T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL KOŞUYOLU
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

AORTOİLİAK ARTER OKLÜZYONU OLAN VE PERKUTAN ANJİYOPLASTİ YAPILAN HASTALARDA İŞLEM ÖNCESİ SERUM ÜRİK ASİT/ALBÜMİN DÜZEYİ LEZYON UZUNLUĞUNU ÖNGÖRDÜREBİLİR Mİ?

Dr. Doğancan Çeneli

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL- 2023

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL KOŞUYOLU
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

AORTOİLİAK ARTER OKLÜZYONU OLAN VE PERKUTAN ANJİYOPLASTİ YAPILAN HASTALARDA İŞLEM ÖNCESİ SERUM ÜRİK ASİT/ALBÜMİN DÜZEYİ LEZYON UZUNLUĞUNU ÖNGÖRDÜREBİLİR Mİ?

Dr. Doğancan Çeneli

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet Muhsin Türkmen

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL- 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım günden beri eğitimimde ve iyi bir doktor olmam için bana yol gösteren ve vizyonuma büyük katkı yapan, üzerimdeki emeği için minnettar olduğum değerli hocam;

Sayın Prof. Dr. Mehmet Muhsin Türkmen'e ,

Eğitimim süresince beraber çalıştığım saygıdeğer hocalarım, Kardiyoloji Kliniği Eğitim Sorumluları; Prof. Dr. Cevat Kırma, Prof. Dr. Cihangir Kaymaz, Prof. Dr. Nihal Özdemir, Prof. Dr. Mehmet Özkan, Prof. Dr. İ. Akın İzgi, Prof. Dr. Selçuk Pala, Prof. Dr. M. Yunus Emiroğlu, Prof. Dr. Ramazan Kargın, Prof. Dr. Birol Özkan, Prof. Dr. Gökhan Alıcı, Prof. Dr. Rezzan Deniz Acar, Doç. Dr. M. Vefik Yazıcıoğlu, Doç. Dr. Regayip Zehir, Doç. Dr. Elnur Alizade'ye,

Aynı ekipte çalıştığım ve eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen, Doç. Dr. Lütfi Öcal ve Doç. Dr. Sinan Cerşit' e

Asistanlığım süresince klinikte birlikte çalıştığım ve eğitimimde büyük rolü olan, Prof. Dr. Ali Karagöz, Doç. Dr. Alev Kılıçgedik, Doç. Dr. Şeyhmus Külahçıoğlu, Doç. Dr. Zübeyde Bayram, Doç. Dr. Münevver Sarı, Doç. Dr. Anıl Avcı, Doç. Dr. Çetin Geçmen, Doç. Dr. E. Özgün Çakmak, Doç. Dr. S. Çağan Efe, Doç. Dr. Ayhan Küp Doç. Dr. Abdulkadir Uslu, Doç. Dr. Fatih Yılmaz, , Doç. Dr. Zeki Şimşek, Doç. Dr. Mehmet Çelik, Uzm. Dr. Mehmet Aytürk, Uzm. Dr. Servet İzci, Uzm. Dr. Serdar Fidan'a ve ismini yazamadığım kliniğimizdeki diğer tüm uzman doktorlarımıza,

Hem asistanlık hem de uzmanlığı zamanında bana bilgi ve becerisini aktaran Uzm. Dr. İsmail Balaban'a,

Asistanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım arkadaşlıklarıyla daha da ötesinde bir aile olduğumuzu bana hissettiren Dr. Kadir Bıyıklı, Dr. Neşri Danışman Dr. Çağrı Kafkas, Uzm. Dr. Berhan Keskin, Uzm. Dr. İsmail Balaban, Uzm. Dr. M. Ferhat Keten başta olmak üzere tüm arkadaşlarıma,

Asistanlık hayatımın sonunda hayatıma giren, hayatı benimle paylaşan ve desteğini esirgemeyen ELÇİN DİNÇEL'e

Son olarak hayatımdaki en değerlilerim asistanlık sürecinde kaybettiğim canım babam ÜNSAL ÇENELİ başta olmak üzere canım annem NEZAHAT ÇENELİ ve kız kardeşlerim NİLÜFER VE YASEMİN ÇENELİ' ye

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Doğancan Çeneli

İstanbul -2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR iii
TABLOLAR v
ŞEKİLLER vi
ÖZET vii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
    2.1. EPİDEMİYOLOJİ 3
    2.2. PATOFİZYOLOJİ 4
    2.3. RİSK FAKTÖRLERİ 6
    2.4. FİZİKSEL BULGULAR 7
    2.5. TANI TESTLERİ 11
    2.6. TEDAVİ 14
3. MATERYAL VE METOD 23
    3.1. İSTATİSTİK 24
4. BULGULAR 25
5. TARTIŞMA 33
6. SONUÇLAR 36
7. KAYNAKLAR 37

KISALTMALAR

2D : İki boyutlu
ABI : Ayak bileği-kol indeksi
ABY : Akut böbrek yetersizliği
AEİ : Akut ekstremite iskemisi
AF : Atriyal fibrilasyon
ALT : Alanin aminotransferaz
APBI : Ayak parmağı-brakiyal indeks
AST : Aspartat aminotransferaz
BTA : Bilgisayarlı Tomografik Anjiografi
CABG : Koroner arter by-pass greftleme
CAR : CRP-albümin oranı
CRP : C-reaktif protein
ÇDH : Çoklu damar hastalığı
DAPT : İkili anti platelet tedavi
DM : Diyabetes mellitus
DSA : Dijital subtraksiyon anjiografi
DUS : Dupleks Ultrasonografi
FMD : Fibromusküler displazi
H+ : Hidrojen iyonu
HT : Hipertansiyon
IL-6 : İnterlökin-6
K+ : Potasyum iyonu
KAH : Koroner arter hastalığı
KBH : Kronik böbrek hastalığı
KBY : Kronik böbrek yetmezliği
KKİ : Kronik kritik ekstremite iskemisi
KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein
LSR : Lumbosakral radikülopati
LVEF : Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

MAKO **:** Majör advers kardiyovasküler olay
MCP-1 **:** Monosit kemoatraktan proteini-1
MDBT **:** Multidedektör bilgisayarlı tomografik anjiografi
MI **:** Miyokard infarktüsü
MPV **:** Ortalama trombosit volümü
MRA **:** Manyetik rezonans anjiyografi
NHK **:** Nabız-hacim kaydı
NO **:** Nitrik oksit
NPS **:** Naples prognostik skoru.
NSTEMİ **:** ST elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü
O2 **:** Oksijen
PAH **:** Periferik arter hastalığı
PCSK9 **:** Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9
PDE-3 **:** Fosfodiesteraz-3
PFA **:** Profunda femoris arter
RDUS **:** Renkli doppler ultrasonografi
SFA **:** Süperfisiyal femoral arter
SGLT-2 **:** Sodyum glukoz yardımcı taşıyıcı-2
SKB **:** Sistolik kan basıncı
STEMİ **:** ST elevasyonlu miyokard infarküsü
SVH **:** Serebrovasküler hastalık
TAO **:** Tromboanjitis obliterans
TASC **:** Trans-Atlantic Inter-Society Consensus
UAR **:** Ürik asit-albümin oranı

