinin 0,9 dan küçük olmasının ölçüt alındığı Türkiye’de yapılmış olan bir çalışmada tüm çalışma grubunda %20 ve 70 yaş üzerindeki kişilerde %30 oranında PAH saptanmıştır (33).

2.1.7.2. Koşu Testi

Koşu testi, objektif fonksiyonel değerlendirme ve orta derecedeki darlıkları göstermek açısından aynı zamanda egzersiz rehabilitasyonunda takip açısından mükemmel bir araçtır. Ayrıca, iskemik kökenli ekstremita ağrısı belirsiz olduğunda da yardımcıdır. Hasta ağrıdan dolayı daha fazla yürüyemediğinde test sonlandırılır ki bu değer maksimal yürüme mesafesini verir. Egzersiz sonrası ayak bileği SKB >30 mmHg ya da egzersiz sonrası ABİ değeri >%20 artış gösterirse PAH için tanısaldır (34).

2.1.7.3. Doppler Ultrasonografi (DUS)

DUS, arteriyel anatomi ve hemodinami üzerine geniş bilgiler sağlar. Ucuz ve güvenilir bir görüntüleme yöntemi olup ABİ ölçümü ile birlikte değerlendirilmelidir. Değerlendirme süresinin uzun olması ve uygulayıcı bağımlı olması DUS görüntülemenin temel kısıtlılıklarındandır. Ayrıca damarlarda aşırı kalsifikasyon varlığı, ileri derecede ekstremita ödemi ve açık yara varlığında değerlendirme güçleşir. DUS, %50’nin üzerindeki darlıkların tespitinde %85-90 duyarlılık, %95 özgüllük sağlar. Özellikle femoropopliteal bölge lezyonlarında etkili değerlendirme sağlar (35). İliak arter darlıklarını ölçmek için uygun açı vermek zordur. Bu nedenle iliak arter darlıklarından şüphelenilen durumlarda dinlenme esnasında yapılan normal DUS, egzersiz sonrası test ile tamamlanmalıdır. DUS, tüm damarsal yapılar hakkında bir yol haritası sunmaz. Revaskülarizasyon kararı verildiğinde genellikle bir başka görüntüleme tekniğine daha ihtiyaç duyulur. DUS aynı zamanda revaskülarizasyon sonrası rutin takip için tercih edilen görüntüleme yöntemidir.

2.1.7.4. Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (BTA)

İntravenöz kontrast madde verilmek suretiyle yapılan BTA, PAH tanısında önemli bir role sahip görüntüleme yöntemidir. Tetkikin kısa sürede tamamlanması, hasta açısından konforlu olması ve komplikasyon oranının düşük olması önemlidir(36). Ayrıca antikoagülan tedavi alan hastalarda, trombositoz veya koagülopati varlığında çekim öncesi

herhangi bir hazırlık gerektirmez (37). BTA inceleme ile arter duvarı, aterosklerotik plak, mural trombus, intramural hematoma, kalsifikasyon, inflamasyon ve perivasküler yumuşak doku ayrımı yapılabilmektedir (38). Ana avantajları kalsifikasyon, klips, stent, bypass ve beraberinde olabilen anevrizmaların görüntülenebilmesidir. Önemli kısıtlılıklarından bazıları radyasyon, nefrotoksisitedir. Ayrıca yoğun aterosklerotik duvar kalsifikasyonu varlığında BTA ile arteriyel yapılar doğru değerlendirilemeyebilir (39). Yapılan bir metaanalizde, %50'nin üzerindeki aortoiliyak lezyonların tespit edilmesinde BTA'nın %96 duyarlılık ve %98 özgüllüğe sahip olduğu aynı şekilde femoropopliteal bölge lezyonların tespitinde ise %97 duyarlılık ve %94 özgüllüğe sahip olduğu rapor edilmiştir (40).

2.1.7.5. Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA)

İyonizan radyasyon içermeyen MRA, PAH tanısında kullanılan bir diğer görüntüleme yöntemidir. MRA, segmental darlık ve tıkanıkların tespitinde %95 duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Bununla beraber MRA, darlığın derecesini olduğundan fazla göstermeye eğilimlidir (41). MRA, yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine rağmen mural kalsifikasyon, duvar kalınlaşması gibi damar duvarına ait bilgi vermez. Ayrıca damar lümenine yerleştirilen endovasküler stentler, artefakta yol açtığından lümen açıklığı değerlendirilemez (42). Bypass cerrahisine sekonder klipsleri olan, pacemaker ya da defibrilatör implantları olan PAH hastaları, MRA için uygun değildir (37).

2.1.7.6. Dijital Substraksiyon Anjiyografisi (DSA)

Periferik arter hastalığında hastalığın ciddiyeti ve lokalizasyonunu doğru bir şekilde değerlendiren DSA inceleme, standart görüntüleme yöntemlerinden biridir. Arteryel yapılar eş zamanlı alınan dinamik görüntülerle, gerektiğinde selektif kateterizasyon yapılarak detaylı bir şekilde değerlendirilebilmektedir. İnceleme dinamik olduğundan retrograd doluşları göstermede üstündür. DSA, sıklıkla perkutan periferik girişim prosedürlerine kılavuzluk için veya distal bypassa kullanılmak üzere patent arterleri tanımlamak için gereklidir. Ayrıca, özellikle kronik ekstremitte tehdit edici hastalarda, ayak bileği ve ayak arter segmentlerinin distal bypass için uygun olup olmadıklarını tespit etmekte diğer görüntüleme araçlarının kısıtlılıkları nedeniyle diz altı arterler için sıklıkla DSA gereklidir. Değerlendirme, damar lümenindeki kontrast doluşuna göre yapıldığından arter duvarı, mural trombus ve arter çevresi dokular görüntülenemez. Aort ve periferik arterler için genellikle retrograd transfemoral kateterizasyon kullanılmaktadır. Femoral girişimin mümkün olmadığı durumlarda transradial veya transbrakiyal yaklaşımlar ve doğrudan antegrad kateterizasyona ihtiyaç vardır.

Görüntüleme yöntemleri ile ilgili güncel kılavuz önerileri, tablo 7’de özetlenmiştir.

Öneriler	Sınıf	Düzy
PAH lezyonlarını doğrulamada ilk sıra görüntüleme yöntemi olarak DUS endikedir.	I	C
PAH lezyonlarının anatomik özelliklerinin belirlenmesi ve ideal revaskülarizasyon stratejisine yol göstermesi için DUS ve/veya BTA ve/veya MRA endikedir.	I	C
Anatomik bir görüntüleme yönteminden elde edilen veriler tedaviye karar vermeden önce mutlaka belirtiler ve hemodinamik testlerle birlikte analiz edilmelidir.	I	C
Abdominal aort anevrizmasına yönelik DUS taraması düşünülmelidir.	Ila	C

Tablo 7: PAH olan hastalarda görüntüleme ile ilgili öneriler (ESC 2017 PAH kılavuzundan alınmıştır.)

2.1.8. Tedavi

PAH tedavisi çok yönlü olarak ele alınmalıdır. Hastalığın risk faktörlerinin düzeltilmesi, uygun medikal tedavinin başlanması ve idame edilmesi, ciddi lezyonlarda periferik vasküler girişimin veya cerrahi tedavinin geciktirilmeden uygulanması gerekmektedir. Bu bakımdan en iyi tıbbi tedavi; farmakolojik olmayan tedbirler (yani sigaranın bırakılması, sağlıklı beslenme, kilo kaybı ve düzenli fiziksel egzersiz) ve ideal farmakolojik tedaviden oluşan kardiyovasküler risk yönetimi kapsar.

2.1.8.1. Risk Faktörlerinin Düzeltilmesi

Hastanın yaşam kalitesinin düzeltilmesi, tedavinin önemli bir parçasını oluşturur. Bu amaçla sigaranın ve diğer tütün ürünlerinin bırakılması, düzenli egzersiz, yapılması, diyet ile kilo kontrolünün sağlanması, hipertansif ve diyabetik hastalarda sıkı kan basıncı ve glisemik kontrolün sağlanması risk faktörlerinin düzeltilmesine yönelik önemli adımlardır. Zamanında müdahale edilmediği ve uygun takip ve bakım olmadığı takdirde bu hastalarda amputasyona giden ve morbidite ve mortaliteyi artıran iskemiler meydana gelmektedir (43). PAH, ilerleyici aterosklerozun önde gelen işaretlerinden biridir. Aynı zamanda PAH, ciddi kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin de bariz göstergelerindendir. Bu sebepten dolayı PAH risk faktörlerinin akılcı yönetimi ve bu hastalıklarla çalışan tüm doktorların farkındalığı hayati öneme sahiptir (44).

2.1.8.1.1. Sigaranın Bırakılması

Sigara içimi PAH için önemli bir risk faktörü olduğundan sigara içen PAH hastalarına sigarayı bırakmaları önerilmeli ve sigara bırakma programları sunulmalıdır. Sigara kullanan hastalarda nikotin replasman tedavisi, bupropiyon veya vareniklin sigarayı bırakmayı kolaylaştırabilir. Sigaranın bırakılması düzenli egzersiz ile birleştirildiğinde, özellikle femoral arterin altında lezyonları olan hastalarda yürüme kapasitesinde belirgin düzelme sağlar (45).

2.1.8.1.2. Egzersiz Tedavisi

Klinikasyonu olan PAH hastalarında egzersiz tedavisi etkili olup semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirir. Ayrıca maksimal yürüme mesafesini artırır. Stabil bacak ağrısı olan 1816 hastanın dahil edildiği 30 randomize kontrollü çalışmada egzersiz tedavisi, genel bakıma kıyas edildiğinde yürüme mesafesini iyileştirdiği gösterilmiştir (46). Gözetimli egzersiz tedavisi, gözetimli olmayan egzersiz tedavisinden daha etkilidir. Egzersiz tedavisi, ekstremitte tehdit edici kronik iskemisi olan hastalarda imkansızdır fakat başarılı revaskülarizasyon sonrası düşünülebilir (47). Yürüme egzersizi bir seçenek olmadığında, etkinliği gösterilmiş alternatif egzersiz modları (örneğin bisiklet, kuvvet antrenmanı ve üst kol ergometrisi) yararlı olabilir (48).

2.1.8.1.3. Hipertansiyon Tedavisi

Güncel ESC Hipertansiyon kılavuzuna göre önerilen hedef kan basıncı değeri <140/90 olup diyabetik hastalarda hedef diyastolik kan basıncı ≤ 85 mmHg'dır. Hipertansiyonda, periferik arteriyel dilatasyondaki potansiyel etkileri nedeniyle kalsiyum antagonistleri ya da ACEI (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor)/ARB (Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri) grubu ilaçları önerilmelidir. HOPE ve ONTARGET çalışmaları, PAH hastalarında ACEI ve ARB'lerin kardiyovasküler olayları güçlü bir şekilde azalttıklarını göstermiştir. Bu çalışmalara göre, ekstremitte tehdit edici kronik iskemili hastalarda bile bu grup ilaçların kullanılması sekonder korunma için önerilmektedir (49,50).

PAH hastalarında beta bloker kullanılmasının kontrendike olmadığı bilinmesi önemlidir. Kalp yetmezliği gibi komorbiditelerden dolayı beta blokerler, PAH olan bazı hastalarda endikedir. Çalışmalar, beta blokerlerin, özellikle de nebivololün, İK olan hastalarda yürüme mesafesine negatif etkileri olmaksızın güvenli olduklarını göstermiştir (51). Bununla birlikte ciddi kronik iskemisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

2.1.8.1.4. Diyabet Tedavisi

Ateroskleroz, diyabetik ayak lezyonlarına neden olan periferik arter hastalığıdır. Diyabetiklerde, özellikle popliteal arter distalinde bulunan trifurkasyon arterleri, non-diyabetik hastalara göre belirgin şekilde daha fazla tutulmaktadır. Diyabetik ayak yarası olan hastaların yaklaşık %50'sinde PAH görülür (52). Agresif kan şekeri kontrolü, PAH ile ilişkili kardiyovasküler riskleri azaltmaktadır. Bu yüzden diyabetik PAH hastalarında hipergliseminin daha kötü bir prognoza yol açabileceği düşünülerek kan şekerinin kontrol altına alınması gereklidir. PAH hastalarında mikrovasküler komplikasyonların önüne geçmek için kan şekeri kontrolü, $HbA_{1c} \leq \%7,0$ olacak şekilde düzenlenmelidir (53).

2.1.8.1.5. Hiperlipidemi Tedavisi

Tüm PAH hastalarında hedeflenen LDL kolesterol düzeyi 1,8 mmol/l (70 mg/dl)'nin altı veya başlangıç değeri 1,8-3,5 mmol/l (70-135 mg/dl) ise $\geq \%50$ azaltılmasıdır. Gözlemsel ve randomize kontrollü çalışmalarda, PAH hastalarında statin tedavisinin tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmiş (54,55,56). REACH çalışmasında, PAH hastalarında statin kullanımının advers kardiyak olay oranında %17'lik azalma ile ilişkili bulunduğu rapor edilmiştir (57). Hastalığın ileri evrelerinde dahi statin tedavisi, daha düşük bir yıllık mortalite oranları ve majör advers kardiyak olayla ilişkili bulunmuştur (58). Ayrıca seçilmiş hastalarda ezetimib tedavisi ile kombinasyon faydalı bulunmuştur (59). Risk faktörlerinin düzeltilmesine yönelik en iyi tıbbi tedavi için güncel kılavuz önerileri, tablo 8'de özetlenmiştir.

Öneriler	Sınıf	Düzy
PAH'lı tüm bireylerin sigarayı kullanmayı bırakması önerilir.	I	B
PAH'lı tüm bireylerde sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite önerilir.	I	C
PAH'lı tüm bireylerde statin tedavisi önerilir.	I	A
PAH'lı bireylerde LDL kolesterolün <1,8 mmol/l'te (70 mg/dl) düşürülmesi veya başlangıç değeri 1,8-3,5 mmol/l (70-135) ise $\geq$ %50 azaltılması önerilir.	I	C
PAH'lı diyabetik bireylerde sıkı glisemik kontrol önerilir.	I	C
Semptomatik PAH'lı bireylerde antitrombotik tedavi önerilir.	I	C
PAH ve hipertansiyonu olan bireylerde kan basıncının <140/90 mmHg düzeyinde kontrol edilmesi önerilir.	I	A
PAH ve hipertansiyonu olan bireylerde ACEI veya ARB'ler ilk sıra tedavi olarak düşünülmelidirler.	IIa	B

Tablo 8: PAH hastalığı olan bireyler için öneriler: En iyi tıbbi tedavi (ESC 2017 PAH kılavuzundan alınmıştır.)

2.1.8.2. Kladikasyo Tedavisi

İK tedavisinde bugüne kadar birçok ilaç denenmiştir. Bunlardan bazılarının, kardiyovasküler etkileri olmaksızın yürüme kapasitesini arttırdığı iddia edilmişse de bu konuda tatmin edici düzeyde yeterli kanıt henüz yoktur. Yürüme mesafesinde iyileşme açısından (eğer varsa) ortaya koymuş oldukları fayda genellikle hafif-orta derecededir. Bu alanda en fazla çalışılan ilaçlar silostazol, naftidrofuril, pentoksifilin, buflomedil, karnitin ve propiyonil-L-karnitindir.

2.1.8.2.1. Silostazol

İK tedavisi için 1999 yılında Food and Drug Administration (FDA) onayı alan silostazol, fosfodiesteraz III inhibitörü olup oral olarak uygulanması, siklik adenosin monofosfatı (cAMP) artırır ve düz kas hücresi kasılması ve platelet agregasyonunu engeller. Yapılan bir metaanalizde en uzun yürüme mesafesi günde 50 mg silostazolla ortalama 36 m, günde 100 mg'lık dozla 70 m olarak gösterilmiştir (60). Kladikasyo hastalarının yaşam kalitesinde iyileşme olduğu da rapor edilmiştir (61). Silostazol, serum trigliseridlerini azaltarak

plazma lipid konsantrasyonları üzerinde faydalı bir etki sağlar. Farmakolojik özelliklerinden dolayı kalp yetersizliği durumunda kullanılmamalıdır. Silostazolun en sık görülen yan etkileri baş ağrısı, diyare, baş dönmesi ve anormal kalp çarpıntılaridir.

2.1.8.2.2. Naftidrofuril

Naftidrofuril kırmızı kan hücreleri ve trombosit agregasyonunu azaltan 5-hidroksitriptamin tip 2 antagonisti bir ilaçtır. Yapılan bir metaanalizde naftidrofurilin ağrısız yürüme mesafesini plaseboya göre %26 arttırdığı gösterilmiştir (62).

2.1.8.2.3. Pentoksifilin

Pentoksifilin, İK tedavisinde FDA onayı alan ilk ilaçtır. Kan viskozitesini düşüren, kırmızı kan hücresi duvar esnekliği ve deforme olabilme özelliği üzerindeki akışkanlık etkisinden dolayı oksijen vermeyi iyileştirdiği düşünülen bir fosfodiesteraz enzim inhibitörüdür. Altı çalışmanın olduğu bir metaanalizde pentoksifilinle en uzun yürüme mesafesinde anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir (60).

2.1.8.2.4. Karnitin ve propiyonil-L-karnitin

Bu ilaçların iskemik kas metabolizmasını etkiledikleri düşünülmektedir. İki çok merkezli çalışmada propiyonil-L-karnitin plaseboya göre yürüme mesafesini uzatmış ve yaşam kalitesini daha çok düzelttiği rapor edilmiştir (61,62).

2.1.8.2.5. Buflomedil

Platelet agregasyonunu engellediği ve kırmızı kan hücrelerinin şekil bozukluklarını düzelttiği gösterilmiştir. Önemli olası yan etkileri ve etkinlik konusundaki belirsizliği nedeniyle Avrupa’da birçok ülkede piyasadan çekilmiştir.

2.1.8.3. Antitrombosit ve Antikoagülan Tedavi

PAH hastalarında antitrombosit ilaçlar, alt ekstremitelerden ve genel kardiyovasküler kaynaklı olaylardan koruma amaçlı kullanılır. Bir takım antitrombosit stratejileri mevcut ancak bunların spesifik endikasyonları belirsizliğini korumaktadır.

Biri genel popülasyonda biri de diyabetik hastalarda yapılan iki çalışmada, asemptomatik ya da subklinik PAH hastalarında aspirin kullanımının faydasının olmadığı

gösterilmiştir (63,64). Bu yüzden PAH açısından semptomu olmayan hastalarda ek endikasyon gerekliliği yoksa, antitrombosit ilaç kullanılması önerilmemektedir.