TABLOLAR

Tablo 1: Eforla ortaya çıkan bacak ağrısının ayırıcı tanısı..... 9
Tablo 2: Fontaine sınıflaması..... 10
Tablo 3: Kronik bacak iskemisinde Rutherford Sınıflaması..... 10
Tablo 4: 2017 ESC PAH kılavuzuna göre, Aorto-iliyak lezyonlara yaklaşım 21
Tablo 5: Trans-Atlantic Inter-Society Consensus'a (TASC) göre aortoiliyak arter tıkanıklığının sınıflaması..... 22
Tablo 6: Klinik ve demografik karakteristiklerin UAR kategorilerine göre karşılaştırılması 26
Tablo 7: Prosedüral karakteristiklerin UAR kategorilerine göre karşılaştırılması. 27
Tablo 8: İşlem öncesi ve sonrası kan parametrelerindeki değişiklikler 29
Tablo 9: Lezyon uzunluğunu öngörmede tek değişkenli regresyon analizi..... 30
Tablo 10: Lezyon uzunluğunu ön görmede çok değişkenli regresyon analizi..... 31
Tablo 11: Regresyon modelinde düzeltilmiş UAR değerleriyle lezyon uzunluğun tahmin edilmesi 31

ŞEKİLLER

Şekil 1: Perifer Arter Hastalığında (PAH'ta) fonksiyonel kısıtlılığın mekanizması 5
Şekil 2: Aterosklerotik tıkanıklığın akış hemodinamisi, oksijen kaynağı ve oksidatif stres üzerindeki etkileri. 6
Şekil 3: Perifer arter hastalığı risk faktörleri 7
Şekil 4: Ayak bileği- kol indeksi(ABI) tanısal algoritma 12
Şekil 5: 2017 ESC PAH kılavuzuna göre, antikoagülasyon gerektirmeyen alt ekstremite perifer arter hastalığı olanlarda antitrombositer tedavi yönetimi 16
Şekil 6: 2017 ESC PAH kılavuzuna göre, Oral antikoagülasyon gerektiren PAH'lı hastalarda antitrombotik tedavi 17
Şekil 7: Çalışmaya alınma ve çalışmadan dışlanma kriterleri 24
Şekil 8: UAR düşük ve UAR yüksek olan gruplarda stent sayısının bar plot ile gösterilmesi 31
Şekil 9: Alluvial plot ile stent sayılarının UAR düşük ve UAR yüksek gruplara göre dağılımının gösterilmesi 32
Şekil 10: Rölatif etki şeması (relative effect plot) ile regresyon modeline göre lezyon uzunluğu ile UAR arasındaki ilişkinin gösterilmesi 32

ÖZET

Amaç: Ateroskleroz yaygınlığı, inflamasyon ile yakından ilişkili olup bunların periferik arter hastalığında (PAH'da) ve koroner arter hastalığında (KAH'da) uzun dönem klinik sonuçlar ve patensi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Artmış inflamatuar yanıt ile birlikte serum C reaktif pretein (CRP)'de artış, endotelyal disfonksiyon ve vasküler hastalığın diğer bir mediyatörü olan serum ürik asit seviyelerinde artış ile ilişkilidir. Perifer arter hastalarında daha önce ürik asit artışı, CRP artışı ve albümin azalışı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda ürik asit artışı, CRP artışı ve albümin azalması anlamlı bulunmuştur. Biz bu çalışmada aortoiliak arter oklüzyonu olan ve perkutan anjiyoplasti yapılan hastalarda işlem öncesi serum ürik asit/albumin oranı ile lezyon uzunluğu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2015 ile 2017 yılları arasında hafif kladikasyo, orta derece kladikasyo yaşamı kısıtlayan kladikasyo, iskemik istirahat ayak ağrısı, iyileşmeyen ülser, minor-majör doku kaybı ,diffüz ayak iskemisi olan (Rutherford sınıf I-VI) nedeniyle periferik anjiyografi yapılan ve aortoiliyak arter oklüzyonu saptanan 295 hasta geriye dönük olarak incelenmiştir. Dahil edilme ve edilmeme kriterlerine göre 247 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların demografik verileri, laboratuar bulguları ve anjiyografik verileri hastane kayıt sistemi (Fonet), hasta dosya taraması ve anjiyografik kayıtlı görüntülerden elde edilmiştir. Aortoiliyak lezyonu olup stent takılan hastalarda ürik asit/ albumin düzeyi, lezyon uzunluğu hesaplanmıştır.

Bulgular: Lezyon uzunluğunu öngörmede tek değişkenli regresyon analizine bakıldığında, lezyon uzunluğunu öngörmede hemoglobin azalışı (p=0.03), olarak TASC D . C VE B TASC A'ya göre (p sırasıyla; <0.001, <0.001 ve 0.001), lezyon lokalizasyonu bakıldığında Dış iliyak arter tutulumu, tüm iliyak düzey tutulumu, aortoiliyak tutulum ana iliyak arter tutulumuna göre (p sırasıyla; <0.001, <0.001 ve <0.001) ve son olarak semptomlara bakıldığında Rutherford 4-6 arası düzey Rutherford 1-3 arası tutuluma göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p; <0.001). Lezyon uzunluğunu öngörmede yapılan çok değişkenli regresyon analizinde

tüm değişkenler modele alınıp yaş ve hemoglobin düzeyi ile düzeltme yapılmıştır. Bu düzeltmelerin ardından UAR, lezyon uzunluğunu öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p< 0.001$). Regresyon modelinde düzeltilmiş UAR değerlerine göre lezyon uzunluğunun tahmin edilmesi hesaplanmıştır. Bu hesaplamalara göre ortalama UAR değeri 1.26 iken lezyon uzunluğu 46.7 cm, UAR değeri 1.72 iken 54.8 cm, UAR değeri 2.19 iken 62.9 cm olarak öngörülmüştür.

Sonuç: Çalışmamızda girişim yapılan aortoiliyak lezyonu olan hastalarda toplam lezyon uzunluğunu öngörmede ürik asit/ albümin oranının diğer inflamatuar belirteçlere göre daha iyi prediktif değerler göstediğini çalışmamız ile gösterdik. UAR'nin aterosklerotik aortoiliyak hastalıklarda lezyon ciddiyeti ve uzunluğunu değerlendirmede düşünülebilir. Ayrıca, UAR'nin klinik advers sonlanımlarla ilişkisini ve prognostik önemini daha iyi belirlemek için daha büyük hasta serilerine ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Perifer arter hastalığı, aortoiliyak lezyon, lezyon uzunluğu, UAR, ateroskleroz.