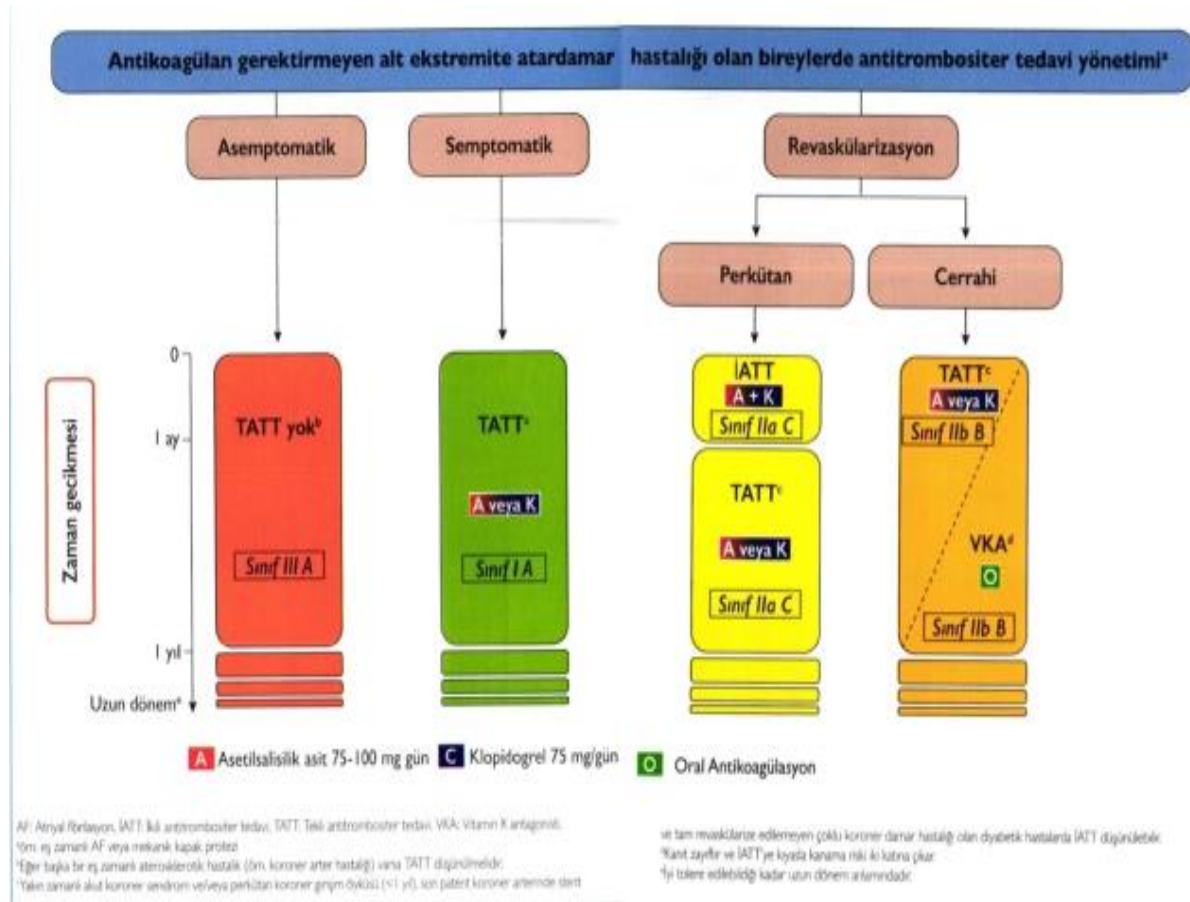
Semptomatik PAH hastalarında güçlü kanıtlar, MACE (Major Advers Cardiovascular Events) oranlarına karşı korumada aspirin kullanımının plaseboya üstün olduğu lehinedir (65). Bir başka çalışmada PAH hastalarında, klopidoğrel'in aspirine göre kardiyovasküler mortalite ve MACE oranlarında anlamlı azalma sağlamada üstün olduğunu göstermiştir (66). Tikagrelorün klopidoğrele kıyaslandığı bir başka çalışmada, MACE oranları ve majör kanama açısından bir fark görülmediği saptanmıştır (67). Tüm bu çalışmalara bakıldığında semptomatik PAH hastalarında aspirin ya da klopidoğrel monoterapisi faydalı sonuçları nedeniyle endikedir.

Yapılan bir metaanalizde periferik bypass yapılmış olan PAH hastalarında aspirinin plaseboya göre greft açıklığını güçlü bir şekilde iyileştirdiği tespit edilmiştir. Bu etki sadece venöz greftlerde değil aynı zamanda prostetik greftlerde de görülmüştür (68). Bir başka çalışmada da periferik bypass yapılmış PAH hastalarında, 2 yıllık takipte, vitamin K antagonistleri (VKA) ile aspirin arasında greft açıklığı açısından bir fark bulunamamıştır. İki grup arasında mortalite ve amputasyon açısından fark bulunamamış ancak majör kanama riski VKA ile artmıştır (69). Diz altı bypass grefti yapılmış 851 PAH hastasının dahil ettiği bir çalışmada, aspirin plasebo kombinasyonu ile aspirin klopidoğrel kombinasyonu karşılaştırılmış. İki grup arasında indeks greft oklüzyonu veya revaskülarizasyon, etkilenen ekstremitede diz üstü amputasyon ya da ölüm oranları arasında bir farklılık gözlenmiştir. Aspirin klopidoğrel kombinasyonunun olduğu grupta total kanama daha sık olmasına rağmen ciddi ya da fatal kanama oranları arasında bir fark görülmemiştir (70). Tüm bu bilgiler ışığında periferik bypass greftleme yapılmış PAH hastalarında tekli antitrombositler tedavi (TATT) ya da VKA ile tedavi önerilir.

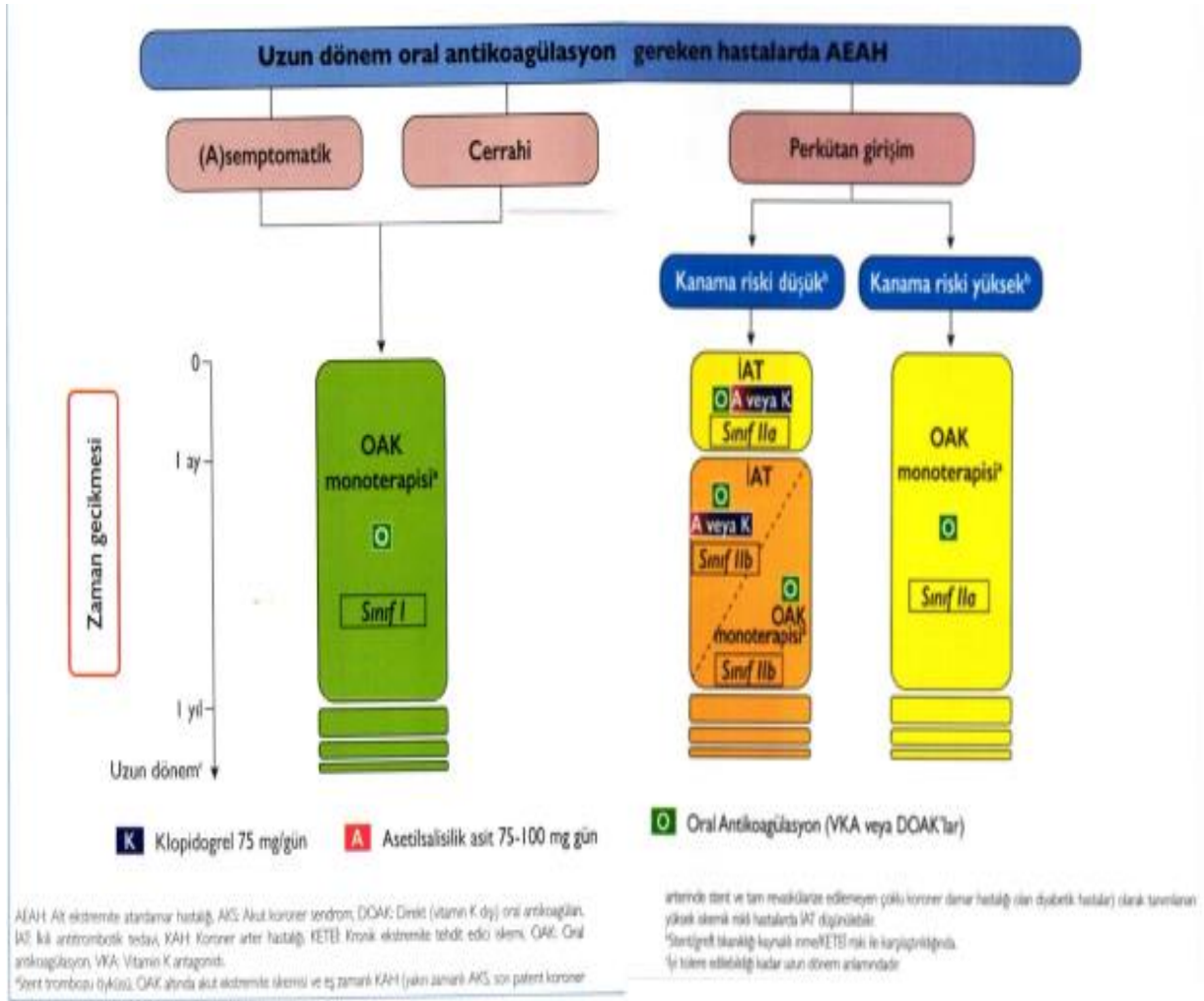
PAH hastalarında stent takıldıktan sonra stent tipinden bağımsız olarak en az 1 ay süreyle ikili antitrombositler tedavi (İATT) önerilir. Diz altı arterlerin stentlenmesi, genellikle daha uzun süre İATT ile takip edilir fakat bu konuda spesifik bir kanıt mevcut değildir. Şekil 3'te antikoagülan gerektirmeyen PAH hastalarında antitrombositler tedavi yönetimi özetlenmiştir.

PAH ile birlikte atriyal fibrilasyon (AF), beraberinde AF olmayan hastalara göre daha kötü sonuçlarla birlikte. Bu yüzden PAH hastalarında AF varsa oral antikoagülan

kullanımı (OAK) yeniden değerlendirilmelidir. Kombine tedavinin süresi, klinik endikasyona ve kanama riskine bağlı olarak, mümkün olduğunca kısa (1 ay) tutulmalıdır (71). Diz altı stentleme ve çok yüksek tromboz riski olan kompleks lezyonlar haricinde üçlü tedaviden (örneğin aspirin, klopidoğrel ve bir antikoagülan) vazgeçilmiştir. VKA ile tedavi edilen hastalarda, mitral kapak replasmanı dışında, hedef INR (International Normalized Ratio) değeri 2,5-3 arasında olacak şekilde OAK tedavisi dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. Şekil 4'te uzun dönem antikoagülasyon gereken PAH hastalarında antitrombotik tedavi şematize edilmiştir.



Şekil 3: Antikoagülan gerektirmeyen PAH hastalarında antitrombotik tedavi yönetimi (ESC 2017 PAH kılavuzundan alınmıştır.)



Şekil 4: Antikoagülan gerektiren PAH hastalarında antitrombotik tedavi yönetimi (ESC 2017 PAH kılavuzundan alınmıştır.)

KAH olan hastalarda beraberinde PAH bulunması, klinik durumdan bağımsız olarak daha kötü prognoz ile ilişkilidir. Özellikle koroner arter stentlemesi ya da akut koroner sendrom (AKS) öyküsü varlığında antitrombositer tedavi rejimi doğrudan etkilenmektedir. Yapılan bir çalışmada AKS sonrası PAH hastalarında 24 aylık İATT süresi ile 6 aylık süre kıyaslanmış ve primer sonlanım noktası olan ölüm, miyokard infarktüsü ve serebrovasküler olay birleşimi, uzatılmış sürede daha düşük risk taşımıştır (72). İntra-inguinal perkutan girişim yapılan PAH hastalarında, yakın zamanda (<1 yıl) AKS ya da perkutan koroner girişim öyküsü varsa İATT süresinin bir aydan fazla uzatılması düşünülebilir.

PAH olan hastalarda antitrombositer tedavi yönetimi ile ilgili güncel öneriler, tablo 9'da listelenmiştir.

Öneriler	Sınıf	Düzey
Semptomatik hastalarda uzun dönem TATT önerilir.	I	A
Revaskülarizasyon yapılmış tüm hastalarda uzun dönem TATT önerilir.	I	C
İntra-inguinal bypass cerrahisi sonrasında TATT önerilir.	I	A
Antitrombositler tedavi gereken hastalarda ASA yerine klopidoğrel tercih edilebilir.	IIb	B
Otolog toplardamar intra-inguinal bypass sonrasında vitamin K antagonistleri düşünülebilir.	IIb	B
İntra-inguinal stent takılması sonrasında en az 1 ay ASA ve klopidoğrelden oluşan İATT düşünülmelidir.	IIa	C
Protez greft içeren diz altı bypassta ASA ve klopidoğrelden oluşan İATT düşünülebilir.	IIb	B
Kanıtlanmış bir faydası olmadığı için izole asemptomatik PAH'lı hastalarda rutin antitrombositler tedavi endikasyonu yoktur.	III	A
PAH ve AF hastalarında oral antikoagülasyon:		
• CHA2DS2-VASc skoru ≥ 2 olduğunda önerilir.	I	A
• Diğer tüm durumlarda düşünülmelidir.	IIa	B
OAK endikasyonu (örn. AF veya mekanik protez kapak) olan PAH'lı hastalarda tek başına oral antikoagülanlar düşünülmelidir.	IIa	B
Endovasküler revaskülarizasyon sonrasında, stent/greft tıkanıklığı riskine kıyasla kanama riski düşükse en az 1 ay boyunca OAK'a ek olarak ASA veya klopidoğrel eklenmesi düşünülmelidir.	IIa	C
Endovasküler revaskülarizasyon sonrasında, stent/greft tıkanıklığı riskine kıyasla kanama riski yüksekse tek başına OAK kullanımı düşünülmelidir.	IIa	C
İskemik riski yüksek olan hastalarda veya başka bir güçlü uzun dönem İATT endikasyonu olan durumlarda OAK ve İATT'nin bir aydan fazla sürdürülmesi düşünülebilir.	IIb	C

Tablo 9: PAH olan bireylerde antitrombotik tedavi ile ilgili öneriler (ESC 2017 PAH kılavuzundan alınmıştır.)

2.1.8.4. Revaskülarizasyon Tedavisi

Son on yılda PAH hastalarının tedavisi için kullanılan endovasküler revaskülarizasyon hızla gelişmiştir. Damar cerrahisiyle karşılaştırıldığında düşük morbidite ve mortalitesi nedeniyle ilk olarak endovasküler yaklaşım tercih edilmekte, başarısızlık durumunda kullanılmak üzere cerrahi seçenek muhafaza edilmektedir. Arteriyel lezyonların anatomik yerleşimi ve yaygınlığı revaskülarizasyon seçeneklerini etkilemektedir. En uygun revaskülarizasyon stratejisi seçimi, özel bir damar hastalıkları merkezinde endovasküler girişim uzmanı ve bir damar cerrahıyla yakın işbirliği içinde gerçekleştirilmelidir.

2.1.8.4.1. Aortoiliyak Lezyonlar

İliyak arterleri tutan kısa darlık ya da tıkanıklık durumunda (<5 cm), endovasküler tedavi, düşük bir komplikasyon riski ile birlikte uzun süreli iyi bir açıklık (5 yılda>% 90) sağlar (73). İlio-femoral lezyonlarda, uzun oklüzyonlar olsa bile, iliak arterlerin endovasküler tedavisi ile birlikte femoral bölgede genellikle endarterektomi veya bypass olmak üzere bir hibrid prosedür endikedir. Tıkanıklığın infrarenal aortaya uzanması halinde aort bifürkasyonunun kapalı endovasküler rekonstrüksiyonu düşünülebilir. Küçük vaka serilerinde 1 ve 2 yıllık primer açıklık oranları sırasıyla %87 ile %82 civarındadır (74). Oklüzyon aorttan renal arterlere ve iliak arterlere kadar uzanırsa, aortobifemoral bypass cerrahisi, ciddi yaşam sınırlayıcı kladikasyonu olan uygun hastalarda endikedir (75).

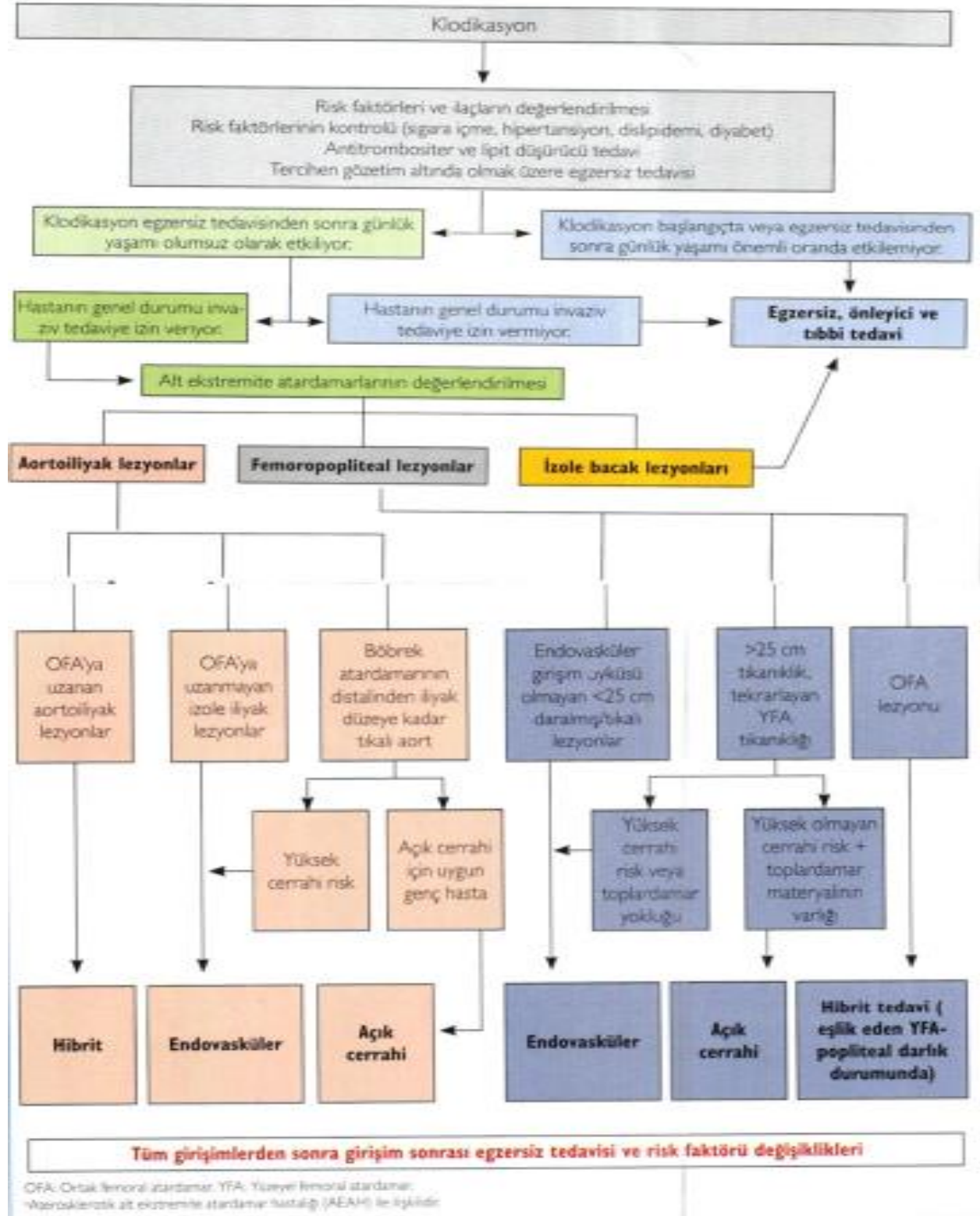
2.1.8.4.2. Femoropopliteal Lezyonlar

Eğer profunda femoral arterin dolaşımı normal ise kladikasyonun egzersiz tedavisi ile rahatlayacağı ve müdahalenin çoğunlukla gereksiz olacağı konusunda iyi bir olasılık mevcuttur. Revaskülarizasyon gerekliyse, endovasküler tedavi <25 cm'lik darlık ya da tıkanıklıklarda ilk tercihtir. Tıkanıklık ya da daralma > 25 cm ise, endovasküler rekanalizasyon hala mümkündür ancak özellikle büyük safen venin kullanıldığı durumlarda cerrahi bypass ile daha uzun süreli açıklık elde edilir. Endovasküler tedavi ile cerrahiyi karşılaştıran bire bir çalışmalar henüz mevcut değildir. Diz üstü femoro-popliteal bypass sonrası büyük safen ven ile 5 yıllık açıklık % 80, protez kanallarla % 67'dir (76).