ABSTRACT

Aim: The prevalence of atherosclerosis is closely related to inflammation, which is known to be associated with long-term clinical outcomes and patency in peripheral arterial disease (PAD) and coronary artery disease (CAD). Elevated serum C-reactive protein (CRP) with increased inflammatory response is associated with endothelial dysfunction and elevated serum uric acid levels, another mediator of vascular disease. There have been previous studies of increased uric acid, increased CRP and decreased albumin levels in patients with peripheral arterial disease. In these studies, the increase in uric acid, the increase in CRP and the decrease in albumin were found to be significant. In this study, we aimed to evaluate the relationship between preprocedural serum uric acid/albumin ratio and lesion length in patients with aortoiliac artery occlusion undergoing percutaneous angioplasty.

Materials&Methods: Between 2015 and 2017, 295 patients with aortoiliac artery occlusion and varying degrees of claudication, ischemic resting foot pain, non-healing ulcer, or minor-major tissue loss, as classified according to Rutherford (class I-VI), who underwent peripheral angiography were analyzed retrospectively. Based on the inclusion and exclusion criteria, a total of 247 patients were included in this study. Demographic information, laboratory results, and angiographic data were obtained from the hospital registration system (Fonet), patient files, and angiographic images. The uric acid/albumin level and lesion length were calculated in patients who underwent stenting due to aortoiliac lesions.

Results: In the univariate regression analysis, decreased hemoglobin levels ($p=0.03$) predicted lesion length as compared to TASC D. Compared to TASC A, C and B had significantly lower values ($p <0.001$, <0.001 and 0.001, respectively). In addition, when lesion localization was considered, external iliac artery involvement, iliac level involvement, and aortoiliac involvement had significantly lower values than main iliac artery involvement ($p <0.001$, <0.001 and <0.001, respectively). Finally, when symptoms were analyzed, Rutherford 4-6 was found to be significantly more frequent than Rutherford 1-3 ($p <0.001$). During the multivariate regression analysis

to predict lesion length, all variables were included in the model and corrected for age and haemoglobin levels. After these adjustments, UAR was found to significantly predict lesion length ($p< 0.001$). The regression model calculated the prediction of lesion length based on adjusted UAR values. Based on these calculations, lesion length was predicted to be 46.7 cm with a mean UAR value of 1.26, 54.8 cm with a UAR value of 1.72, and 62.9 cm with a UAR value of 2.19.

Conclusion: Our study showed that the uric acid/albumin ratio had better predictive value than other inflammatory markers in predicting the total length of lesions in patients with intervened aortoiliac lesions. The Uric Acid to Albumin Ratio (UAR) could be taken into consideration for assessing the severity and length of atherosclerotic aortoiliac diseases. Moreover, a larger series of patients is required for better determination of the UAR association with adverse clinical outcomes and its prognostic significance.

Key words: Peripheral arterial disease, aortoiliac lesion, lesion length, UAR, atherosclerosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periferik arter hastalığı (PAH), genellikle alt veya üst ekstremiteye kan sağlayan arterlerin akut veya kronik tıkanıklığıdır. Bu tıkanıklık şiddetli olduğunda lezyon distalinde iskemi ve ilerleyen zamanlarda doku kaybına neden olabilir (1,2).Alt ekstemite PAH'a bakıldığında aortoiliak, femoropopliteal ve infrapopliteal bölgeyi içerir(1). Dünya çapında yaklaşık 202 milyon insan alt ekstremite PAH'tan etkilenmektedir ve bunların yaklaşık 40 milyonu Avrupa'da yaşamaktadır (3). PAH genellikle 50 yaşından sonra ortaya çıkar ve 65 yaşından sonra katlanarak artar. PAH'lı hastalarda temel morbidite nedenleri, ekstremite semptomları ve aralıklı kladikasyo, kronik kritik ekstremite iskemisi (KKİ), akut ekstremite iskemisi (AEİ) ve doku kaybı gibi iskemik ekstremite komplikasyonlarıyla ilgilidir (4-6). Ekstremite morbiditesine ek olarak, aterosklerotik PAH'lı hastalar, koroner arter hastalığı (KAH) veya inme geçirmiş hastalarla benzer şekilde majör advers kardiyovasküler olay (MAKO) riski taşırlar ve bu risk, birden fazla bölgede semptomatik hastalığı olan hastalarda, çoklu damar hastalığı (ÇDH) olanlarda artar(7,8).

Yaşamı kısıtlayan ciddi kladikasyo ve iyileşmeyen ülser varlığında uzuv kaybını önlemek için girişimsel tedavi önerilmektedir (1,2). Endovasküler girişim veya cerrahi girişim tedavi seçenekleridir. Endovasküler tedavinin kısa dönem sonuçları cerrahi ile benzer olup son dönemlerde kabul edilen ve tercih edilen ilk tedavi stratejisi olmaktadır ancak uzun dönem klinik sonuçlar ve açık kalma süresi ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır (9).Aortoiliyak anjioplastinin uzun dönem açıklığını distal run-off, yaş, diyabet, hipertansiyon (HT), sigara içiciliği, KAH ve kronik böbrek yetersizliği (KBY) varlığı gibi faktörlerin etkilediği araştırmalarda gösterilmiştir(10).

Ateroskleroz yaygınlığı, inflamasyon ile yakından ilişkili olup bunların PAH'da ve KAH'da uzun dönem klinik sonuçlar ve patensi ile ilişkili olduğu bilinmektedir(11-16). Artmış inflamatuar yanıt ile birlikte serum C reaktif pretein (CRP)'de artış, endotelyal disfonksiyon ve vasküler hastalığın diğer bir mediyatörü olan serum ürik asit seviyelerinde artış ile ilişkilidir (17). Ayrıca hastanın nütrisyon durumu ile ilişkili olan serum albümin düzeyinin de artmış inflamasyona yanıt olarak sentezlenmesi azalıp, yıkımının arttığı bilinmektedir. Perifer arter hastalarında daha

önce ürik asit artışı, CRP artışı ve albümin azalışı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda ürik asit artışı, CRP artışı ve albümin azalması anlamlı bulunmuştur(17-23).

Serum ürik asit/albümin oranı, koroner arterlerde ateroskleroz yaygınlığı, ST elevasyonu olmayan miyokard infarktüsünde (NSTEMİ) prognoz belirleyicisi, koroner stent takılan hastalarda uzun dönem mortalitede, ST elevasyonlu miyokard infarküsü (STEMİ) olan hastalarda akut böbrek yetersizliği (ABY) öngördürücüsü olarak, STEMİ hastalarında yeni gelişen atriyal fibrilasyon (AF) öngördürücüsü, ABY olan hastalarda kısa dönem mortalite öngördürücü olarak kullanılmış ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (24-32). Biz bu çalışmada aortoiliak arter oklüzyonu olan ve perkutan anjiyoplasti yapılan hastalarda işlem öncesi serum ürik asit/albumin düzeyi ile lezyon uzunluğu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

PAH, genellikle alt veya üst ekstremiteye kan sağlayan arterlerin akut veya kronik tıkanıklığıdır. Bu tıkanıklık şiddetli olduğunda lezyon distalinde iskemi ve ilerleyen zamanlarda doku kaybına neden olabilir (1,2). Genellikle aterosklerozdan kaynaklanan PAH, tromboz, emboli, vaskülit, fibromusküler displazi (FMD) veya tuzaklanma nedeniyle de ortaya çıkabilir (1). Periferik arter hastalığı, renal arter, karotis arter, mezenterik arter, subclaviyan arteri etkileyen aterosklerotik durumları, vaskülitleri, vazospazmları, venöz trombozu, venöz yetmezliği ve lenfatik bozuklukları içeren bir geniş bir grubu kapsar. Alt ekstremite PAH'a bakıldığında aortoiliyak, femoropopliteal ve infrapopliteal bölgeyi içerir (1).