2.1.8.4.3. İntermittant Kladikasyo Yönetimi

Birçok çalışma, kladikasyonu olan hastalarda semptomların giderilmesinde, yürüme kapasitesi ve yaşam kalitesini düzeltmede endovasküler tedavinin ve açık cerrahinin etkin olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, bu müdahaleler sınırlı bir dayanıklılığa sahip olup mortalite ve morbidite ile ilişkili olabilir. Bu nedenle, egzersiz tedavisine olumlu yanıt vermeyen veya semptomları devre dışı bırakan günlük yaşam aktivitelerini önemli ölçüde değiştiren hastalar ile sınırlandırılmalıdır. Endovasküler tedavi ile karşılaştırıldığında, açık cerrahi daha uzun süreli hastane yatışları ve daha yüksek komplikasyon oranları ile ilişkili olabilir ancak daha uzun süreli açıklık ile sonuçlanmaktadır. Kladikasyonun yönetiminde hasta, ilk olarak risk faktörleri açısından sorgulanmalı, bunlara yönelik medikal tedavi stratejileri geliştirilmeli, medikal tedavi ile semptomların gerilememesi halinde gerekli revaskülarizasyon

seçenekleri açısından hasta değerlendirilmelidir. Tablo 10’da PAH hastalarında revaskülarizasyon seçenekleri özetlenmiş, Şekil 5’te ise kladikasyonun yönetimi şematize edilmiştir.



Şekil 5: İntermittant kladikasyonu olan hastaların tedavisi (ESC 2017 PAH kılavuzundan alınmıştır.)

Aortoiliyak tıkalıcı lezyonların revaskülarizasyonu ile ilgili öneriler		
Öneriler	Sınıf	Düzy
Kısa (<5 cm) tıkalıcı lezyonlar için endovasküler öncelikli strateji önerilir.	I	C
Cerrahi girişim için uygun olan hastalardaki aortoiliyak tıkanıklarda aorto(bi)femoral bypass düşünölmelidir.	IIa	B
Şiddetli komorbiditeleri olan hastalardaki uzun ve/veya iki taraflı lezyonları olan hastalarda öncelikli olarak endovasküler strateji düşünölmelidir.	IIa	B
Deneyimli bir ekip tarafından yapıldığı ve sonrasındaki cerrahi seçenekleri kısıtlamadığı sürece, aortoiliyak tıkalıcı lezyonlar için endovasküler öncelikli strateji düşünölmelidir.	IIb	B
Provizyonel stentleme yerine birincil stent implantasyonu düşünölmelidir.	IIa	B
Böbrek atardamarlarına uzanan aort tıkanıklığı olan uygun hastalarda açık cerrahi girişim düşünölmelidir.	IIa	C
İliyofemoral tıkalıcı lezyonlarda, iliyak stentleme ve femoral endarterektomi veya baypasın bir arada olduğu hibrit bir girişim düşünölmelidir.	IIa	C
Yalnızca revaskülarizasyon için başka bir alternatifi olmayan hastalarda ekstraanatomik baypas endike olabilir.	IIb	C
Femoropopliteal tıkalıcı lezyonların revaskülarizasyonu ile ilgili öneriler		
Öneriler	Sınıf	Düzy
Kısa (<25 cm) lezyonlar için endovasküler öncelikli strateji önerilir.	I	C
Kısa (<25 cm) lezyonlar için birincil stent implantasyonu düşünölmelidir.	IIa	A
Kısa (<25 cm) lezyonlar için ilaç salımlı balonlar düşünölebilir.	IIb	A
Kısa (<25 cm) lezyonlar için ilaç salımlı stentler düşünölebilir.	IIb	B
Stent içi restenozun tedavisinde ilaç salımlı balonlar düşünölebilir.	IIb	B
Cerrahi için yüksek riskli olmayan hastalarda, otolog bir ven mevcutsa ve beklenen yaşam süresi >2 yıl ise uzun (≥25 cm) süperfisyal femoral arter lezyonları için baypas endikedir.	I	B
Femoropopliteal baypas için greft olarak otolog safen ven seçilir.	I	A
Diz üstü baypas endikasyonunda otolog safen ven yoksa, protez greft kullanımı düşünölmelidir.	IIa	A
Cerrahi için uygun olmayan hastalardaki uzun (≥25 cm) femoropopliteal lezyonlarda endovasküler tedavi düşünölebilir.	IIb	C

Tablo 10: PAH hastalarında revaskülarizasyon seçenekleri (ESC 2017 PAH kılavuzundan alınmıştır.)

2.1.8.5. Ekstremitte Tehdit Edici Kronik İskemi (ETKİ)

Ekstremitte tehdit edici kronik iskemi (ETKİ), ekstremitelerin canlılığının iskemi, yara ve enfeksiyon ile ilişkili olarak tehdit altında olduğu klinik durumları ifade eder. PAH hastalarının dörtte biri kadarı, her yıl %1-2 civarında ETKİ'ye ilerleyen İK semptomlarına sahiptir. Bununla birlikte, ETKİ'li birçok hastada İK öyküsü yoktur ve iskemik dinlenme (gece) ağrısı ve / veya iyileşmeyen ayak yarası ile birlikte semptomlar kendiliğinden ortaya çıkar. Eski terimle kritik ekstremitte iskemisi olarak değerlendirilen ETKİ, ile ilişkili olarak üç konu üzerinde durulmalıdır. Birincisi, “kritik” ekstremitte kaybını önlemek için tedavinin acil olduğunu gösterilmekle beraber bazı hastaların, revaskülarizasyon olmasa bile uzun süre bacaklarını koruyabileceği akılda tutulmalıdır (77). İkincisi, bu gibi durumlarda diyabetin giderek artmış olması nedeniyle, vakaların %50-70'inde mevcut olup, çoğunlukla nöro-iskemik diyabetik ayak ülserleri olarak ortaya çıkmaktadır. Üçüncüsü, amputasyon riski sadece iskeminin şiddeti ile ilişkili değil aynı zamanda bir yara ve enfeksiyonun varlığına da bağlıdır.

ETKİ'nin ağrısı genellikle geceleri kötüdür, çünkü uykudayken tansiyon düşer ve alt ekstremitte dolaşımında yer çekiminin yararlı etkisi ortadan kalkar. Bu yüzden hastalar, tipik olarak etkilenen ayağın ağrısı ile sabah erken uyanırlar. Küçük bir ayak yaralanması, enfekte olan iyileşmeyen bir ayak yarasına neden olabilir.

ETKİ hastalarına multidisipliner bir yaklaşım ile riskin belirlenmesi, doku kaybı ve/veya enfeksiyonun erken tanınması ve sonrasında hastanın damar uzmanına yönlendirilmesi, ekstremitenin kurtarılması için şarttır. Tanıya yönelik iskemik istirahat ağrısı veya yaraları olan tüm hastaların ilk değerlendirmesi olarak WIfI sınıflaması adı verilen yeni bir sınıflandırma sistemi önerilmiştir (78). Bu sınıflamada hedef popülasyon, aşağıdaki özellikleri olan hastalardan oluşur:

- tipik olarak, hemodinamik çalışmalar (ABI <0.40, ayak bileği basıncı <50 mmHg, ayak basıncı <30 mmHg, TcPO₂ (Transcutaneous oxygen pressure) <30 mmHg) ile objektif bir şekilde doğrulanmış ayaklarda iskemik dinlenme ağrısı
- diyabetik ayak ülserleri
- iyileşmeyen alt ekstremitte veya ayak ülserasyonu ≥2 hafta süre
- ayak ya da alt ekstremitenin herhangi bir bölümünü tutan kangren.

ETKİ hastalarının yönetiminde kullanılan WifI sınıflaması, W (Wound/Yara), I(Ischaemia/İskemi) ve fl(foot infection/ayak enfeksiyonu) şeklinde üç bileşenden oluşur. Her bir bileşen, dört kategoriye ayrılır (0 = yok, 1 = hafif, 2 = orta, 3 = şiddetli). Tablo 11’de, ETKİ hastalarında amputasyon riskini belirlemek için kullanılan WifI sınıflaması detaylı bir şekilde gösterilmiştir.

Bileşen	Skor	Tanımlama		
W (wound)	0	Ülser yok (iskemik istirahat ağrısı)		
	1	Gangrenin olmadığı ayakta ya da distal bacakta küçük yüzeysel ülser		
	2	Kemik, eklem ya da tendonu içerek derin ülser± başparmakla sınırlı gangren		
	3	Topuğun tüm katmanlarını içerek çok derin ülser±kalkaneus tutulumu±yaygın gangren		
		ABİ	Ayak bileği basıncı (mmHg)	Başparmak basıncı ya da TcPO ₂
I (ischaemia)	0	≥0.80	>100	≥60
	1	0.60–0.79	70–100	40–59
	2	0.40–0.59	50–70	30–39
	3	<0.40	<50	<30
fl (foot infection)	0	Enfeksiyon bulgusu yok		
	1	Cilt ve ciltaltı dokuyu sadece içeren lokal enfeksiyon		
	2	Cilt/ciltaltı dokudan daha derine ilerleyen lokal enfeksiyon		
	3	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu		

ABİ: Ayak bileği brakiyal indeks; TcPO₂: Transkutanöz oksimetri transkutanöz oksijen.

Tablo 11: Amputasyon riskinin değerlendirilmesi-WifI Sınıflaması (ESC 2017 PAH kılavuzundan alınmıştır.)

2.1.8.5.1. ETKİ Hastalarında Tedavi Yönetimi

Diyabetik hastalarda glisemik kontrol, daha düşük major amputasyon oranları ve infrapopliteal revaskülarizasyon sonrası artan açıklık gibi gelişmiş ekstremitte ilişkili sonuçları nedeniyle özellikle önemlidir (79). Uygun yara bakımı ile beraber eşzamanlı enfeksiyon ve ağrı kontrolü tedavisi de başlatılmalıdır.

Revaskülarizasyon, mümkün olan tüm olgularda denenmelidir (80,81). Açık cerrahi ve perkutan girişim yapılan ETKİ hastalarının sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, iki yıllık takipte iki grup arasında amputasyon içermeyen sağkalım açısından bir fark olmadığı saptanmış. İki yıldan fazla hayatta kalan hastalarda sonuçlar, cerrahi girişim uygulananlarda daha iyi sağkalım ve amputasyon içermeyen sağkalım ile ilişkili bulunmuş (82).

ETKİ hastaları, izole aortoiliyak lezyonlar ile neredeyse hiçbir zaman ilişkili değildir ve distal lezyonlar sıklıkla eşzamanlıdır. Bu hastalarda BTA ve / veya MRA'ya ek olarak, uygun arteriyel ağ değerlendirmesi için plantar kavislere kadar tam DSA gereklidir (83). Aortoiliyak lezyonları olan ETKİ hastalarında hibrid prosedürler (ör. Aortoiliyak stentleme ve distal baypas) tercih edilmelidir.

Femoropopliteal lezyonlarda revaskülarizasyon stratejisi lezyon karmaşıklığına göre değerlendirilmelidir. Endovasküler tedavi öncelikli olarak seçilirse, potansiyel bypass greftleri için iniş bölgeleri korunmalıdır. Cerrahi tedaviye karar verilmesi halinde baypas, safen ven kullanılarak mümkün olduğunca kısa olmalıdır.

İnfrapopliteal lezyonları olan hastalarda tüm revaskülarizasyon seçeneklerini araştırmak için plantar arklara kadar tam bacak DSA yapılması zorunludur (83). Stenotik lezyonlarda ve kısa oklüzyonlarda ilk seçenek olarak endovasküler tedavi düşünülebilir. Krural arterlerin uzun tıkanıklıklarında, bir otolog ven ile baypas, uzun süreli açıklık ve bacak sağkalımı sağlar. Hastanın ameliyat için artmış riski varsa veya otolog bir ven yoksa, endovasküler tedavi denenebilir.

ETKİ hastalarında minor amputasyonlar, hastanın mobilitesine küçük sonuçlar katmakla beraber nekrotik dokuları ortadan kaldırmak için sıklıkla gereklidir. Yara iyileşmesi için amputasyondan önce revaskülarizasyon gereklidir.

Primer major amputasyonlar, şiddetli komorbiditeler ile birlikte olmayan geniş nekroz veya enfeksiyöz gangrenli hastalar için en iyi tedavi seçeneğidir. Revaskülarizasyon başarısız olduğunda ve tekrar girişim mümkün olmadığında veya ekstremitte, greft ve optimal tedaviye rağmen enfeksiyon veya nekroz nedeniyle bozulmaya devam ettiğinde, sekonder amputasyon tercih edilmelidir.

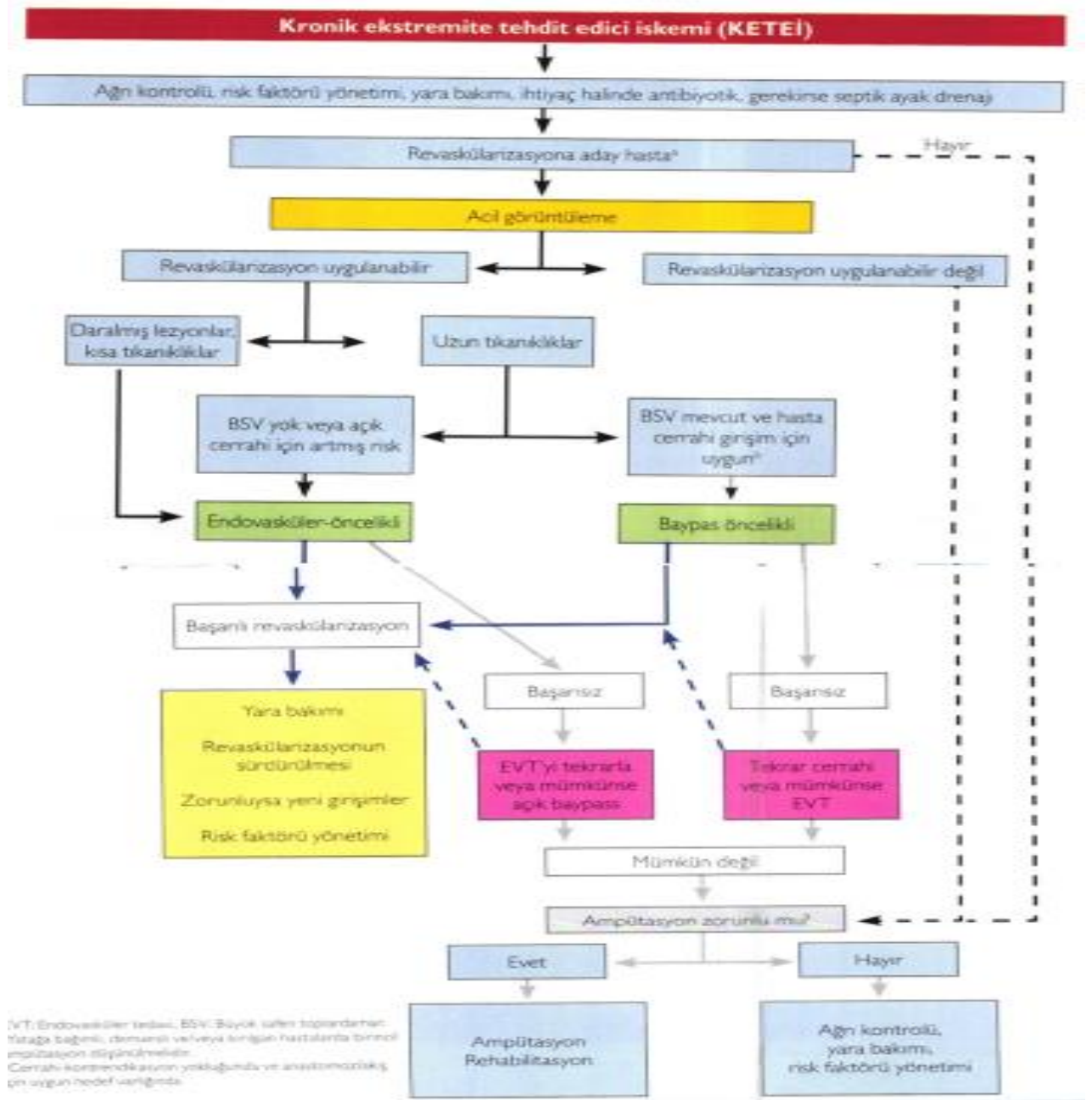
ETKİ hastalarının yönetimi ve infrapopliteal lezyonların revaskülarizasyonu ile ilgili güncel kılavuz önerileri tablo 12-13 ve şekil 6'da özetlenmiştir.