PAH'lı hastalarda temel morbidite nedenleri, ekstremite semptomları ve KKİ, AEİ ve doku kaybı gibi iskemik ekstremite komplikasyonlarıyla ilgilidir (4-6). PAH'lı hastaların çoğu tipik kladikasyo bildirmese de fonksiyonel olarak kısıtlılıktan şikayetçi olurlar (1). Bu kısıtlılık, yaşam kalitesi ve bağımsızlığı etkileyip, yüksek oranda kısıtlılık artmış mortalite ile ilişkilidir (33,34). Ekstremite morbiditesine ek olarak, aterosklerotik PAH'lı hastalar, koroner arter hastalığı veya inme geçirmiş hastalarla benzer şekilde MAKO riski taşırlar ve bu risk, birden fazla bölgede semptomatik hastalığı olan hastalarda, ÇDH olanlarda artar (7,8).

KAH ve inme ile karşılaştırıldığında daha düşük bir tanı konulma oranına sahip olması, atipik kladikasyo semptomlarının yeterince tanınmaması nedeniyle PAH tanı oranı düşüktür. PAH tanısı almış hastalar KAH tanısı almış hastalarla karşılaştırıldığında önleyici tedaviden yararlanma oranları KAH hastalarına göre düşüktür (35). Bu durum, KKİ oranlarının ve KKİ ile ilgili hastaneye yatışların yüksekliği ile ilgili olabilir. (36).

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Dünya çapında yaklaşık 202 milyon insan alt ekstremite PAH'tan etkilenmektedir ve bunların yaklaşık 40 milyonu Avrupa'da yaşamaktadır (3). Çoğu epidemiyolojik çalışmada, PAH'ı teşhis etmek için invazif olmayan bir ölçüm olan ayak bileği-kol indeksi (ABI) kullanılmıştır. ABI, ayak bileği sistolik kan basıncının (SKB) brakiyal sistolik kan basıncına oranıdır (2). Yapılan birkaç çalışmada, anormal

ABI değerleri 40 yaş ve üzerindeki kişilerde yaklaşık %6'dan 65 yaş ve üzerindeki kişilerde %15 ila %20'ye kadar değişir (33,37). Yapılan bir çalışmada, PAH'ın yıllık insidansının ve prevalansının sırasıyla %2,69 ve %12,02 olduğu gösterilmiştir. Çoğu çalışmada, erkeklerde kadınlardan daha fazladır. Aralıklı kladikasyo, 40 yaşından büyük kişilerde %1,0 ila %4,5 arasında değişmektedir (33). Kladikasyo yaşla birlikte artar ve çoğu çalışmada erkeklerde kadınlardan daha fazladır (38).

2.2. PATOFİZYOLOJİ

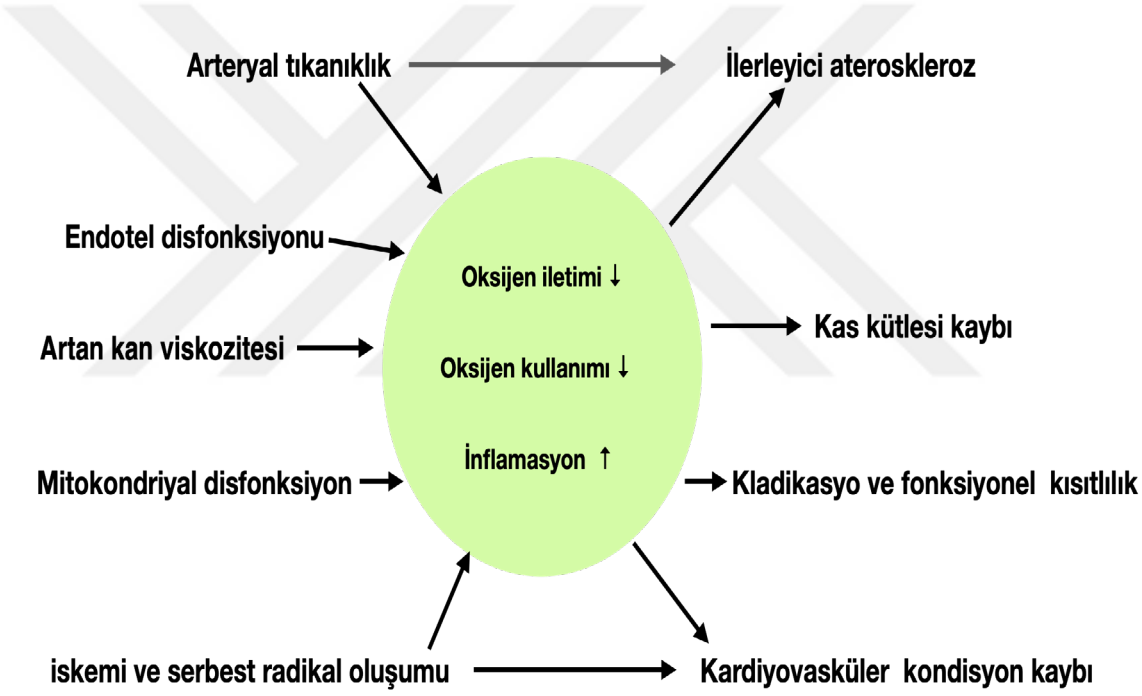
Aralıklı kladikasyo, stabil anjina hastalarında olduğu gibi oksijen (O2) arz-talep dengesizliğinden kaynaklanır. O2 taşıma kapasitesindeki bozukluk, laktat veya diğer metabolitlerin birikimiyle lokal duyusal reseptörlerin aktivasyonu yoluyla iskemik ağrıya neden olur (Şekil 1). Aralıklı kladikasyo yaşayan hastaların ekstremitelerini besleyen damarlarda tek veya çoklu tıkanıklık olabilir. Bacakta dinlenme halinde kan akışı ve O2 tüketimi normalken egzersiz sırasında arz talep dengesinin bozulmasıyla kladikasyo ortaya çıkar. KKİ'li hastalarda genellikle dinlenme halinde bile ihtiyaçlarını karşılamasını engelleyen çoklu lezyonlara sahiptir, bu durum da dinlenme ağrısı ve doku kaybına yol açar. Özellikle diyabet veya KBY olan hastalarda medial arter kalsifikasyonu ve diz altı hastalığını baskın olması yanında tüm segmentlerde tıkanmayla karşımıza çıkabilir (39). Bunun yanı sıra, trombozun sadece AEİ'nin patofizyolojisinde değil, aynı zamanda KKİ'nin gelişiminde de önemli bir rol oynadığına dair bilgiler bulunmaktadır (40,41).