Öneriler		Sınıf	Düzy
Ekstremitayı kurtarmak için doku kaybı ve/veya enfeksiyonun erken tanınması ve hastanın damar ekibine yönlendirilmesi şarttır.		I	C
ETKİ'li hastalarda amputasyon riskinin değerlendirilmesi endikedir.		I	C
ETKİ ve diyabeti olan hastalarda ideal glisemik kontrol önerilir.		I	C
Ekstremitayı kurtarmak için uygulanabilir her durumda revaskülarizasyon endikedir.		I	B
Diz altı lezyonları olan ETKİ'li hastalarda revaskülarizasyon öncesinde ayaklardaki akımı içeren anjiyografi yapılması düşünülmelidir.		IIa	C
ETKİ'li hastalarda kök hücre/gen tedavisinin endikasyonu yoktur.		III	B

Tablo 12: ETKİ hastalarının tedavisi ile ilgili öneriler (ESC 2017 PAH kılavuzundan alınmıştır.)

Öneriler	Sınıf	Düzy
ETKİ'de ekstremitayı kurtarmak için infrapopliteal revaskülarizasyon endikedir.	I	C
İnfrapopliteal arterlerin revaskülarizasyonunda		
• büyük safen ven kullanılarak yapılan baypas endikedir.	I	A
• Endovasküler tedavi düşünülmelidir	IIa	B

Tablo 13: İnfrapopliteal tıkalıcı lezyonların revaskülarizasyonu ile ilgili öneriler (ESC 2017 PAH kılavuzundan alınmıştır.)



Şekil 6: ETKİ hastalarının tedavisi (ESC 2017 PAH kılavuzundan alınmıştır.)

2.1.8.6. Akut Ekstremitte İskemisi (AEİ)

Akut ekstremitte iskemisi (AEİ), ekstremitedeki canlılığı tehdit edecek düzeyde arteriyel perfüzyonun ani düşüşünü ifade eder. En sık neden aterosklerozis obliterans olmak üzere diğer potansiyel nedenler kardiyak embolizasyon, aort diseksiyonu veya embolizasyon, greft trombozu, popliteal anevrizma veya kist trombozu, popliteal arter tuzak sendromu, travma, phlegmasia cerulea dolens, ergotizm, hiperkoagülasyon durumları ve vasküler

prosedürlere bağlı iyatrojenik komplikasyonlardır. Ekstremitte canlılığı tehdit altında olup kurtarılması için hızlı bir yönetim gereklidir.

İskeminin en sık lokalizasyonu femoral arterin Hunter kanalına girişi ve popliteal fossadır. Acil durum seviyesi ve tedavi stratejinin seçimi, başta nörolojik defisitlerin varlığı olmak üzere klinik tabloya bağlıdır. Klinik belirtileri ortaya koyan Rutherford sınıflaması, tablo 14’te verilmiştir.

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

Tablo 14: Rutherford sınıflamasına göre akut ekstremitte iskemisi klinik kategorileri (ESC 2017 PAH kılavuzundan alınmıştır.)

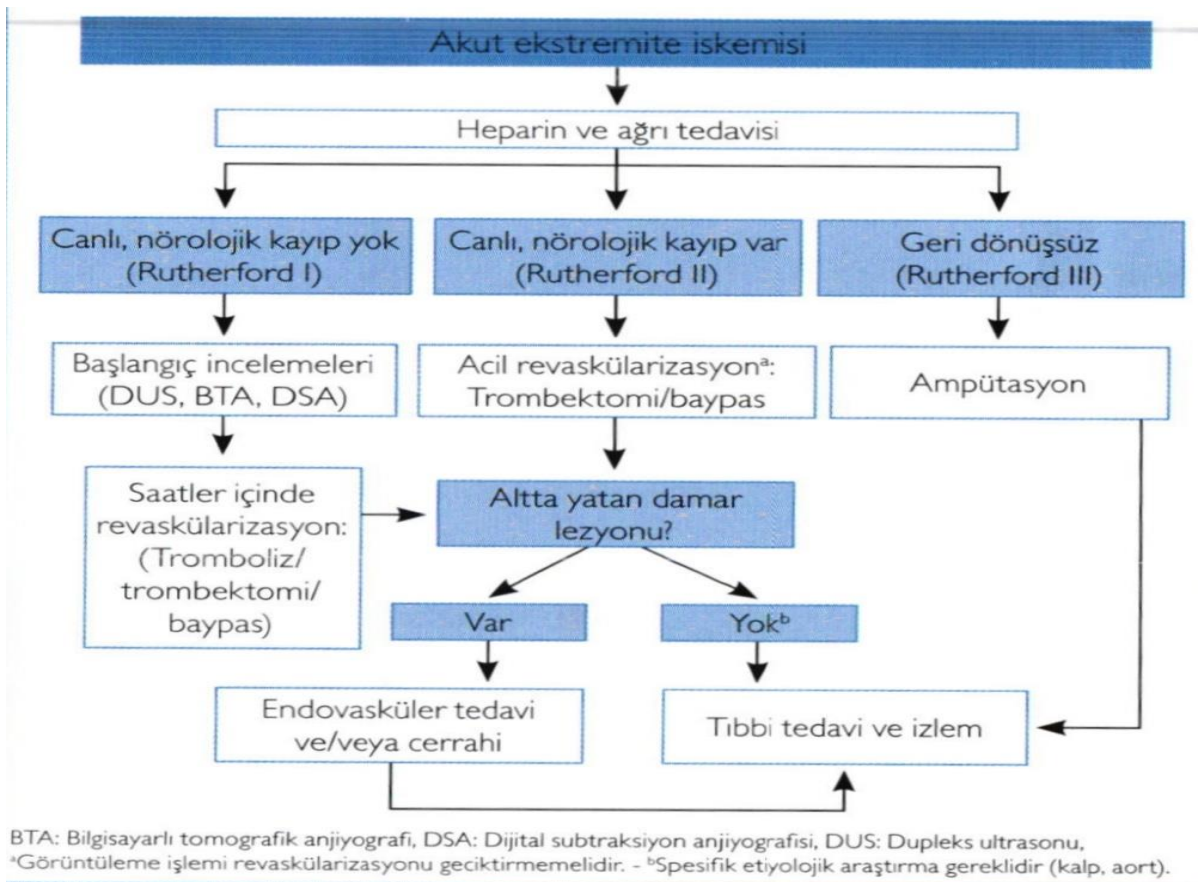
AEİ hastalarında görüntüleme tetkikleri acil müdahaleyi geciktirmemelidir ancak kullanılması halinde ilk istenecek tetkik kolay ve pratik bir yöntem olan DUS görüntülemedir. DSA kesin tanı koydurucu tetkik olup aynı zamanda acil revaskularizasyon gerekliliği halinde revaskularizasyona yardımcıdır.

Tanı konulduktan hemen sonra uygun analjezi ile birlikte fraksiyone olmayan heparin ile tedaviye başlanmalıdır (84). Revaskularizasyon yöntemleri arasında perkütan kateter yönelimli trombolitik tedavi, perkütan mekanik trombüs ekstraksiyonu veya trombo aspirasyonu (trombolitik tedavi ile veya olmadan) ve cerrahi trombektomi, bypass ve/veya arteriyel onarım dahil olmak üzere farklı revaskularizasyon modaliteleri mevcut olup bu tedavi stratejileri nörolojik defisit, iskemi süresi, lokalizasyonu, komorbiditeler, kanal tipi (arter veya greft) ve tedaviye bağlı risk ve sonuçların varlığına bağlı olarak şekillenmektedir.

Ciddi komorbiditeleri olan hastalarda endovasküler tedavi, azalmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Trombüs ekstraksiyonu, trombo-aspirasyon ve cerrahi trombektomi, nörolojik defisit durumunda endikedir, kateter kılavuzluğunda yapılan trombolitik tedavi ise nörolojik defisiti olmayan daha az ciddi olgularda daha uygundur. Randomize kontrollü çalışmalara göre, 30 günlük mortalite veya ekstremitenin kurtarılması açısından lokal trombolizin cerrahiye açık bir üstünlüğü yoktur (85). Tablo 15’te AEİ’li hastaların tedavisi ile ilgili öneriler, şekil 7’de ise yönetimi özetlenmiştir.

Öneriler	Sınıf	Düzey
Nörolojik kayıp olması durumunda acil revaskülarizasyon endikedir.	I	C
Olgu bazında değerlendirilmek üzere, nörolojik kayıp yoksa, ilk görüntüleme işleminden sonraki birkaç saat içinde revaskülarizasyon endikedir.	I	C
Heparin ve analjeziklerin mümkün olan en kısa sürede verilmesi endikedir.	I	C

Tablo 15: AEİ ile başvuran hastaların tedavisi ile ilgili öneriler (ESC 2017 PAH kılavuzundan alınmıştır.)



Şekil 7: AEİ yönetimi (ESC 2017 PAH kılavuzundan alınmıştır.)

2.2. HEMATOLOJİK İNDEKS

2.2.1. Tam Kan Sayımı

Periferik kandaki hücrelerin (eritrosit, platelet, lökosit) ve bu hücrelerin morfolojik yapılarının ölçümü ile oranlarını yansıtan bir tetkik olan tam kan sayımı, basit fakat birçok hastalık için önemli takip parametreleri içermektedir. Rutin bir tam kan sayımı raporu hemoglobin, hematokrit, eritrosit indeksleri [MCV (mean corpuscular volume), MCH (mean corpuscular hemoglobin), MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration), RDW (red cell distribution width)) trombosit sayı ve indeksleri (MPV (mean platelet volüme), PDW (platelet distribution width)) ve lökosit (nötrofil, eozinofil, bazofil, lenfosit, monosit) sayımı hakkında değerli bilgiler verir.

Eritrositler, disk şeklinde, her iki yüzü konkav, çekirdeği olmayan kan hücreleri olup kandaki esas işlevleri, akciğerlerden dokulara oksijeni ileten hemoglobini taşımaktır. Kandaki eritrositlerin normal sayısal aralığı, milimetreküpte kadınlarda 3,9-5,5 milyon, erkeklerde ise 4,1-6 milyon civarındadır. Kanda eritrosit sayısının azalması genellikle anemi ile ilişkili iken artması polistemi tablosunu düşündürür.

Lökositler, eritrositlerden daha büyük, çekirdekli, pigmentsiz hücreler olup vücudun savunma sisteminin temel birimlerindendir. Sitoplazmalarında özel boyalarla belirlenen granüllerin olup olmamasına göre granülositler (nötrofil, eozinofil, bazofil) ve agranülositler (lenfosit, monosit) şeklinde iki gruba ayrılırlar. Granülositler ve monositler sadece kemik iliğinde üretilirken lenfositler kemik iliğinin yanında dalak, timus, lenf düğümleri gibi diğer lenfoid dokularda da üretilirler. Erişkin bir insanın kanında milimetreküpte 6000-10000 arasında lökosit bulunur. Nötrofiller, kandaki lökositlerin yaklaşık %60-70'ini oluşturur. En önemli görevleri fagositoz ile bakterileri ve diğer antijenik yapıları içlerine alarak sindirmektir. Nötrofiller, inflamasyonda ilk görev alan hücreler olup inflamatuvar bölgeden salınan kemoatraktanlar ile inflamasyonun olduğu bölgeye göç ederler. Nötrofillerin kandaki artışı nötrofili ile ifade edilmektedir ve vücutta inflamatuvar reaksiyonların varlığına önemli bir işarettir. Eozinofiller, kandaki lökositlerin yaklaşık %2-4'ünü oluştururlar. Zayıf fagositer etkili olup kandaki artışları, alerjik reaksiyonlar ve paraziter enfeksiyonlar ile ilişkilidir. Bazofiller, kandaki lökositlerin %1'den azını oluşturur. Sitoplazmalarında bulunan bazofilik granüller heparin, histamin, asit fosfataz, peroksidaz gibi maddeler barındırır. Monositler, kandaki lökositlerin yaklaşık %3-8'ini oluşturur. At nalı, böbrek ya da fasulye şeklinde çekirdekleri olup kandaki ömürleri çok kısadır bu nedenle çeşitli doku ve organlara geçerek doku makrofajları

(histiyosit, Kupffer hücreleri, mikroglia, vs.) adını alırlar. Tüm bu sisteme birden retiküloendotelial sistem denmektedir. Monositlerin, nötrofillerden daha güçlü fagositoz yapma yetenekleri vardır. Lenfositler, kandaki lökositlerin %25-30 kadarını oluştururlar. T ve B lenfositler şeklinde iki tipi olan lenfositler, antijenik uyarılara immün cevap vermek suretiyle bakteri, virüs ve toksinlere karşı oluşturulan çok güçlü, uzun süreli, özgül yanıt oluşturan edinsel bağışıklığın ana savunma hücrelerini oluşturur. Edinsel bağışıklığın iki tipi mevcut olup bunlar T lenfositler aracılığıyla oluşturulan hücresel immünite ve B lenfositler aracılığıyla oluşturulan humoral immünitedir. Hücresel immünitede timusta üretilen T lenfositler, antijeni fagosit eden makrofajların içine bir takım uzantılar gönderir. Antijenle tanıştıktan sonra makrofajdan ayrılan T lenfositler, lenfokin denen bir madde salgılayarak immün sistemi harekete geçirir. T lenfositler ayrıca B lenfositleri uyararak immünoblast sonra plazma hücresine dönüşerek antikor yapımını düzenler. Böylece hücresel bağışıklığı sağlar. Humoral immünite ise immünglobulin antikorları aracılığıyla sağlanan bağışıklıktır. B lenfositler, antijenik uyarıyı makrofajlardan alıp önce immünoblast sonra plazma hücrelerine (plazmosit) dönüşür. Antikorları üreten hücreler, plazma hücreleridir. Lenfosit sayısının kanda artışı ifade eden lenfositoz, çocuk ve genç yaş popülasyonunda en sık enfeksiyonlara sekonder ya da akut lösemi gibi hematolojik malignitelere bağlı ortaya çıkar. Lenfositlerin kanda azalmasını ifade eden lenfopeni ise immün yetmezliklere, lenfomalara, enfeksiyonlara ve sistemik inflamasyon yaratan tablolara bağlı ortaya çıkar.

Plateletler, megakaryositlerden köken alan, çekirdek içermeyen, disk şeklinde yapısı olan, sitoplazmasında mor-kırmızı granüller içeren kandaki en küçük hücrelerdir. Kandaki düzeyleri milimetreküpte yaklaşık 150000-450000 civarındadır. Plateletlerin görevi hemostazdır. Sağlam damarlarda dolaşan kanın dışarıya çıkmasını önleyen ve damarda bir hasar olduğunda kanamayı durduran mekanizmaya hemostaz denir. Bir kan damarı travmaya uğradığı zaman, önce refleks yolla vazokonstriksiyon olur ve kan akımı yavaşlar. Platelet adezyonu (yapışma), agregasyonu (kümeleşme) ve koagülasyon faktörlerinin hasar gören damarda tıkaç oluşturmasıyla kanama kontrol altına alınır. Kanda plateletlerin sayıca azalması trombositopeni ile ifade edilir ve bu durum kanamaya eğilimi kolaylaştırır. Kandaki artışlarına ise trombositoz adı verilmekte olup bu durum primer ve sekonder nedenlere bağlıdır.

2.2.2. Nötrofil/Lenfosit Oranı

Sistemik ateroskleroz, lökositlerin rol oynadığı düşük dereceli bir sistemik inflamatuvar yanıtla ilişkilidir (86). Bu yanıt, nötrofil sayısının artması ve lenfosit sayısının azalması ile ortaya

çıkart (87). Yapılan çalışmaları, aterosklerozen başlangıcında, ilerlemesinde ve trombüsle komplike olmasında inflamasyonun rolü olduğunu göstermiştir (88).

Nötrofil ve lenfosit değerlerinin birbirine oranlaması ile elde edilen nötrofil/lenfosit oranı (NLO), son yapılan çalışmaları ışığında inflamasyonun ve prognoz tayininin önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Nötrofil sayısının kardiyovasküler olayların gelişmesi ve tekrarında bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiş, laboratuvar çalışmaları ise iskemik vasküler olayların gelişmesinde nötrofillerin katkıda bulunabileceği savunulmuştur (89). İskemik inme hastalarının incelendiği bir çalışmada yüksek NLO'nun akut iskemik inme sonrası inme ciddiyeti, kısa süreli olumsuz sonuç ve inme sonrası tekrarlayan iskemik inme ile ilişkili olduğunu göstermiştir (90). Karotis arter darlığı olan hastalarda, daha düşük dereceli darlık ve düşük nötrofil sayısı olan hastalarda uzun dönem klinik sonuçlar daha iyidir (91). ST elevasyonlu myokard infarktüsü (MI) hastaların incelendiği bir başka çalışmada ise primer perkutan koroner girişim sonrası 24 saat içinde gözlenen artmış nötrofil sayısının ölüm, tekrar infarkt geçirme, kalp yetersizliği, tüm kardiyak nedenlere bağılı yeniden yatış, ventriküler aritmi ve yeni kardiyojenik şok ile ilişkili olduğu görülmüştür (92).

PAH hastalarında NLO ile uzun dönem kardiyovasküler mortalite ilişkisinin incelendiği bir çalışmada İK veya kritik ekstremite iskemisi ile başvuran PAH hastalarında artmış NLO, kardiyovasküler mortalite insidansında artış ile ilişkili bulunmuştur (93). Benzer bir başka çalışmada da artmış NLO'nun PAH hastalarında kritik bacak iskemisi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (94).

Yapılan bu çalışmaları ışığında artmış lökosit sayısının genel popülasyonda koroner arter hastalığı, karotis arter hastalığı, akut koroner sendrom olan hastalarda ve perkütan koroner girişim uygulanmış hastalarda negatif klinik sonuçlarla ilişkilendirildiği gösterilmiştir.

2.2.3. Platelet/Lenfosit Oranı

Plateletlerin artmış aktivasyonu aterosklerozen başlaması ve ilerlemesinde önemli bir rol oynar. Artmış platelet sayıları, zayıf kardiyovasküler sonuçlarla ilişkilidir (95). Ayrıca, düşük bir lenfosit sayısı, artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile anlamlı ve bağımsız bir şekilde ilişkilidir (96). Platelet ve lenfositlerin sayıca oranı ile elde edilen platelet/lenfosit oranı (PLO), yakın zamanda potansiyel bir inflamatuvar belirteç ve çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda majör olumsuz sonuçların öngördürücüsü olarak ortaya çıkmıştır (97).