2.2.1. Kan Akımını Düzenleyen Faktörler

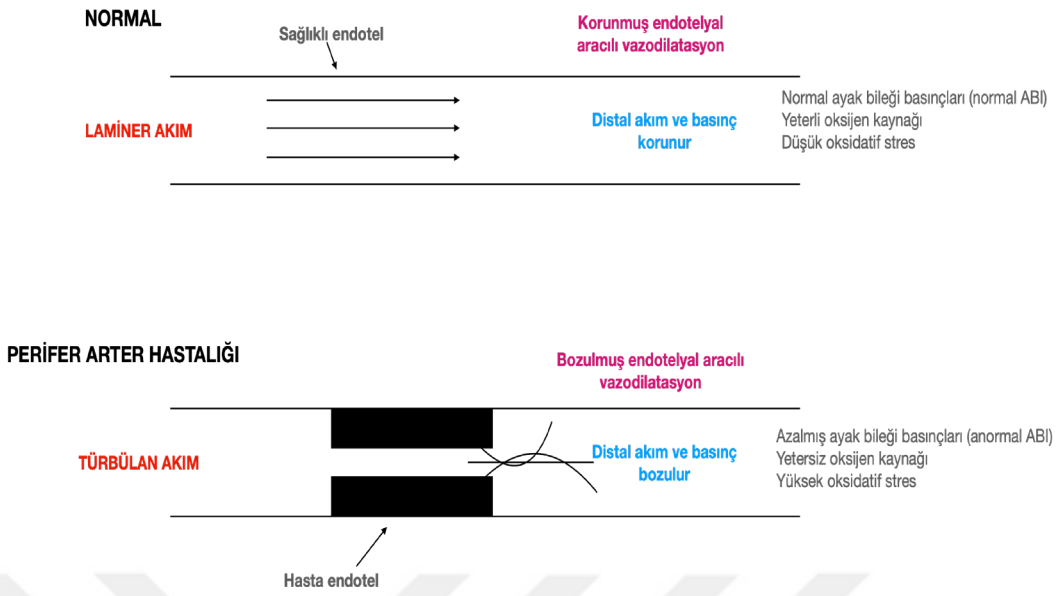
Bir arterdeki kan akımı, perfüzyon basıncı ile doğrudan ilişkilidir ve vasküler dirençle ters orantılıdır. Daralmalar arterdeki kan akımını azaltır (Şekil-2). Daralmanın şiddeti arttıkça akım düşer. Genellikle, lümen çapını %50'den fazla azaltan bir daralma dinlenme sırasında basınç gradiyentine neden olur. Dinlenme sırasında basınç gradiyentine neden olmayan bir daralma, egzersiz sırasında kalp debisindeki artış ve vasküler direncin azalması nedeniyle bir basınç gradiyentine neden olabilir. Egzersiz yapan kasın metabolik talebi artar, metabolitler (adenozin, nitrik oksit [NO], potasyum [K+] ve hidrojen iyonu [H+]) birikmeye başlar ve periferik direnç damarları genişler (Şekil-2). Bu nedenle perfüzyon basıncı daha da düşer çünkü daralma akımı sınırlar.

Egzersiz sırasında kas içi basınç artar ve tıkanıklık noktasından distal arter basıncını aşabilir ve kan akışını durdurabilir kollateraller damarlar dinlenme halinde beslenmeyi sağlayabilirken egzersiz sırasında yeterli olmaz.

Vazomotor reaktivite kan akımını etkileyebilir. Periferik aterosklerozu olan hastaların vazodilatör kapasite bozulmuştur. Normalde, damarlar farmakolojik ve biyokimyasal uyaranlara (asetilkolin, serotonin, trombin ve bradikinin), yanıt olarak genişler. Bu vazodilatör yanıt, özellikle NO'nun endotel hücrelerinden salınmasıyla olur. PAH'lı hastaların aterosklerotik damarlarından, farmakolojik ve biyokimyasal uyaranlara yanıt olarak endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulma mevcuttur. Bu hastaya kladikasyo olarak yansır.



Şekil 1: Perifer Arter Hastalığında (PAH'ta) fonksiyonel kısıtlılığın mekanizması.



Şekil 2: Aterosklerotik tıkanıklığın akış hemodinamisi, oksijen kaynağı ve oksidatif stres üzerindeki etkileri.

2.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Sigara içme, tip 2 diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon ve hiperkolesterolemi, PAH gelişme riskinin büyük bir kısmını oluşturur (42,43). Diğer risk faktörleri arasında C-reaktif protein (CRP) ile ölçülen inflamasyon, kronik böbrek hastalığı (KBH), beslenme ve hareketsiz yaşam tarzı yer alır (Şekil-3). Mevcut sigara içenlerde PAH yaygınlığında hiç sigara içmeyenlere kıyasla artış olduğu gösterilmiş ve sigarayı bırakmanın daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğunu ortaya konmuştur. Yapılan bir çalışmada sigara içenlerde içmeyenlere göre PAH riskinde artış izlenmiş olup, sigara bırakıldıktan sonra bu risk gerilemiştir (43).

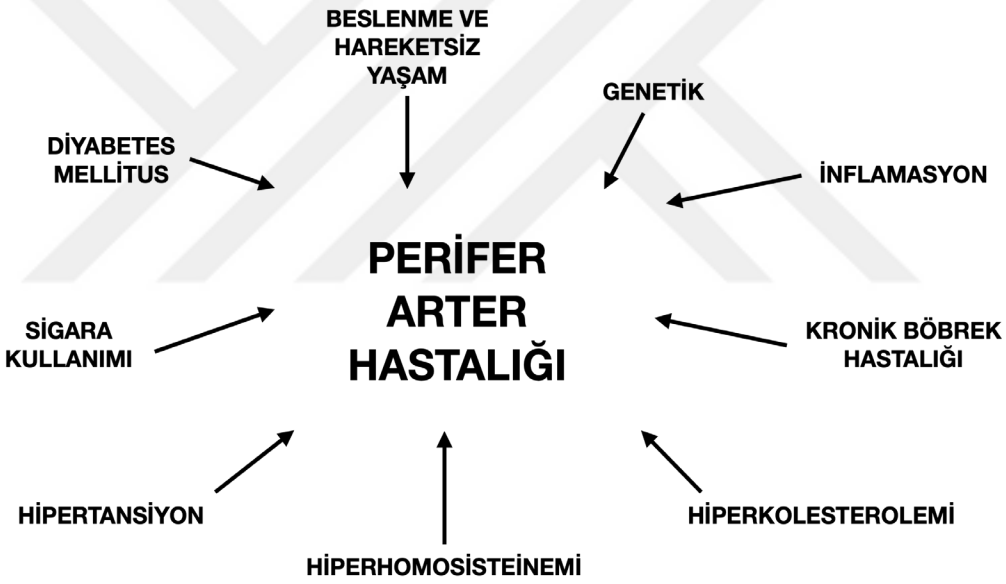
Diyabet ve metabolik sendrom da PAH gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (8,44). Beslenme de PAH gelişimi ile ilişkilidir (45). DM hastalarında yaygın ve ciddi PAH, distal hastalık ve arteriyel kalsifikasyon daha fazladır. Diz üstü arterlerin tutulumu, diyabetik olmayan bireylerdeki gibi iken, diz altı hastalık daha sık görülür. PAH'lı hastalarda, diyabetik hastalarda olan mikrovasküler hastalığın KKİ'e veya amputasyona daha yatkın olduğu görülmüştür (46,47). DM'a sahip PAH'lı hastalar artmış MAKO riskine sahiptir (48).

Lipid metabolizmasındaki anormallikler, PAH ile ilişkilidir. Total veya düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerinde yükselme, çoğu çalışmada PAH

ve kladikasyo riskini artırır (49,50). Hipertigliseridemi de PAH riskini arttırır (33,51). Çalışmalarda lipoprotein(a), PAH'ın ortaya çıkması, kompleks olması ve komplikasyonlarıyla ilişkili bulunmuştur (52-54).

PAH'da diğer dokulardaki ateroskleroz gibi inflamasyon içerir (55,56). Fibrinojen de PAH'da inflamasyonun olmasıyla ilişklidir (14-16,57). Lökosit adezyon moleküllerinin seviyeleri ve lökosit-trombosit agregatları, PAH'ın yaygınlığı ile ilişkilidir (15,16,57,58). İnflamasyon ile ilişkilili olan monositler, CRP yüksekliği ve fosfolipaz A seviyesi de PAH ile ilişkilidir (16-18,59).

Genetik faktörler hem PAH'ın ortaya çıkması hem de olumsuz sonuçlarında etkilidir. Lipid metabolizması ve homosistein ile ilişkili monogenik hastalıklar, PAH ile ilişkilidir. PAH ile ilişkili gen lokasyonları saptanmıştır (60).



Şekil 3: Perifer arter hastalığı risk faktörleri.

2.4. FİZİKSEL BULGULAR

2.4.1. Semptomlar

PAH'ın belirtileri, egzersizle veya dinlenme halinde kalça, bacak ve ayak ağrısını içerir. Aralıklı kladikasyo (kladikasyo intermittant), egzersizle özellikle yürüyüşle birlikte ortaya çıkan ağrı, yorgunluk veya rahatsızlıktır ve bu şikayetler

dinlenmek ile geçer. Semptomun konumu genellikle en proksimal daralmanın olduğu bölgeyle ilişkilidir. Kalça veya uyluk kladikasyosu genellikle aortoiliak bölgede tıkanıklığı olan hastalarda görülür. Baldır kladikasyosu femoropopliteal bölgede tıkanıklığını düşündürür. Ayak bileği veya ayak kladikasyosu, diz altı bölgede tıkanıklığı olan hastalarda görülür. Semptomlar efor sona erdikten sonra birkaç dakika içinde geçmelidir. Dinlenme sırasında ortaya çıkan bacak ağrısı, kladikasyo ile karıştırılmamalıdır. Kladikasyosu olan hastalar değerlendirilirken kladikasyonun başladığı yürüme mesafesi, hız ve eğimi not etmelidir. Daha sonra değerlendirirken iyileşme veya kötüleşme buna göre değerlendirilmelidir. PAH, ağrı tarafından neden olan kısıtlılık dışında fonksiyonel kısıtlılığa da neden olabilir. Yapılan çalışmalarda PAH'ı olan hastalarda PAH olmayan hastalara göre fonksiyonel kısıtlılık mevcuttur (61,62).

Ateroskleroza bağlı olmayan kladikasyoya benzer şikayetler ortaya çıkaran vasküler ve vasküler olmayan nedenler göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo-1). Şikayetlerin şekline, nasıl gerçekleştiğine, şikayetlerin nasıl gerilediğine ve fizik muayeneye göre ayırıcı tanı dikkatli yapılmalıdır.

KKİ olan hastalarda semptomlar dinlenme sırasında ortaya çıkmaya başlar ve buna doku kaybı eşlik edebilir. KKİ'li hastalar etkilenen ekstremitenin ayağında, parmaklarında ağrı veya parestezi şikayetiyle başvururlar. Bu rahatsızlık, bacakların yukarı kaldırılmasıyla kötüleşirken, bacakların aşağı sarkıtılmasıyla düzelir. Ağrı, ülserasyon veya nekroz bölgelerinde özellikle şiddetli olabilir. KKİ ve nöropatisi olan hastalar durum ne kadar kritik olursa olsun ağrı hissetmeyebilirler. Yapılan bir çalışmada, daha önce ampütasyon yapılan, KKİ olan, istirahat ağrısı ve iskemik ülserasyon izlenen hastalarda majör ampütasyon oranları yüksek izlenmiştir (63).

KKİ ve dijital iskemi yapabilecek ateroskleroz dışındaki diğer hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır ve ayırı tanı yapılmalıdır. Ülserler değerlendirilirken venöz yetersizliği ve diyabete bağlı duyusal nöropati olan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Ülserin şekline, bulunduğu bölgeye, ağrıya göre ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Yapılan bir çalışmada PAH olan hastalarda eşlik eden diyabet, ülser ve doku kaybı riskini arttırmıştır (64) .

Tablo 1: Eforla ortaya çıkan bacak ağrısının ayırıcı tanısı.

VASKÜLER NEDENLER	NON-VASKÜLER NEDENLER
Ateroskleroz	Lumbosakral radikülopati(LSR)
Tromboz	Dejeneratif artrit
Emboli	Spinal stenoz
Vaskülitler	Disk hernisi
Tromboanjitis obliterans (TAO)	Artrit
Takayasu arteriti	Miyozit
Dev hücreli arterit	Glikojen depo hastalığı tip V (McArdle sendromu)
Aort koartasyonu	Venöz yetersizlik
Fibromuskuler displazi (FMD)	
Dış iliak arterin endofibrozu	
Ekstravasküler kompresyon	
Arteriyal tuzaklanma	
Adventisyal kist	

2.4.2. Fizik Muayene

Fizik muayene, periferik nabızların palpasyonunu, ekstremitelerin incelenmesini ve arterlerin üfürümünün oskültasyonunu içermelidir. Palpe edilen nabızlardaki anormallikler ve üfürümler PAH şüphesini artırır (1,2). Sağlıklı bireylerde nabızlar kolaylıkla hissedilir. Azalmış veya yok olan bir nabız olduğunda stenozdan şüphelenilmelidir. Hissedilemeyen nabız muayene edilen yerin proksimalinde bir stenoz düşündürür. Üfürümler genellikle stenoz bölgelerinde steteskop kullanılarak duyulan gürültülü seslerdir. Stenoz bölgesinde kan akışının hızlanmasıyla oluşur ve stenoz bölgesinde duyulur. İskemi olan uzamış vakalarda cillte soğukluk, kuruluk, kırılgan tırnaklar, kıllarda dökülme ve kas atrofisi izlenebilir. İlerlemiş hastalık durumunda ayağın kalp seviyesinden yukarı kaldırılmasıyla ağrı ve

solukluk izlenebilir. KKİ olan hastalarda ülser ve gangren de izlenebilir. Ülserler küçük olabileceğinden dikkatli inspeksiyon yapılmalıdır.