PLO, koroner anjiyografi yapılmış hastalardan anormal anjiyografisi olanlarda normal olanlara göre daha yüksektir (98). Ayrıca yüksek PLO değeri, karotis arterlerde kritik darlık ile ilişkili bulunmuştur (99). Metabolik sendrom hastalarının incelendiği bir başka çalışmada, PLO değeri metabolik sendromlu hastalarda olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (100). Yapılan bir başka çalışmada PLO'nun, tek başına lenfosit veya trombosit sayıları ile karşılaştırıldığında, akut ST elevasyonlu Mİ'da girişim sonrası ortaya çıkan no-reflow tablosu için daha iyi bir öngörü faktörü olduğu öne sürülmüştür (101). PLO değeri sadece akut koroner sendromlu hastalar için değil aynı zamanda stabil koroner arter hastaları için de önemli bir prognostik değerlendirme sağlar. Stabil koroner arter hastalığı olan bireylerin dahil edildiği bir çalışmanın sonuçlarına göre Gensini skoru ile değerlendirilen stabil anjina pektorisli hastalarda PLO değeri ile KAH ciddiyeti arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (102).

PAH hastalarında PLO ile ilgili yapılan çalışmaların sayısı sınırlı olmakla birlikte PAH ile PLO arasındaki ilişki, diğer kardiyovasküler hastalıklarda yapılan çalışmaların sonuçları ile tutarlılık göstermektedir. Yapılan bir çalışmada PLO yüksek olan hastalarda kritik ekstremité iskemisi prevelansı yüksek saptanmıştır ayrıca PLO, Fontaine sınıflamasına göre PAH ciddiyeti ile zayıf fakat anlamlı bir ilişki göstermiştir (103).

2.2.4. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)

Eritrosit dağılım genişliği (RDW), periferik kan yaymasındaki anizositoz derecesini yansıtan eritrosit büyüklüğündeki varyasyonun bir ölçütüdür. Yüksek bir RDW, eritrosit boyutlarında büyük çeşitlilik anlamına gelmektedir. Hemoliz, demir, vitamin B12 ve folat gibi vitaminlerin alımındaki eksiklikler ya da kan transfüzyonu sonrasında RDW yüksekliği görülebilmektedir (104). Ayrıca inflamatuvar durumlarda yüksek CRP ve eritrosit sedimentasyon oranları ile RDW arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur (105).

Yapılan çalışmalar, koroner arter hastalığının morbiditesi ve mortalitesi ile yüksek RDW arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. AKS'li hastalarda RDW aralığının değerlendirildiği bir çalışmada kontrol grubuna göre AKS'li hastalarda RDW düzeyleri daha yüksek düzeyde tespit edilmiştir (106). RDW ve kardiyovasküler mortalite riskinin incelendiği bir başka çalışmada ise RDW, asemptomatik bir genel popülasyon kohortunda koroner kalp hastalığı mortalitesinin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu savunulmuştur (107). Benzer sonuçlar bir başka çalışmada da rapor edilmiştir. Koroner arter hastalığı olan bireylerde kardiyovasküler olayların oranı ile RDW ilişkisinin incelendiği bir çalışmada RDW'nin yüksek

seviyeleri ile kalp yetmezliği, kardiyovasküler olaylar ve önceden miyokard infarktüsü geçirmiş kişilerde tüm nedenlere bağlı ölüm riski arasında kademeli bağımsız bir ilişki olduğu saptanmıştır (108). PAH hastaları ile ilgili yapılan bir çalışmada yüksek RDW düzeyleri olan hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite oranı daha yüksek seyretmiştir (109)

Ateroskleroz ile RDW yüksekliği arasındaki ilişkide öne sürülen patofizyolojik mekanizmalardan biri, ateroskleroz sürecinde tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) gibi çeşitli inflamatuvar sitokinlerin salınımı artması ve bunların eritropoietin üzerindeki supresif etkilerinden dolayı hemoglobin sentezinin bozulması sonuç olarak dolaşıma giren juvenil eritrositler RDW'yi arttırması olarak gösterilmektedir (110).

Yüksek RDW düzeyleri, sadece aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ciddiyeti ile ilişkili değil aynı zamanda myokardiyal skar şiddeti ve kalp yetmezliği ciddiyeti ile de ilişkili bulunmuştur. RDW düzeyleri ile koroner arter hastalığında myokardiyal skar şiddetinin araştırıldığı bir çalışmada artmış RDW ve myokardiyal skar ciddiyeti arasında ve ayrıca artmış RDW ile zayıf sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu arasında bağımsız bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (111).

2.2.5. Ortalama Platelet Hacmi (MPV)

Ortalama platelet hacmi (MPV), plateletlerin boyutlarının bir göstergesi olup platelet aktivasyonunun güvenilir bir indeksidir. Tam kan sayımında ölçülen MPV artışı kemik iliğinin yeni platelet sentezini artırdığını gösterir, böylece daha büyük, genç ve daha fonksiyonel plateletler üretilir. MPV düzeyinin artması, trombopoetik strese yanıt olarak megakaryositlerin artmış büyümesi ile ilişkilidir. Artmış platelet aktivitesi, artmış platelet hacmi ile bağlantılıdır.

Son yapılan çalışmalara göre koroner arter hastalığının ciddiyeti ile artmış MPV arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur. AKS hastalarının dahil edildiği iki çalışmada KAH ciddiyeti ile artmış MPV düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (112,113). Trombolitik tedavi verilen akut Mİ hastalarında MPV ile ST segment rezolüsyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen bir başka çalışmada ise yüksek MPV değerlerinin, trombolitik tedavi uygulanan ST elevasyonlu Mİ hastalarında < % 50 ST segment rezolüsyonu göstermiş olup bozulmuş miyokardiyal reperfüzyon ile ilişkili olduğu saptanmıştır (114). Bulgular sepsisli hastalarda da benzer sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Acil servise getirilen sepsisli hastaların incelendiği bir çalışmada yüksek MPV değerleri mortalite lehine anlamlı bulunmuştur (115).

MPV, sadece myokard infarktüsü değil aynı zamanda kronik inflamasyonun rol aldığı ateroskleroz tablolarında da artış gösterebilmektedir. MPV ile ciddi ateroskleroz arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada MPV, ciddi aterosklerozun bağımsız bir öngördürücüsü olarak bulunmuştur. Ciddi KAH, kemik iliğinden daha yüksek MPV ile daha büyük plateletlerin artmasına neden olur ve büyük ve yüksek miktardaki plateletler, aterosklerotik plaklar oluşturabilir ve aterosklerozun ilerlemesine yol açabilir (116).

MPV düzeyi ile PAH ciddiyeti arasındaki ilişkinin varlığı şüphelidir. Bu konuda yapılmış bir çalışmada anjiyografik olarak belgelenmiş PAH olan hastalarda MPV düzeylerinin farklı olmadığı gösterilmiştir (117).

2.2.6. Platelet Dağılım Genişliği (PDW)

PDW, eritrositlerdeki RDW'ye benzer şekilde, kandaki plateletlerin büyüklüğündeki bir varyasyon ölçüsü olup trombosit aktivasyonunun bir göstergesidir. PDW artışı, kandaki plateletlerin heterojenitelerinin bir yansımasıdır ve yüksek trombojenite olasılığını düşündüren platelet anizositozunu gösterir. PDW artışı çoğu zaman MPV artışı ile korelasyon gösterir. PDW artışı, birçok çalışmada, artmış koroner arter hastalığı insidansı ve koroner aterotromboz ile ilişkili bulunmuştur.

Primer perkutan koroner girişim (PKG) yapılmış ST elevasyonlu Mİ hastalarının dahil edildiği bir çalışmada, serum PDW düzeyleri ile yüksek SYNTAX skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (118). Kandaki platelet indekslerinin akut göğüs ağrısı olan hastalarda olası AKS tanısı düşündürmesine yönelik yapılan bir çalışmada AKS tanısı alan hastalarda almayanlara göre PDW düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (119). Ayrıca PDW düzeyi ile AKS hastalarının uzun dönem sonuçlarının araştırıldığı bir başka çalışmada da yüksek PDW düzeyleri, hastanede yatmakta olan hastalarda uzun süreli stent restenozu, instent tromboz ve artmış MACE oranları ile ilişkili bulunmuştur (120).

2.2.7. Eozinofil/Lenfosit Oranı

Eozinofil ve lenfosit değerlerinin sayıca oranını ifade eden ve inflamasyon göstergelerinden olan ELO ile ilgili yapılmış çalışmalar daha çok alerjik hastalıklar ekseninde olup aterosklerotik vasküler hastalıklar ile ilgili yapılan çalışmalar sayıca kısıtlıdır. Stent takılmış hastalarda stent restenozu ile ELO ilişkisini inceleyen bir çalışmada ELO, stent restenozu gelişmiş grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (121).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmamız Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca 142 sayılı dosya numarasıyla onaylandıktan sonra Eylül 2014 ve Ağustos 2017 tarihleri arasında hastanemizdeki PAH tanısıyla periferik anjiyografi yapılan 170 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi ve değerlendirmeye alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar, ESC 2017 Periferik Arter Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na göre belirlendi. Hastalara lokal anestezi altında 6F ve 7F kateterler kullanılarak standart femoral yolla periferik anjiyografi yapıldı ve TASC-II, Fontaine, Rutherford sınıflamaları kullanılarak hastalardaki periferik aterosklerozun yaygınlığı ve ciddiyeti belirlendi. Belirgin olmayan periferik arter hastalığı, dekompanse kalp yetmezliği, malignite, ciddi anemi, primer kemik iliği hastalığı ya da kanama diyatezi, vaskulit, otoimmün hastalık öyküsü olan hastalar ile kardiyojenik şok, sepsis, çoklu organ yetmezliği tablosunda olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, vs.) ve risk faktörleri (HT, DM, KBH, dislipidemi, sigara) sorgulandı. Hipertansiyon, önceki bir hipertansiyon tanısı veya SKB değerinin ≥ 140 mm Hg veya DKB değerinin ≥ 90 mm Hg olması olarak tanımlandı. Açlık plazma glukoz seviyesinin ≥ 126 mg/dL, 75 mg oral glukoz tolerans testinden 2 saat sonra plazma glukoz seviyesinin ≥ 200 mg/dL, hiperglisemi semptomları ile birlikte tesadüfen ölçülen plazma glukoz seviyesinin ≥ 200 mg/dl, HbA1C $\geq 6,5$ veya antidiyabetik ilaç kullanımı durumlarından herhangi birinin olması diyabet olarak kabul edildi. Dislipidemi kriterleri, ESC 2016 Dislipidemi Kılavuzu'na göre belirlendi. KBH tanımı, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülüne göre glomerüler filtrasyon hızı (GFR) < 60 mL/dak /1.73 m² olan hastalar için kullanıldı. Öyküsünde önceden 6 ay boyunca sigara içtiği rapor edilen hastalar, sigara içicisi olarak belirlendi.

Tüm hastalardan yatar pozisyonda, ön kol ön yüzünden venöz kan örnekleri alındı. Hemogram; nötrofil, lenfosit, platelet, eozinofil, hemoglobin, hematokrit, MPV, PDW, RDW ve biyokimyasal parametreler; açlık kan şekeri, üre, kreatinin, ALT (alanin transaminaz), AST (aspartat transaminaz), lipid paneli (HDL, LDL, total kolesterol ve trigliserid) çalışıldı. LDL kolesterol düzeyi Friedewald formülü ile hesaplandı. Hastaların beyaz küre, eritrosit, hemoglobin, hematokrit, platelet sayısı, MPV, PDW, RDW, nötrofil, lenfosit düzeyi K3

ETDA'lı tüpe alınan kanda oda sıcaklığında 2 saat bekletildikten sonra Abbott Cell-Dynrby cihazında belirlendi. Biyokimya parametreleri rutin olarak hastane merkez biyokimya laboratuvarında ölçüldü.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için 'Statistical Package for Social Sciences for Windows 18.0' (SPSS18inc) programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel ve analitik yöntemler ile incelendi. Normal dağılım gösteren veriler için tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, nominal veriler için oran (%) olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin dağılımlarının normal olup olmadığı Kolmogorov-Simirnov testi ile belirlendi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler Student t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki kare testi veya Fischer Exact testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel anlamlılık düzeyi "p" değeri ile yorumlandı, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hematolojik indekslerin yüksek TASC-II skorlamasında bağımsız öngördürücü olup olmadığı lineer regresyon analizi ile belirlendi. ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi ile hematolojik indekslerin periferik arter hastalığının ciddiyetini göstermede sahip oldukları sensitivite ve spesifite araştırıldı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Bulgular

Çalışmamıza Eylül 2014 ve Ağustos 2017 tarihleri arasında hastanemizde periferik anjiyografi yapılmış 170 hasta alındı. Hastaların periferik anjiyografi sonucuna göre TASC-II sınıflaması (A,B,C,D) yapıldı. TASC-II AB olan hastaların sayısı 77 (%45), TASC-II CD olan hastaların sayısı 93 (%55) idi. Hastaların demografik özellikleri incelendiğinde iki grup arasında HT dışında anlamlı fark yoktu. HT, TASC-II CD grubunda daha fazla gözlendi (22 hasta, p=0,019). Ayrıca her iki grupta da açık bir şekilde erkek cinsiyet baskınlığı mevcuttu. 170 hastanın 144'ü erkek iken 26'sı kadındı. Demografik özellikler tablo 16'da özetlenmiştir.

<i>Değişkenler</i>	<i>TASC-II AB (n:77)</i>	<i>TASC-II CD (n:93)</i>	<i>P</i>
<i>Yaş, yıl</i>	63,84 ± 11,89	63,76 ± 11,98	0,965**
<i>Cinsiyet;</i> <i>Erkek, n(%)</i> <i>Kadın, n(%)</i>	67 (46) 10 (38)	77 (54) 16 (62)	0,448*
<i>HT, n (%)</i>	35 (37)	59 (63)	0,019*
<i>DM, n (%)</i>	27 (38)	44 (62)	0,108*
<i>KAH, n (%)</i>	44 (46)	52 (54)	0,873*
<i>Hiperlipidemi, n (%)</i>	23 (43)	31 (57)	0,630*
<i>KBH, n (%)</i>	10 (31)	22 (69)	0,077*
<i>Sigara, n (%)</i>	39 (39)	60 (61)	0,069*

Tablo 16: Hastaların demografik özellikleri

*Ki-kare testi **Student T testi

Hastalar, TASC-II sınıflaması dışında klinik olarak Rutherford ve Fontaine sınıflamalarına göre evrelendirildi. Tablo 17, TASC-II AB ve TASC-II CD gruplarında hastaların Rutherford ve Fontaine sınıflandırmalarına göre dağılımlarını özetlemektedir.

<i>Sınıflama</i>	<i>Derece</i>	<i>TASC-II AB (n:77)</i>	<i>TASC-II CD (n:93)</i>
<i>Rutherford</i>	Grade 2	22 (%96)	1 (%4)
	Grade 3	29 (%67)	14 (%33)
	Grade 4	14 (%19)	60 (%81)
	Grade 5	12 (%40)	18 (%60)
<i>Fontaine</i>	Evre I	0 (%0)	1 (%100)
	Evre II	51 (%80)	13 (%20)
	Evre III	15 (%20)	61 (%80)
	Evre IV	11 (%38)	18 (%62)

Tablo 17: Hastaların Rutherford ve Fontaine sınıflandırmalarına göre dağılımı

4.2. Anjiyografik Bulgular

Periferik anjiyografi yapılan 170 hastanın 67'sinde lezyon sağ alt ekstremitede (%39,4), 55'inde lezyon sol alt ekstremitede (%32,4), 48'inde ise lezyon her iki tarafta (%28,2) mevcuttu. Hastaların 116'sına işlem yapılmış olup 30'unda (%25,9) iliak artere, 45'inde (%38,8) superfisyal femoral artere (SFA), 12'sinde (%10,3) popliteal artere, 1'inde (%0,9) aortiliyak segmente, 17'sinde (%14,6) dizaltı arterlere, 5'inde (%4,3) SFA-popliteal-dizaltı segmentine, 6'sında (%5,2) SFA-iliyak segmentine işlem yapıldı. 27 hastada (%15,9) ayakta yara mevcuttu. 109 hastaya (%64,1) perkütan girişim, 35 hastaya (%20,6) cerrahi girişim uygulandı. 26 hastaya (%15,3) ise medikal takip kararı verildi. Müdahale edilen darlık yerleri 30 hastada (%27,8) iliak, 48 hastada (%44,5) SFA, 13 hastada (%12) popliteal, 16 hastada (%14,8) dizaltı, 1 hastada (%0,9) aortiliyak arterlere oldu. 60 hastaya stent takılmış olup stent takılan hastalarda ortalama stent çapı $6,7 \text{ mm} \pm 1,84$, ortalama stent sayısı $1,7 \pm 1$, ortalama toplam stent uzunluğu $115 \text{ mm} \pm 98$ idi. Anjiyografi yapılan hastalarda predilatasyon yapılan hasta sayısı 87 (%51,2), postdilatasyon yapılan sayısı 42 (%24,7) oldu. Stent takılan hastalarda takılan stentin türü 39 hastada (%65) self expandable, 12 hastada (%20) balon expandable, 4 hastada (%6,7) her ikisi (self expandable-balon expandable) ve 5 hastada (%8,3) koroner stent olarak tercih edildi. Hastalarda kayda değer anlamlı komplikasyon gözlenmedi.

4.3. Laboratuvar Bulguları

Hastaların laboratuvar bulguları TASC-II AB ve TASC-II CD grupları ile ayrı ayrı karşılaştırıldı. Laboratuvar verileri istatistiksel olarak incelendiğinde hemoglobın, nötrofil,

lenfosit, platelet, NLO, PLO, ELO, RDW ve PDW düzeyleri ile TASC-II sınıflaması arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Eritrosit, lökosit, monosit, bazofil, eozinofil ve MPV değerleri ile TASC-II sınıflaması arasındaki ilişki ise anlamlı bulunamamıştır ($p>0,05$). TASC-II CD grubunda NLO, PLO, ELO, RDW, PDW, hemogloblin, nötrofil ve platelet değerleri TASC-II AB grubundan daha yüksek bulunmuştur. Tablo 18’de kan değerlerinin her iki grup arasındaki dağılımı listelenmiştir.