2.4.3. Sınıflama

PAH'lı hastaların sınıflandırılması, semptomların şiddeti ve fiziksel muayenede saptanan anormalliklere bağlıdır. PAH'ın klinik belirtilerinin sınıflandırılması, riski karakterize etmeye yardımcı olur. Fontaine, PAH'lı hastaları asemptomatikten nekroz ve gangrene kadar ilerleyen yaygın olarak kullanılan bir sınıflama ortaya çıkarmıştır (Tablo-2). Rutherford ise asemptomatik hastaları, üç kategoride kladikasyosu olan hastaları ve istirahat ağrısından majör ve minör doku kaybına kadar üç kategoride PAH'lı hastaları sınıflamıştır (Tablo-3).

Tablo 2: Fontaine sınıflaması

EVRE	SEMPTOM
I	Asemptomatik
II	Aralıklı kladikasyo
IIA	Ağrısız, >200 m yürüyünce kladikasyo
IIB	Ağrısız, <200 m yürüyünce kladikasyo
III	Dinlenme ve gece ağrısı
IV	Nekroz, kangren

Tablo 3: Kronik bacak iskemisinde Rutherford Sınıflaması

EVRE	KATEGORİ	KLİNİK
	0	Asemptomatik
I	1	Hafif kladikasyo
	2	Orta kladikasyo
	3	Ciddi kladikasyo
II	4	İskemik istirahat ağrısı
	5	Minör doku kaybı: iyileşmeyen ülser, diffüz pedal ülserli fokal gangren
III	6	Transmetatarsal seviyenin üzerine uzanan büyük doku kaybı, fonksiyonel ayak artık kurtarılamaz

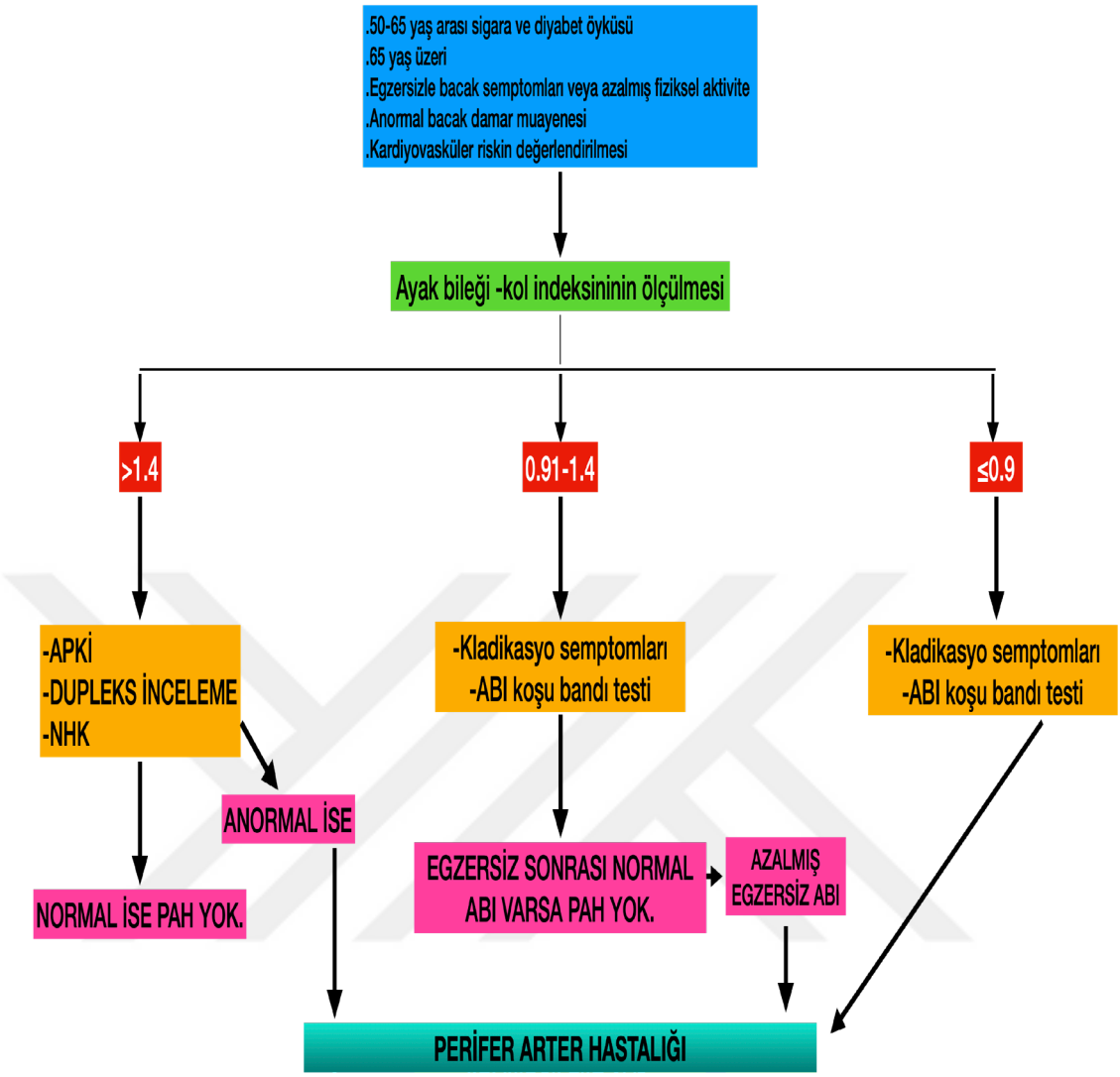
2.5. TANI TESTLERİ

2.5.1. Ayak Bileği – Kol indeksi(ABI)

ABI alt ekstremite PAH tanısında kolayca yatak başında uygulanabilen non-invaziv tanı testidir (2). ABI, ayak bileği sistolik kan basıncının brakiyal arter sistolik kan basıncına oranıdır. Normal ABI aralığı 1.00 ila 1.40'tır. 0.91 ila 0.99 arasındaki bir ABI değeri sınırdadır ve 0.90 veya daha düşük bir ABI anormaldir (1,2). Bacak kladikasyosu olan hastalar genellikle 0.5 ila 0.8 arasında bir ABI'ye sahiptir ve KKİ'li hastalar genellikle 0.5'ten düşük bir ABI'ye sahiptir. ABI lezyon lokalizasyonunu belirlemeyip sıklıkla PAH'ın şiddetini ölçmek için kullanılır (65,66). 1.40'tan yüksek bir ABI, sıkıştırılamayan bir arteri gösterir ve test, PAH'ı onaylamak veya dışlamak için bilgi vermez. Bu durumda, bir ayak parmağı-brakiyal indeks (APBI) bilgi verici olabilir ve 0.70 veya daha yüksek bir oran normal perfüzyon basıncını yansıtır (67,68).