<i>Değişkenler</i>	<i>TASC-II AB (n=77)</i>	<i>TASC-II CD (n=93)</i>	<i>P</i>
Hemogloblin	13,97 ± 2,19	13,13 ± 2,29	0,015*
RBC	4,81 ± 0,69	4,78 ± 0,78	0,813**
WBC	9,57 ± 2,83	9,55 ± 2,68	0,954**
Nötrofil	5,77 ± 1,93	6,6 ± 2,53	0,016**
Lenfosit	2,83 ± 1,10	2,00 ± 0,70	<0,001*
Platelet	242,21 ± 67,02	282,89 ± 130,26	0,010**
RDW	12,30 ± 1,32	15,82 ± 1,98	<0,001*
MPV	8,7 ± 1,8	8,21 ± 1,89	0,086**
PDW	16,06 ± 3,92	20,17 ± 1,33	<0,001*
Monosit	0,67 ± 0,22	0,63 ± 0,21	0,274**
Bazofil	0,09 ± 0,04	0,10 ± 0,17	0,363**
Eozinofil	0,19 ± 0,14	0,23 ± 0,18	0,128**
NLO	2,25 ± 0,96	3,67 ± 1,96	<0,001*
PLO	97,9 ± 47,28	153,13 ± 77,62	<0,001*
ELO	0,075 ± 0,05	0,12 ± 0,11	0,001*

Tablo 18: Gruplar arasında kan değerlerinin karşılaştırılması

*Mann-Whitney U testi **Student T testi

4.4. Laboratuvar Değerlerinin TASC-II Sınıflaması ile Korelasyonu

TASC-II sınıflaması ile anlamlı ilişkisi olan laboratuvar parametrelerinin korelasyon analizleri yapıldı. Yapılan analizlere göre TASC-II sınıflaması ile nötrofil ($r:0,18$) ve platelet ($r:0,18$) değerleri arasında çok zayıf, hemogloblin ($-0,19$) ile ters ve çok zayıf, ELO ($r:0,25$) ile zayıf, lenfosit ($r:-0,41$) ile ters ve orta, PDW ($r:0,47$), NLO ($r:0,46$), PLO ($r:0,46$) ile orta, RDW

($r:0,74$) ile yüksek düzeyde korelasyon mevcuttur. Korelasyon analizi ile ilgili veriler tablo 19’da özetlenmiştir.

<i>Değişkenler</i>	<i>R</i>	<i>P</i>
Hemoglobin	-0,19	0,014*
Nötrofil	0,18	0,019**
Lenfosit	-0,41	<0,001*
Platelet	0,18	0,014**
PDW	0,47	<0,001*
RDW	0,74	<0,001*
NLO	0,46	<0,001*
PLO	0,46	<0,001*
ELO	0,25	0,001*

Tablo 19: Laboratuvar değerlerinin TASC-II sınıflaması ile korelasyonu
*Spearman Korelasyon Analizi **Pearson Korelasyon Analizi

4.5. Laboratuvar Değerlerinin Lineer Regresyon Analizi

Çalışmamızda TASC-II skorlamasını etkileyen faktörleri bulmak için yapılan lineer regresyon analizine göre değişkenler arasında en önemli olanlar NLO, PDW ve RDW olduğu saptandı. Tablo 19’da bu değişkenlerin lineer regresyon analizi sonuçları verilmiştir.

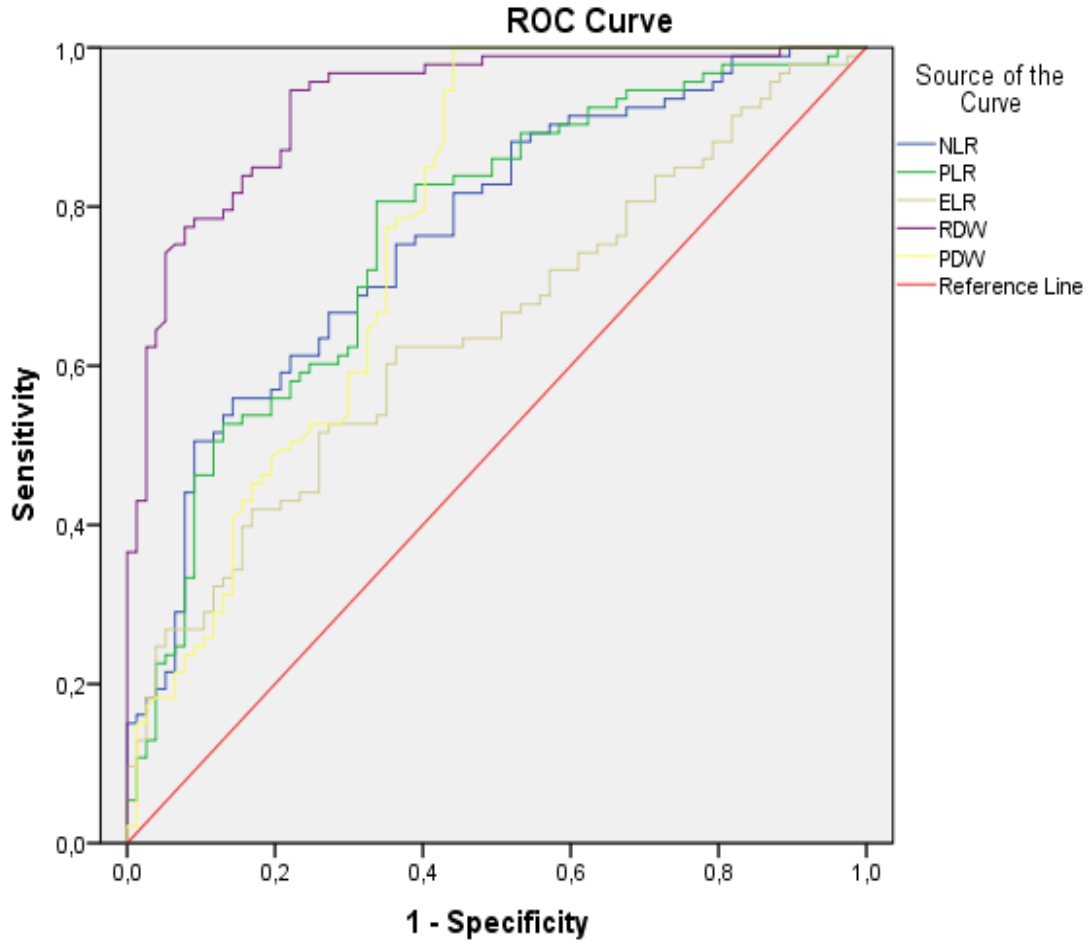
<i>Değişkenler</i>	<i>OR</i>	<i>%95’lik Güven Aralığı</i>	<i>P</i>
NLO	0,040	0,005-0,074	0,026
PDW	0,038	0,022-0,053	<0,001
RDW	0,107	0,085-0,129	<0,001

Tablo 20: Laboratuvar değerlerinin lineer regresyon analizi sonuçları OR:Odds Ratio

4.6. Laboratuvar Değerlerinin ROC Analizi ile Değerlendirilmesi

Verilerin PAH ciddiyetini göstermeleri açısından sahip oldukları sensitivite ve spesifitelerinin değerlendirilmesi amacıyla ROC analizi yapıldı. NLO için kestirim değeri >1,34 alındığında sensitivite %89 spesifite %98 (AUC:0,766, %95 CI:0,695-0,836, $P<0,001$),

PLO için kestirim değeri $>47,68$ alındığında sensitivite %99 spesifite %96 (AUC:0,765, %95 CI:0,693-0,837, $P<0,001$), ELO için kestirim değeri $>0,0002$ alındığında sensitivite %99 spesifite %99 (AUC:0,645, %95 CI:0,563-0,727, $P<0,001$), PDW için kestirim değeri $>10,39$ alındığında sensitivite %100 spesifite %99 (AUC:0,772, %95 CI:0,698-0,846, $P<0,001$) ve RDW için kestirim değeri 10,97 alındığında sensitivite %99 spesifite %88 (AUC:0,930, %95 CI:0,892-0,967, $P<0,001$) olduğu görüldü.



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 8: ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

PAH, dünya genelinde aterosklerotik kardiyovasküler morbiditenin üçüncü nedenidir (122). Ayrıca tüm nedenli ve kardiyovasküler nedenli mortaliteyi artıran kardiyovasküler olaylarla ilişkisi mevcuttur (123,124). Hastaların koroner ve serebrovasküler hastalıktan ölüm riskinde belirgin bir artış ile ilişkisi olmasından dolayı PAH kaynaklı ölüm oranı artmaya devam etmektedir (125,126).

İnflamasyon, aterosklerozun başlangıcından aterosklerotik plağın progresyonuna ve daha sonra rüptürüne kadar tüm evrelerde rol oynar (132,133). Aterogenezin fizyopatolojisindeki ana olaylar, endotel hasarına yanıt olarak düz kas hücresi proliferasyonu ve lipit birikmesidir (134). Nötrofiller, plateletler, lenfositler ve eozinofiller inflamasyonun oluşmasında ve ilerlemesinde önemli rol oynarlar. Çalışmamızda yüksek NLO, PLO, ELO, RDW ve PDW değerleri ile TASC-II sınıflamasına göre PAH ciddiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu parametreler, PAH ciddiyetinin öngördürücüsü ve kronik inflamasyonun belirleyicileri olarak kullanılabilmektedir. Aynı anlamlı ilişki, yüksek MPV değerleri ile elde edilememiştir.

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların HT, DM, sigara, hiperlipidemi gibi geleneksel risk faktörleri ile birlikteliği iyi bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda diyabetik hastalarda PAH prevalansı %10-20 arasında değişkenlik gösterdiği görülmüştür (127). Bizim çalışmamızda DM ile PAH ciddiyeti arasındaki ilişki her ne kadar anlamlı bulunmamış olsa bile TASC-II CD grubunda diyabetik hasta sayısı daha fazla idi. Bazı çalışmalarda hipertansiyon ile ilişkili göreceli riskler ılımlı olmasına rağmen, özellikle yaşlı hastalarda yüksek HT prevalansı, popülasyondaki toplam PAH yüküne önemli bir katkıda bulunur (128). HT açısından bakıldığında çalışmamızda HT ile PAH ciddiyeti arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Birçok çalışmada PAH prevalansının erkek cinsiyette daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da erkek hastaların sayısı kadın hastaların sayısından daha fazlaydı.

Son yıllarda kardiyovasküler hastalıklar alanında hastalığın ciddiyeti ile birtakım biyobelirteçlerin düzeyleri arasındaki ilişkisinin incelendiği çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Çoğu inflamatuvar parametreler olan bu belirteçler (CRP, albumin, homosistein, IL-6, prokalsitonin, fibrinojen, vb.) ile yapılan çalışmaların neticesinde kardiyovasküler morbidite ve mortalite, ateroskleroz ve hastalık ciddiyeti açısından öngördürücü bilgilere ulaşılabileceği fikri

ortaya atılmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda CRP, anjiyoplasti yapılmış veya stent takılmış PAH hastalarında majör advers ekstremité olaylarının (hedef damar revaskülarizasyonu, amputasyon veya hastalık progresyonu), majör kardiyovasküler olayların ve mortalitenin anlamlı bir prediktörü olarak gösterilmiştir (129,130). PAH ciddiyeti ile ilişkisi tespit edilen bir diğer belirteç yüksek IL-6 düzeyidir. Tzoulaki ve ark.larının yapmış oldukları 12 yıllık bir takip kohortunda IL-6, PAH'ın ilerlemesi için en güçlü ve tutarlı prediktif değer gösteren inflamatuvar belirteç olarak rapor edilmiştir (131).

Nötrofiller, araşidonik asit metabolitleri ve trombosit aktive edici faktörlerin salınımı gibi mekanizmalarla inflamatuvar cevaba aracılık ederler (135). Ayrıca nötrofiller plak rüptürünü, reperfüzyon hasarını ve remodellingi etkileyebilir (133). Ionita ve ark.larının yapmış oldukları bir çalışmada artan sayıda makrofaj, düşük kollajen içeriği ve düz kas hücreleri ile karakterize rüptüre eğilimli aterosklerotik plaklarda nötrofil sayısı daha yüksek oranda bulunmuştur (136). Çalışmamızın sonuçlarına göre nötrofil sayısı ile TASC-II sınıflamasına göre PAH ciddiyeti arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup TASC-II sınıflaması arttıkça nötrofil sayısı da artış göstermiştir.

Strese bağı artmış steroid düzeyine bağı olarak hastalarda en sık görülen inflamatuvar belirteç lenfopenidir (137). İnflamatuvar süreçte lenfosit apoptosisi nedeniyle lenfopeni görülür (138). Daha önce yapılan çalışmalar, lenfopeninin miyokard infarktüsü geçiren hastalarda erken belirteçlerden biri olduğunu ve stresle ilişkili kortizolün salıverilmesine sekonder geliştiğini göstermiştir (139). Ayrıca, azalmış lenfosit sayısının, koroner arter hastalığı ve kronik kalp yetmezliği olan hastalarda majör istenmeyen kardiyovasküler sonuçlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (140,141). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer sonuçlar elde edilmiş olup PAH lezyon ciddiyeti arttıkça lenfosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir.

Plateletler, aterosklerozun başlamasında ve ilerlemesinde önemli bir rol oynarlar. Lindemann ve ark.larının yapmış olduğu bir çalışmaya göre plateletler endotelial hücreler ve lökositlerle etkileşime girmekte ve monositlerin yapışmasına ve transmigrasyonuna yol açan inflamatuvar maddeleri serbest bırakmaktadırlar (142). Bu inflamatuvar maddeler megakaryositik proliferasyonu uyarır ve relatif trombositoya neden olurlar. Bu nedenle, yükselmiş trombosit sayısı inflamasyonu yansıtabilir. Son çalışmalar, bilinen KAH öyküsü olan veya olmayan hastalarda dolaşımdaki yüksek platelet sayısı ile majör advers kardiyovasküler olaylar arasında önemli bir ilişki olduğunu bildirmiştir (143,144). Çalışmamız da bu çalışmalara benzer sonuçlar

ortaya koymuştur. Hastalarımızda PAH ciddiyei arttıkça dolaşan kandaki platelet sayısında da istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür.

Ateroskleroz gelişiminde eozinofillerin potansiyel düzenleyiciler olarak görev yapabildiği gösterilmiştir. Eozinofillerin sitotoksik ve protrombotik medyatörleri üretebilmeleri, katyonik proteinler ve peroksidaz içermeleri, reaktif oksijen türlerini üretebilme yetenekleri, endotel hasarını, platelet aktivasyonunu ve fibroblastların kollajen salgılamasını ind kleyebilmeleri bu görüşü destekleyen verilerdir (145,146). Toor ve ark.larının yapmış oldukları bir çalışmada, PKG uygulanmış 909 hastada eozinofil sayısının yüksek olmasının, uzun dönem mortalite riskini  ng rd rebildiği tespit edilmiştir (147). Bilgilerimize göre literatürde PAH ile eozinofil sayısı arasındaki ilişkiyi bire bir inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Bizim  alışmamızda ise TASC-II sınıflamasına göre PAH ciddiyei arttıkça eozinofil sayısında da artış görülmüştür ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Nötrofillerin sayıca lenfositlere oranı ile elde edilen NLO ile ilgili birçok çalışma literatürde mevcuttur. Belaj ve ark.larının yaptığı 1995 hastayı içeren bir çalışmada yüksek NLO düzeyi, artmış kritik ekstremite iskemisi oranı ile ilişkili bulunmuştur (148). Tedaviye yanıtın ve prognozun değerlendirildiği iki çalışmada yüksek bir NLO düzeyi, akut ekstremite iskemisi olup başlangıçta embolektomi yapılan hastalarda 30 günlük takipte amputasyon açısından risk faktörü olduğu (149) ve infrainguinal bypass yapılan hastalarda greft yetmezliğinin (oklüzyon veya ipsilateral amputasyon) bağımsız bir öngördürücüsü olduğu bildirilmiştir (150). Benzer sonuçlar mortalite çalışmalarında da elde edilmiştir. Ertürk ve ark.larının PAH tanısıyla takip edilen hastalarla ilgili yaptıkları bir çalışmada yüksek NLO düzeyinin uzun süreli kardiyovasküler mortalite öngörüsü sağladığı gösterilmiştir (93). Chan ve ark.larının yapmış oldukları bir çalışmada tedavi edilen hastalarda girişim öncesi bakılan NLO değerinin yüksek olması, kritik ekstremite iskemisi için infrapopliteal perkütan girişim uygulananlarda bağımsız bir mortalite prediktörü olduğu bildirilmiştir (151). Aykan ve ark.larının yaptığı NLO ile TASC-II sınıflamasına göre PAH ciddiyeinin araştırıldığı bir çalışmada NLO değeri arttıkça PAH ciddiyeinin arttığı gösterilmiştir (152). Bizim  alışmamızda da önceki çalışmalara benzer olarak yüksek NLO düzeyinin PAH ciddiyei ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisinin olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde TASC-II sınıflaması arttıkça NLO düzeyi artış göstermiştir. Aykan ve ark.ları, yaptıkları çalışmada NLO ile TASC-II skorlamasına göre PAH ciddiyei  ng rd r c l ğ  sağlamışlardır (152). Çalışmamızda NLO için kestirim değeri >1,34 olarak alındığında %89 sensitivite, %98

spesifite ile PAH ciddiyetini gösterme başarısı ortaya konmuştur. Yine Aykan ve ark.larının yaptıkları çalışmaya baktığımızda NLO ile TASC-II sınıflamasına göre PAH ciddiyeti arasında orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (152). Çalışmamızda da aynı sonuca ulaşılmış olup yapılan korelasyon analizi sonucunda NLO ile TASC-II sınıflamasına göre PAH ciddiyeti arasında orta düzeyde korelasyon mevcut olduğu görüldü.

PLO, yapılan birçok çalışmada mortalitenin, ateroskleroz ciddiyetinin ve inflamasyonun önemli bir göstergesi olarak belirtilmiştir. Daha önce yayınlanan çalışmalarda çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda yüksek PLO düzeyinin major advers olaylarla ilişkisi olduğu (153) ayrıca KAH ciddiyeti (154), koroner yavaş akım (155), primer PKG sonrası gelişen no-reflow fenomeni (156,157) ve zayıf koroner kollateral gelişimi (158,159) ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. PAH hastaları ile ilgili yapılan bir çalışmada Taşoğlu ve ark.ları kronik ekstremit e iskemisi olan hastalarda ekstremit e kurtarmanın tahminini yapabilmek için PLO düzeyinin kullanılabileceğini göstermişlerdir (160). Gary ve ark.larının yapmış oldukları bir çalışmada ise PLO değeri >150 olarak alındığında ve beraberinde diyabet ile yaş kombinasyonu yapıldığında yüksek riskli kritik bacak iskemisi olan hastalar ile düşük riskli kritik bacak iskemisi olan hastaların ayrımının yapılabileceği gösterilmiştir (161). Çalışmamızın sonuçları, bu çalışmalar ile paralellik göstermekte olup PLO değeri arttıkça TASC-II sınıflamasına göre PAH ciddiyeti artmaktadır. Çalışmamızın sonuçlarına göre PLO için kestirim değeri >47,68 alındığında %99 sensitivite ve %96 spesifite ile PAH ciddiyeti ortaya konmaktadır. Gary ve ark.'larının yaptıkları çalışmada yüksek PLO değeri ile PAH ciddiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı yüksek korelasyon bulunmuştur (161). Çalışmamızda ise PLO ile TASC-II sınıflamasına göre PAH ciddiyeti arasında orta düzeyde korelasyon olduğu görüldü.

Literatürde kardiyovasküler hastalıklar ile ELO arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma sayısı çok kısıtlıdır. Çalışmalar daha çok alerjik hastalıklar ile ilgilidir. Mutlak eozinofil sayısı ile KAH yaygınlığının araştırıldığı bir çalışmada koroner anjiyografi uygulanan hastalarda, yüksek eozinofil düzeyleri ile ana kardiyovasküler risk faktörleri arasında anlamlı ilişki bulunmuş ancak KAH prevalansı ve yaygınlığı ile olan ilişki bağımsız olarak bulunmamıştır (162). Literatürde PAH ile ELO arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda yüksek ELO düzeyi ile TASC-II sınıflamasına göre PAH ciddiyeti arasında anlamlı ilişki olduğunu saptadık. TASC-II sınıflamasına göre lezyon ciddiyeti arttıkça ELO düzeyi artış göstermektedir. Bununla beraber çalışmamızın sonucuna göre ELO ile TASC-II sınıflamasına göre PAH ciddiyeti arasında zayıf korelasyon mevcuttur. Çalışmamızda yüksek sensitivite ve spesifite ile ELO- PAH arasındaki anlamlı ilişki olduğunu gördük.

Yüksek RDW düzeyleri ile kardiyovasküler hastalıkların ciddiyeti arasındaki paralel ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Felker ve ark.larının kalp yetmezliği olan hastalarla yapmış oldukları bir çalışmada RDW ile tüm nedenlere bağlı mortalite dahil olmak üzere klinik sonuçlar arasında güçlü bir bağımsız ilişki bulunmuştur (163). AKS hastalarının dahil edildiği iki çalışmanın sonucuna göre yüksek RDW düzeyleri primer PKG yapılmış ST elevasyonlu MI hastalarında hastanede kalış süresinde uzama, hastane içi ve uzun dönem mortalite ile ilişkili bulunmuş (164) ayrıca non ST elevasyonlu MI hastalarında tüm nedenlere bağlı uzun dönem mortalitede bağımsız bir öngördürücü olduğu bildirilmiştir (165). Ye ve ark.larının yaptıkları bir çalışmada yüksek RDW düzeyleri olan hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite oranı daha yüksek seyretmiştir (109). Çalışmamızın sonuçları bu çalışmalar ile tutarlılık göstermekte olup yüksek RDW değeri ile TASC-II sınıflamasına göre PAH ciddiyeti arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Ye ve ark.larının yaptıkları çalışmanın sonucuna göre PAH hastalarında RDW'deki her % 1'lik artış, tüm nedenlere bağlı mortalitede % 15'lik risk artışı anlamına gelmektedir (109). Çalışmamızın sonuçlarına göre ise RDW için kestirim değeri 10,97 alındığında %99 sensitivite ve %88 spesifite ile PAH ciddiyeti ortaya konmaktadır. Çalışmamızın sonucuna göre RDW ile TASC-II sınıflamasına göre PAH ciddiyeti arasında yüksek korelasyon saptandı. RDW ile PAH ciddiyetini araştıran çalışma sayısındaki kısıtlılık göz önüne alındığında, yüksek sensitivite, spesifite ve korelasyon oranları ile çalışmamızın bu alanda önemli bir yere sahip olduğunu düşünmekteyiz.

Dolaşan kandaki plateletlerin büyüklüklerindeki varyasyonu yansıtan PDW ile ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar arasında anlamlı ilişki mevcuttur. Ancak bire bir PDW düzeyleri ile PAH arasında yapılan çalışmaların sayısı literatürde çok kısıtlıdır. Kowara ve ark.larının yapmış oldukları ve PKG uygulanan AKS hastalarını dahil ettikleri bir çalışmada stent implantasyonu yapılan hastalarda, sistolik kalp disfonksiyonunun PDW ile ilişkili olduğunu gösterilmiş ayrıca, PDW'nin belirtilen grupta bir yıllık mortaliteyi öngören bağımsız bir faktör olarak hizmet edebileceği savunulmuştur (166). Recheinski ve ark.ları, ST segment yükselmeli MI olan hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, PDW'nin tekrarlayan revaskülarizasyon, tekrarlayan miyokard infarktüsü ve kardiyak mortalitenin bir göstergesi olduğunu bildirmiştir (167). Yaptığımız çalışmada bu çalışmalar ile benzer şekilde yüksek PDW düzeyleri ile TASC-II sınıflamasına göre PAH ciddiyeti arasında anlamlı ilişki bulundu. Çalışmamızın sonuçlarına göre PDW için kestirim değeri >10,39 alındığında %100 sensitivite ve %99 spesifite ile PAH ciddiyeti ortaya konmaktadır. Çalışmamızın sonuçlarına göre PDW

ile TASC-II sınıflamasına göre PAH ciddiyeti arasında orta düzeyde korelasyon olduğu görüldü.

MPV, dolaşan kandaki plateletlerin ortalama hacmini ifade etmekte olup birçok çalışmada kardiyovasküler hastalıklar ile anlamlı ilişkisinin olduğu kanıtlanmış inflamatuvar bir belirteçtir. Eisen ve ark.larının yapmış olduğu bir çalışmada MPV'nin, elektif veya acil PKG uygulanan hastalarda ölüm dahil olmak üzere kardiyovasküler olayların anlamlı bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (168). Benzer sonuçlara diyabetik hastalarda da saptanmış olup yapılan bir çalışmada yüksek MPV'ye sahip olan diyabetik hastaların daha fazla mikrovasküler komplikasyona sahip olduğu gösterilmiştir (169). Yüksek MPV düzeyi ve platelet sayısı ile aterosklerozun şiddeti arasındaki ilişki, plateletlerin metabolik ve enzimatik aktivasyonundaki artış ve hemostatik olarak aktif ve daha büyük plateletlerden mediyatörlerin artan sekresyonuna bağlı olarak açıklanabilir. Aterosklerotik lezyonların ilerlemesinde plateletler kemotaktik proteinler, büyüme faktörleri ve inflamatuvar ve mitojenik faktörlerle ilişkilendirilmektedir (170,171). MPV düzeyleri ile iskemik kalp hastalıkları arasındaki ilişki anlamlı ve tutarlı iken bu durum PAH hastalarında tartışmalıdır. Akın ve ark.larının yapmış oldukları çalışmada anjiyo yapıp PAH oldukları belgelenen hastalarda MPV düzeylerinin farklı olmadığı gösterilmiştir (118). Ancak 1999-2004 yılları arasında Amerika'daki PAH hastalarının incelendiği Ulusal Sağlık ve Beslenme Teftişi Araştırması sonuçlarına göre geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak, yüksek MPV'nin PAH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (172). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre ise MPV değerleri ile TASC-II sınıflamasına göre PAH ciddiyeti arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Literatürde MPV ile PAH arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların az sayıda olması, var olan çalışmaların da birbiriyle çelişkili ve tutarsız bilgiler içermesi bu alanda yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu gerçeğini ortaya koymaktadır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda PAH ciddiyeti ile yüksek NLO, PLO, ELO, RDW ve PDW değerleri arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur. Bu belirteçler, PAH hastalarında inflamatuvar sürecin, ateroskleroz yaygınlığının ve ciddiyetinin birer göstergesi olarak değerlendirilebilir. Basit bir tam kan sayımı ile ölçülebilen NLO, PLO, ELO, RDW ve PDW değerleri, PAH hastalarında hastalığın progresyonunun bağımsız prediktörleri olarak kullanılabilir. Ancak bu konuda yapılmış olan çalışmalar hala çok kısıtlı sayıdadır ve yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

MPV değerleri ile PAH arasındaki ilişki ise çalışmamızda anlamlı bulunamamıştır. Bu bakımdan çalışmamızın sonucuna göre MPV ölçümünün PAH ciddiyetinin öngörülmesindeki yeri tartışmalıdır. Literatürde, MPV ile aterosklerotik kalp hastalıkları arasındaki tutarlı ve anlamlı ilişkinin aksine PAH hastalarındaki veriler çelişkilidir. MPV ile PAH arasında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır ve aralarındaki ilişkinin geniş çaplı yeni çalışmalar ile net bir şekilde ortaya konması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Rother J, Liao CS, Hirsch AT, Mas JL, Ikeda Y, Pencina MJ, Goto S. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197–1206.
2. Chi, Y. W. & Jaff, M, R. Optimal risk factor modification and medical management of the patient with peripheral arterial disease, *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2008; 71, 475-489.
3. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA, Criqui MH. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382:1329–40.
4. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45(Suppl S):S5–67.
5. Sampson UK, Fowkes FG, McDermott MM, Criqui MH, Aboyans V, Norman PE, Forouzanfar MH, Naghavi M, Song Y, Harrell FE, Jr., Denenberg JO, Mensah GA, Ezzati M, Murray C. Global and regional burden of death and disability from peripheral artery disease: 21 world regions, 1990 to 2010. *Glob Heart* 2014;9:145–158.
6. Hansson GK, Nilsson J. Aterosklerozun Patogenezi. In: Dursun AN, editors. *Crawford Kardiyoloji.1.Baskı. İstanbul: Düzey Matbaacılık Ltd.* 2003;1.1-1.12.
7. Atherosclerosis-an inflammatory disease. Ross, R. 340, 1999, *N Engl J Med*, s.115-126
8. Rudd JHF, Davies JR, Weissberg PL. Atherosclerotic Biology and Epidemiology of Disease. *Textbook of Cardiovascular Medicine* (Topol EJ, ed). Third edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2007; Vol 1, 2-12
9. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, et al. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1991;20:384-92
10. Fiore MC, Jaén CR. A clinical blueprint to accelerate the elimination of tobacco use. *JAMA* 2008;299:2083-5
11. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:1-75)

12. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141(6):421-31.)
13. ADA Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(12):3333-41.
14. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, et al. Ankle arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health nStudy(CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 1993;88:837-45
15. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281–12357.
16. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, et al. Intermittent claudication. A nrisk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:44-9
17. O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J, Shlipak MG. Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *J Am Soc Nephrol* 2004;15(4):1046-51).
18. Schneider DJ. Factors contributing to increased platelet reactivity in people with ndiabetes. *Diabetes Care* 2009;32:525-7
19. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:921-9.
20. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Richard AJ, Röther J, Wilson PW: REACH Registry Investigators: International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006, 295:180-9
21. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285(19):2481-5.
22. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)

23. Binaghi F, Fronteddu PF, Cannas F, Caredda E, Uras A, Garau P, Pitzus F: Prevalence of peripheral arterial occlusive disease and associated risk factors in a sample of southern Sardinian population. *Int Angiol* 1994, 13(3):233-45.
24. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Intersociety consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45(suppl S):S5–S67.
25. Abou-Zamzam AM Jr, Gomez NR, Molkara A, Banta JE, Teruya TH, Killeen JD, Bianchi C. A prospective analysis of critical limb ischemia: factors leading to major primary amputation versus revascularization. *Ann Vasc Surg* 2007;21:458–463.
26. Hittel, N.& Donnelly, R. Treating peripheral arterial disease in patients with diyabetes, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2002; 4(2), 26-31.
27. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45(Suppl S): S5-67.
28. Tehan PE, Santos D, Chuter VH. A systematic review of the sensitivity and specificity of the toe-brachial index for detecting peripheral artery disease. *Vasc Med* 2016;21:382–389.
29. 2011 Writing Group Members; 2005 Writing Committee Members; ACCF/AHA Task Force Members. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011; 124:2020–2045.
30. Mohler ER 3rd, Treat-Jacobson D, Reilly MP, et al. Utility and barriers to performance of the ankle-brachial index in primary care practice. *Vasc Med* 2004; 9:253–260.
31. Diehm C, Lange S, Darius H, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, Haberl RL, Allenberg JR, Dasch B, Trampisch HJ. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur Heart J*. 2006;27:1743–1749.
32. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286:1317-24.)
33. Bozkurt AK, Tasci I, Tabak O, Gumus M, Kaplan Y. Peripheral artery disease assessed by ankle-brachial index in patients with established cardiovascular disease or at least one risk factor for atherothrombosis- CAREFUL study: a national, multi-center, cross-sectional observational study. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11:4.

34. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, Fowkes FG, Hiatt WR, Jonsson B, Lacroix P, Marin B, McDermott MM, Norgren L, Pande RL, Preux PM, Stoffers HE, Treat-Jacobson D. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;126:2890–2909.
35. Tins B, Oxtoby J, Patel S. Comparison of CT angiography with conventional arterial angiography in aortoiliac occlusive disease. *Br J Radiol* 2001; 74: 219-225.
36. Rubin GD, Schmidt AJ, Logan LJ, Sofilos MC. Multi-detector row CT angiography of lower extremity arterial inflow and runoff: initial experience. *Radiology* 2001; 221:146-158.
37. Hiatt MD, Fleischmann D, Hellinger JC, Rubin GD. Angiographic imaging of the lower extremities with multidetector CT. *Radiol Clin North Am* 2005; 43: 1119-1127
38. Rubin GD. Techniques for performing multidetector-row computed tomographic angiography. *Tech Vasc Interv Radiol* 2001; 4: 2-14.
39. Raptopoulos V, Rosen MP, Kent KC, Kuestner LM, Sheiman RG, Pearlman JD. Sequential helical CT angiography of aortoiliac disease. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 1347-1354.
40. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJ. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301:415–424.
41. Menke J, Larsen J. Meta-analysis: accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for assessing steno-occlusions in peripheral arterial disease. *Ann Intern Med* 2010;153:325–334.
42. Ota H, Takase K, Igarashi K, et al. MDCT compared with digital subtraction angiography for assessment of lower extremity arterial occlusive disease: importance of reviewing cross-sectional images. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 201-209.
43. Gardner AW, Afaq A. Management of lower extremity peripheral arterial disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008; 28:349-357)
44. Omran, M., A. Knowledge and attitude of physicians in a major teaching hospitals towards atherosclerotic risk reduction therapy in patients with peripheral arterial disease, *Vascular Health and Risk Management*, 2007; 3(6); p.1019-1027
45. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi

- M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315–2381.
46. Lane R, Ellis B, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD000990.
 47. Kruidenier LM, Nicolai SP, Rouwet EV, Peters RJ, Prins MH, Teijink JA. Additional supervised exercise therapy after a percutaneous vascular intervention for peripheral arterial disease: a randomized clinical trial. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:961–968.
 48. Lauret GJ, Fakhry F, Fokkenrood HJ, Hunink MG, Teijink JA, Spronk S. Modes of exercise training for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD009638.
 49. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–153.
 50. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.
 51. Paravastu SC, Mendonca DA, Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD005508.
 52. LoGerfo FW, Coffman JD. Current concepts. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. Implications for foot care. *N Eng J Med* 1984;311(25):1615–9.
 53. Lipit metobolizma tanı ve tedavi kılavuzu © Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2015
 54. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD000123.
 55. Antoniou GA, Fisher RK, Georgiadis GS, Antoniou SA, Torella F. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis *Vascul Pharmacol* 2014;63:79–87.

56. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007;45:645–654.
57. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC Jr, Goto S, Ohman EM, Elbez Y, Sritara P, Baumgartner I, Banerjee S, Creager MA, Bhatt DL. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014;35: 2864–2872.
58. Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, Yeo KK, Anderson D, Dawson DL, Pevec WC, Amsterdam EA, Laird JR. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:682–690.
59. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, Reist C, Im K, Bohula EA, Isaza D, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Kher U, Tershakovec AM, Braunwald E. Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: the IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:353–361.
60. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:463–474.
61. O'Donnell ME, Badger SA, Sharif MA, Young IS, Lee B, Soong CV. The vascular and biochemical effects of cilostazol in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2009;49:1226–1234.
62. Leher P, Comte S, Gamand S, Brown TM. Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;23 Suppl 3:S48–S52.
63. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, Sandercock PA, Fox KA, Lowe GD, Murray GD. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:841–848.
64. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R. The prevention of progression of arterial disease

- and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.
65. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
 66. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–1339.
 67. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, Katona BG, Mahaffey KW, Norgren L, Jones WS, Blomster J, Millegard M, Reist C, Patel MR. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2017;376:32–40.
 68. Bedenis R, Lethaby A, Maxwell H, Acosta S, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD000535.
 69. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet* 2000;355:346–351.
 70. Belch JJ, Dormandy J, Biasi GM, Cairols M, Diehm C, Eikelboom B, Golledge J, Jawien A, Lepantalo M, Norgren L, Hiatt WR, Becquemin JP, Bergqvist D, Clement D, Baumgartner I, Minar E, Stonebridge P, Vermassen F, Matyas L, Leizorovicz A. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg* 2010;52:825–833.
 71. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorennek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwaliski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–2962.
 72. Franzone A, Piccolo R, Gargiulo G, Ariotti S, Marino M, Santucci A, Baldo A, Magnani G, Moschovitis A, Windecker S, Valgimigli M. Prolonged vs short duration of dual

- antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with or without peripheral arterial disease: a subgroup analysis of the PRODIGY randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:795–803.
73. Indes JE, Pfaff MJ, Farrokhyar F, Brown H, Hashim P, Cheung K, Sosa JA. Clinical outcomes of 5358 patients undergoing direct open bypass or endovascular treatment for aortoiliac occlusive disease: a systematic review and meta-analysis. *J Endovasc Ther* 2013;20:443–455.
 74. Grimme FA, Goverde PC, Verbruggen PJ, Zeebregts CJ, Reijnen MM. Editor's choice—first results of the covered endovascular reconstruction of the aortic bifurcation (CERAB) technique for aortoiliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;50:638–647.
 75. Anderson JL, Antman EM, Harold JG, Jessup M, O'Gara PT, Pinto FJ, Vardas PE, Zamorano JL. Clinical practice guidelines on perioperative cardiovascular evaluation: collaborative efforts among the ACC, AHA, and ESC. *Circulation* 2014;130:2213–2214.
 76. Klinkert P, Post PN, Breslau PJ, van Bockel JH. Saphenous vein versus PTFE for above-knee femoropopliteal bypass. A review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:357–362.
 77. Brass EP, Anthony R, Dormandy J, Hiatt WR, Jiao J, Nakanishi A, McNamara T, Nehler M. Parenteral therapy with lipo-ecraprost, a lipid-based formulation of a PGE1 analog, does not alter six-month outcomes in patients with critical leg ischemia. *J Vasc Surg* 2006;43:752–759.
 78. Mills JL Sr, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, Andros G. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg* 2014;59:220–234.e2.
 79. Singh S, Armstrong EJ, Sherif W, Alvandi B, Westin GG, Singh GD, Amsterdam EA, Laird JR. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. *Vasc Med* 2014;19:307–314.
 80. Dominguez A 3rd, Bahadorani J, Reeves R, Mahmud E, Patel M. Endovascular therapy for critical limb ischemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;13:429–444.
 81. Manzi M, Palena L, Cester G. Endovascular techniques for limb salvage in diabetics with crural and pedal disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2011;52:485–492.

82. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab G, Storkey H. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1925–1934.
83. Teraa M, Conte MS, Moll FL, Verhaar MC. Critical limb ischemia: current trends and future directions. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002938.
84. Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(6 suppl):815s–843s.
85. Berridge DC, Kessel D, Robertson I. Surgery versus thrombolysis for acute limb ischaemia: initial management. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CDd002784.
86. Pereira IA, Borba EF. The role of inflammation, humoral and cell mediated autoimmunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Swiss Med Wkly.* 2008;138 (37,38): 534-539.
87. Pernerstorfer T, Stohlawetz P, Kapiotis S, Eichler HG, Jilma B. Partial inhibition of nitric oxide synthase primes the stimulated pathway of vWF-secretion in man. *Atherosclerosis.* 2000;148(1): 43-47.
88. Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, et al; CAPRICE investigators. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke* 2004;35: 1147-1152.
89. Baetta R, Corsini A. Role of polymorphonuclear neutrophils in atherosclerosis: Current state and future perspectives. *Atherosclerosis* 2010;210: 1-13.
90. Xue J, Huang W, Chen X, Li Q, Cai Z, Yu T, Shao B. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017 Mar;26(3):650-657. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.11.010. Epub 2016 Dec 9.
91. Mayer JF, Gruenberger D, Schillinger M, et al. Prognostic value of neutrophils in patients with asymptomatic carotid artery disease. *Atherosclerosis* 2013;231:274- 280.
92. Chia S, Nagurney JT, Brown DF, et al. Association of leukocyte and neutrophil counts with infarct size, left ventricular function and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;103: 333-337.
93. Erturk M, Cakmak HA, Surgit O, Celik O, Aksu HU, Akgul O, Gurdogan M, Bulut U, Ozalp B, Akbay E, Yildirim A. Predictive value of elevated neutrophil to lymphocyte ratio for long term cardiovascular mortality in peripheral arterial occlusive disease. *J Cardiol.* 2014 Nov;64(5):371-6. doi: 10.1016/j.jcc.2014.02.019. Epub 2014 Mar 28.

94. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, Eller P, Pilger E, Brodmann M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and its association with critical limb ischemia in PAOD patients. *PLoS One*. 2013;8(2):e56745. doi: 10.1371/journal.pone.0056745. Epub 2013 Feb 15.
95. Nikolsky E, Grines CL, Cox DA, et al. Impact of baseline platelet count in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction (from the CADILLAC trial). *Am J Cardiol*. 2007;99(8):1055-1061.
96. Ommen SR, Gibbons RJ, Hodge DO, Thomson SP. Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1997;79(6):812-814.
97. Koseoglu HI, Altunkas F, Kanbay A, Doruk S, Etikan I, Demir O. Platelet-lymphocyte ratio is an independent predictor for cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39(2):179-185.
98. Sari I, Sunbul M, Mammadov C, Durmus E, Bozbay M, Kivrak T, Gerin F. Relation of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio with coronary artery disease severity in patients undergoing coronary angiography. *Kardiol Pol*. 2015;73(12):1310-6. doi: 10.5603/KP.a2015.0098. Epub 2015 May 19.
99. Varım C, Varım P, Acar BA, Vatan MB, Uyanık MS, Kaya T, Acar T, Akdemir R. Usefulness of the platelet-to-lymphocyte ratio in predicting the severity of carotid artery stenosis in patients undergoing carotid angiography. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016 Feb;32(2):86-90. doi: 10.1016/j.kjms.2015.12.007. Epub 2016 Jan 28.
100. Akboga MK, Canpolat U, Yuksel M, Yayla C, Yilmaz S, Turak O, Ozeke O, Topaloglu S, Aras D. Platelet to lymphocyte ratio as a novel indicator of inflammation is correlated with the severity of metabolic syndrome: A single center large-scale study 2016: 27(2):178-83. doi: 10.3109/09537104.2015.1064518. Epub 2015 Jul 21.
101. Vakili H, Shirazi M, Charkhkar M, Khaheshi I, Memaryan M, Naderian M. Correlation of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio with thrombolysis in myocardial infarction frame count in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur J Clin Invest*. 2017 Apr;47(4):322-327. doi: 10.1111/eci.12736. Epub 2017 Mar 6.
102. Akboga MK, Canpolat U, Yayla C, Ozcan F, Ozeke O, Topaloglu S, Aras D. Association of Platelet to Lymphocyte Ratio With Inflammation Severity of Coronary Atherosclerosis in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Angiology*. 2016 Jan;67(1):89-95. doi: 10.1177/0003319715583186. Epub 2015 Apr 27.

103. Uzun F, Erturk M, Cakmak HA, Kalkan AK, Akturk IF, Yalcin AA, Uygur B, Bulut U, Oz K. Usefulness of the platelet-to lymphocyte ratio in predicting long-term cardiovascular mortality in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Postepy Kardiol Interwencyjne*. 2017;13(1):32-38. doi: 10.5114/aic.2017.66184. Epub 2017 Mar 10.
104. Fukuta H, Ohte N, Mukai S, et al. Elevated plasma levels of B-type natriuretic peptide but not C-reactive protein are associated with higher red cell distribution width in patients with coronary arter disease. *Int Heart J* 2009;50(3):301-12.
105. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(4):628-32.
106. Şen Tanrikulu C, Karaman S, Demirelli S, Acar E, Şahin H, Poyraz E. Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Eritrosit Dağılım Aralığının (RDW) Değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2014;15(2):99-105.
107. Shah N, Pahuja M, Pant S, Handa A, Agarwal V, Patel N, Dusaj R. Red cell distribution width and risk of cardiovascular mortality: Insights from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)-III. *Int J Cardiol.* 2017 Apr 1;232:105-110. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.01.045. Epub 2017 Jan 6.
108. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M; for the Cholesterol and Recurrent Events(CARE) Trial Investigators. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in PeopleWith Coronary Disease. *Circulation.* 2008 Jan 15;117(2):163-168. Epub 2008 Jan 2.
109. Ye Z, Smith C, Kullo IJ. Usefulness of Red Cell Distribution Width to Predict Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease. *Am J Cardiol.* 2011 Apr 15;107(8):1241-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.12.023. Epub 2011 Feb 4.
110. Pierce CN, Larson DF. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion* 2005;20(2):83-90.
111. Magri CJ, Tian TX, Camilleri L, Xuereb R, Galea J, Fava S. Red blood cell distribution width and myocardial scar burden in coronary artery disease. *Postgrad Med J.* 2017 Oct;93(1104):607-612. doi: 10.1136/postgradmedj-2016-134781. Epub 2017 May 10.
112. Lippi G, Filippozzi L, Salvagno GL, Montagnana M, Franchini M, Guidi GC, Targher G. Increased mean platelet volume in patients with acute coronary syndromes. *Arch Pathol Lab Med.* 2009 Sep;133(9):1441-3. doi: 10.1043/1543-2165-133.9.1441.

113. Taskesen T, Sekhon H, Wroblewski I, Goldfarb M, Ahmad MB, Nguyen QT, Fughhi IA, Gidron A, Dadkhah S. Usefulness of Mean Platelet Volume to Predict Significant Coronary Artery Disease in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol.* 2017 Jan 15;119(2):192-196. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.09.042. Epub 2016 Oct 8.
114. Kırbaş Ö, Kurmuş Ö, Köseoğlu C, Duran Karaduman B, Saatçi Yaşar A, Alemdar R, Ali S, Bilge M. Association between admission mean platelet volume and ST segment resolution afterthrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2014 Dec;14(8):728-32. doi: 10.5152/akd.2014.5078. Epub 2014 Apr 2.
115. Orak M, Karakoç Y, Ustundag M, Yildirim Y, Celen MK, Güloğlu C. An investigation of the effects of the mean platelet volume, platelet distribution width, platelet/lymphocyte ratio, and platelet counts on mortality in patents with sepsis who applied to the emergency department. *Niger J Clin Pract.* 2018 May;21(5):667-671. doi: 10.4103/njcp.njcp_44_17.
116. Uysal HB, Dağlı B, Akgüllü C, Avcil M, Zencir C, Ayhan M, Sönmez HM. Blood count parameters can predict the severity of coronary artery disease. *Korean J Intern Med.* 2016 Nov;31(6):1093-1100. Epub 2016 Apr 7.
117. Arican Ozluk O, Ber I, Peker T, Yilmaz M, Tenekecioglu E, Karaagac K, Vatansever F. Mean platelet volume levels in the presence of angiographically documented peripheral artery disease. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Feb 15;8(2):2899-904. eCollection 2015.
118. Akin F, Ayca B, Kose N, Altun I, Avsar M, Celik O, Satilmis S, Eksik A, Okuyan E. Relation of platelet indices to severity of coronary artery disease in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Perfusion.* 2016 Apr;31(3):216-22. doi: 10.1177/0267659115594231. Epub 2015 Jul 15.
119. Dehghani MR, Taghipour-Sani L, Rezaei Y, Rostami R. Diagnostic importance of admission platelet volume indices in patients with acute chest pain suggesting acute coronary syndrome. *Indian Heart J.* 2014 Nov-Dec;66(6):622-8. doi: 10.1016/j.ihj.2014.10.415. Epub 2014 Nov 10.
120. Ulucan Ş, Keser A, Kaya Z, Katlandur H, Özdil H, Bilgi M, Ateş İ, Ülgen MS. Association between PDW and Long Term Major Adverse Cardiac Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Heart Lung Circ.* 2016 Jan;25(1):29-34. doi: 10.1016/j.hlc.2015.05.017. Epub 2015 Jul 2.

121. Bilik MZ, Akil MA, Acet H, Yüksel M, Oylumlu M. Stent Restenozunu Öngördürmede Eozinofil-Lenfosit Oranının Kullanışlılığı. *Dicle Tıp Dergisi*; Diyarbakır. 2016; 43 (2): 299-304. doi: 10.5798/diclemedj.0921.2016.02.0685.
122. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis. *Lancet* 2013; 382: 1329–1340.
123. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(18):1506–1512.
124. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2004;109(6):733–739.
125. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117–171.
126. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 381–386.
127. Binaghi F, Fronteddu PF, Cannas F, Caredda E, Uras A, Garau P, Pitzus F: Prevalence of peripheral arterial occlusive disease and associated risk factors in a sample of southern Sardinian population. *Int Angiol* 1994, 13(3):233-45.
128. Joosten MM, Pai JK, Bertola ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, Mukamal KJ. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA* 2012;308:1660–7.
129. Stone PA, Schlarb H, Campbell JE, et al. C-reactive protein and brain natriuretic peptide as predictors of adverse events after lower extremity endovascular revascularization. *J Vasc Surg*. 2014;60(3):652–660.
130. Vidula H, Tian L, Liu K, et al. Biomarkers of inflammation and thrombosis as predictors of near-term mortality in patients with peripheral arterial disease: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2008;148(2):85–93.
131. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes GR. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population. Edinburgh Artery Study. *ACC Curr J Rev*. 2005; 14(12):16.

132. Harada K, Amano T, Uetani T, et al. Cardiac 64-multislice computed tomography reveals increased epicardial fat volume in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2011;108:1119-1123.
133. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:2045-2051.
134. Ross R, Harker L. Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science* 1976;193:1094e100.
135. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, et al. (2008) Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 102: 653–657.
136. Ionita MG, van den Borne P, Catanzariti LM, et al. High neutrophil numbers in human carotid atherosclerotic plaques are associated with characteristics of rupture-prone lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1842e8.
137. Onsrud M, Thorsby E. Influence of in vivo hydrocortisone on some human blood lymphocyte subpopulations. Effect on natural killer cell activity. *Scand J Immunol* 1981;13:573-579.
138. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-150.
139. Thomson SP, Gibbons RJ, Smars PA, et al. Incremental value of the leukocyte differential and the rapid creatine kinase-MB isoenzyme or the early diagnosis of myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1995;122:335-341.
140. Acanfora D, Gheorghiade M, Trojano L, et al. Relative lymphocyte count: a prognostic indicator of mortality in elderly patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2001; 142: 167-73.
141. Ommen SR, Gibbons RJ, Hodge DO, et al. Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 79: 812-4.
142. Lindemann S, Kramer B, Seizer P, Gawaz M (2007) Platelets, inflammation and atherosclerosis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 5 Suppl 1: 203–211.
143. Nikolsky E, Grines CL, Cox DA, et al. Impact of baseline platelet count in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction (from the CADILLAC trial). *Am J Cardiol* 2007; 99: 1055-61.
144. Thaulow E, Erikssen J, Sandvik L, et al. Blood platelet count and function are related to total and cardiovascular death in apparently healthy men. *Circulation* 1991; 84: 613-7.

145. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, et al. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1982;97:78-92.
146. Chihara J, Yamamoto T, Kurachi D, et al. Possible release of eosinophil granule proteins in response to signaling from intercellular adhesion molecule-1 and its ligands. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;108 Suppl 1:52-54.
147. Toor IS, Jaumdally R, Lip GY, et al. Eosinophil count predicts mortality following percutaneous coronary intervention. *Thromb Res* 2012;130:607-611.
148. Belaj K, Pichler M, Hackl G, et al. Association of the derived neutrophil-lymphocyte ratio with critical limb ischemia. *Angiology*. 2015;67(4):350–354.
149. Taşoğlu I, Turak O, Nazli Y, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and saphenous vein graft patency after coronary artery bypass grafting. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014;20(8):819–824.
150. Kullar P, Weerakoddy R, Walsh S. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts graft patency following lower limb revascularisation. *Acta Chir Belg*. 2012;112(5):365–368.
151. Chan C, Puckridge P, Ullah S, Delaney C, Spark JI. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker of outcome in infrapopliteal percutaneous interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2014;60(3):661–668.
152. Aykan AÇ, Hatem E, Kalaycıoğlu E, Karabay CY, Zehir R, Gökdeniz T, Altıntaş Aykan D, Çelik Ş. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may be a marker of peripheral artery disease complexity. *Send to Anatol J Cardiol*. 2016 Jul;16(7):497-503. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2015.240. Epub 2015 Nov 26.
153. Zouridakis EG, Garcia-Moll X, Kaski JC. Usefulness of the blood lymphocyte count in predicting recurrent instability and death in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000; 86: 449-51.
154. Kurtul A, Murat SN, Yarlioglues M. Association of platelet-to-lymphocyte ratio with severity and complexity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2014; 114: 972-8.
155. Oylumlu M, Doğan A, Oylumlu M, et al. Relationship between platelet-to-lymphocyte ratio and coronary slow flow. *Anatol J Cardiol* 2015; 15: 391-5.
156. Kurtul A, Yarlioglues M, Murat SN, et al. Usefulness of the platelet- to-lymphocyte ratio in predicting angiographic reflow following primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2014; 114: 342-7.

157. Toprak C, Tabakci MM, Simsek Z, et al. Platelet/lymphocyte ratio was associated with impaired myocardial perfusion and both in-hospital and long-term adverse outcome in patients with ST- segment elevation acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Postep Kardiol Interw* 2015; 11: 288-97.
158. Açar G, Kalkan ME, Avci A, et al. The relation of platelet-lymphocyte ratio and coronary collateral circulation in patients with stable angina pectoris and chronic total occlusion. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015; 21: 462-8.
159. Akdag S, Akyol A, Asker M, et al. The relation of platelet-lymphocyte ratio and coronary collateral circulation in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction. *Postep Kardiol Interw* 2016; 12: 224-30.
160. Tasoglu I, Sert D, Colak N, Uzun A, Songur M, et al. (2013) Neutrophil- Lymphocyte Ratio and the Platelet-Lymphocyte Ratio Predict the Limb Survival in Critical Limb Ischemia. *Clin Appl Thromb Hemost*.
161. Gary T Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, Eller P, Rief P, Hackl G, Pilger E, Brodmann M. Platelet-to-Lymphocyte Ratio: A Novel Marker for Critical Limb Ischemia in Peripheral Arterial Occlusive Disease Patients. *PLoS One*. 2013 Jul 2;8(7):e67688. doi: 10.1371/journal.pone.0067688. Print 2013.
162. Verdoia M, Schaffer A, Casseti E, Di Giovine G, Marino P, Suryapranata H, De Luca G. Absolute eosinophils count and the extent of coronary artery disease: a single centre cohort study. *J Thromb Thrombolysis* (2015) 39:459–466 DOI 10.1007/s11239-014-1120-3.
163. Felker GM, Allen LA, Pocock S, Shaw LK, McMurray JJV, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf Y, Michelson EL, Granger C; CHARM Investigators. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank for Cardiovascular Diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:40-47.
164. Uyarel H, Ergelen M, Cicek G, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2011;22:138–44.
165. Azab B, Torbey E, Hatoum H, et al. Usefulness of red cell distribution width in predicting all-cause long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Cardiology* 2011;119:72–80.
166. Kowara M, Grodecki K, Huczek Z, Puchta D, Paczwa K, Rymuza B, Zbroński K, Filipiak KJ, Opolski G. Platelet distribution width predicts left ventricular

- dysfunction in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention. *Kardiologia Polska* 2017; 75, 1: 42–47; DOI: 10.5603/KP.a2016.0137
167. Rechcin´ ski T, Jasin´ ska A, Forys´ J, Krzemin´ ska-Pakuła M, Wierzbow- ska-Drabik K, Plewka M, et al. Prognostic value of platelet indices after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Cardiol J* 2013;20:491–8.
 168. Eisen A, Bental T, Assali A, Kornowski R, Lev EI. Mean platelet volume as a predictor for long-term outcome after percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis* 2013; 36: 469-74.
 169. Tufano A, Cimino E, Di Minno MN, Ierano P, Marrone E, Strazzullo A, Di Minno G, Cerbone AM. Diabetes mellitus and cardiovascular prevention: the role and the limitations of currently available antiplatelet drugs. *Int J Vasc Med* 2011;2011:250518.
 170. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J* 2001;22:1561-1571.
 171. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2005;115:3378-3384.
 172. Berger JS, Eraso LH, Xie D, Sha D, Mohler ER 3rd. Mean platelet volume and prevalence of peripheral artery disease, the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2004. *Atherosclerosis*.2010 Dec;213(2):586 91.doi:10.1016/j.atherosclerosis. 2010.09.010. Epub 2010 Sep 18