2.5.2. Koşu bandı egzersiz testi

Koşu bandı egzersiz testi, periferik arter darlıklarının klinik önemini değerlendirmek ve hastanın yürüme kapasitesi hakkında bilgi sahibi olabilmek için kullanılabilir. Bu test, arteriyel stenozun egzersizle ilişkili kladikasyoya neden olup olmadığını belirleyebilir. Normal insanlarda, egzersiz sırasında ABI değeri 1.0 veya daha yüksek olmalıdır. Bununla birlikte, periferik arter darlıkları var ise ABI azalır. Egzersiz sonrası ABI'de %20 veya daha fazla bir azalma ve ayak bileği sistolik kan basıncında 30 mm Hg'dan daha fazla bir düşüş PAH için tanısal kabul edilir (2,66). Bu provakatif test, risk faktörleri olan ve kladikasyosu olan, ancak normal dinlenme ABI'sı olan hastalarda düşünülmelidir (69,70). (Şekil-4)



Şekil 4: Ayak bileği- kol indeksi(ABI) tanısal algoritma. ABI: ayak bileği – kol indeksi, NHK: nabız-hacim kaydı, APKI: ayak parmağı-kol indeksi, PAH: periferik arter hastalığı.

2.5.3. Dupleks Ultrasonografi(DUS)

Dupleks ultrason görüntüleme, periferik arterlerin anatomisini ve darlıkların önemini değerlendirmeyi sağlayan invaziv olmayan bir tetkiktir. Darlık anatomisi ve lokalizasonu iki boyutlu (2D) ultrasonografi ve renkli doppler ultrasonografi (RDUS) ile tespit edilir. Darlık bölgelerinin tanımlanması için DUS, yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir (2,71). Yapılan bir meta-analizde dijital subtraksiyon anjiografi (DSA) ile %50 üzerinde saptanan darlıkları saptamada DUS yüksek oranda sensitif ve spesifik izlenmiştir (72). DUS, periferik stentlerin veya by-pass greftlerinin restenozunu değerlendirmek, damar açıklığını korumak için yeniden girişim düşüncesini belirlemek ve endovasküler girişim sonrası düzelmeyi belirlemek amacıyla kullanılabilir (73,74).

2.5.4. Bilgisayarlı Tomografik Anjiografi(BTA)

Multidedektör bilgisayarlı tomografik anjiografi (MDBT) mükemmel çözünürlükte kalsifikasyonun, stentlerin, eksantrik lezyonların, by-pass greftlerinin değerlendirilmesine olanak tanır. Yapılan bir çalışmada BTA'nın %50'den fazla olan aortoiliak lezyonları saptamada sensitivite ve spesifitesi çok yüksektir (75). BTA, stentli, metal klipsi bulunan, kalp pili bulunan hastalara çekim yapılabilmesine olanak sağlar, ancak radyokontrast kullanımı ve iyonize radyasyon gibi dezavantajları vardır.

2.5.5. Magnetik Rezonans Anjiografi(MRA)

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA), aortayı ve periferik arterleri invaziv olmayan bir şekilde kontrastlı veya kontrastsız bir şekilde görüntülenmesini sağlar. Gadolinyum kullanarak yapılan kontrastlı MRA görüntülemesinin DSA ile karşılaştırılmasında sensitivitesi ve spesifitesi oldukça yüksek saptanmıştır (76). Kontrast nefropati riski olmaması ve iyonize radyasyon olmaması gibi avantajları olmakla beraber metal malzemelerle kullanılamaması ve kalsifikasyonu göstermemesi gibi dezavantajları mevcuttur.

2.5.6. Konvansiyonel Anjiyografi

Geleneksel anjiyografi, revaskülarizasyon öncesi arteriyel anatomiyi gösterir. Tanı şüpheli olduğunda tanının aydınlatılmasını sağlar. Aortoiliyak düzeyden verilen

kontast ile bu düzeyin distalinin görüntülenmesine olanak sağlar. Çoğu anjiyografi ünitesinde görüntü kalitesini arttırmak için dijital substraksiyon teknikleri kullanılır.

2.6. TEDAVİ

PAH tedavisinin hedeflerine bakıldığında yaşam kalitesini arttırmak ve fonksiyonu iyileştirmenin yanı sıra ekstremite ve kardiyovasküler komplikasyon riskini azaltmaktır. Bu nedenle tedavi yaşam tarzında değişiklikler ile risk faktörlerini azaltmayı farmakolojik ajan kullanımıyla ekstremite komplikasyonu miyokard infarktüsü (MI), inme ve ölüm gibi MAKO'yu azaltmayı içerir. Kladikasyo, egzersiz tedavisi ve düzenlenen medikal tedaviler ile azalır. KKİ'ye bakıldığında genelde girişimsel bir tedaviyi içerir. Bu tedaviler endovasküler girişim ve cerrahi by-passı içerir. Egzersiz terapisi ve farmakoterapiye rağmen devam eden semptomları olan hastalarda revaskülarizasyon yapılabilir (1,2).

2.6.1. Risk faktörlerinin düzenlemesi

Aterosklerozu olan hastalar ve PAH bulunan hastalar ortak risk faktörlerine sahiptir ve yaşam tarzı değişikliği de benzerdir. Bunlar diyetin düzenlenmesi ve kilo kontrolü, egzersiz, sigarayı bırakma, hipertansiyon ve dislipidemi gibi risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasını içerir.

Diyete bakıldığında; bir çalışmada Akdeniz tipi beslenmenin daha düşük PAH riskine sahip olduğu gösterilmiştir (45). Kilo kontrolü ve tuz alımının azaltılması sağlanmalıdır.

Sigaranın ateroskleroz riskini ve PAH'ı arttırdığı ve olumsuz klinik sonuçlarla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (77). Sigara kullanan hastalarda ampütasyon ve komplikasyon oranı fazladır. PAH olan ve sigara tüketimi olan hastalarda sigara içmeyenlere göre kardiyovasküler olay riski mevcuttur. Sigaranın bırakılması ile birlikte komplikasyon ve kardiyovasküler olay riski azalır(43). Hastalar sigarayı bırakma açısından desteklenmelidir.

Diyabeti olan hastalarda kan şekeri kontrolü nefropati ve retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonların riskini azaltır (78). Yapılan çalışmalarda kan şekeri kontrolü, ölümü ve iskemik riski azaltmıştır (79). EMPA-REG çalışmasında, sodyum glukoz yardımcı taşıyıcı-2 (SGLT-2) inhibitörü empagliflozin, kardiyovasküler riski

yüksek olan tip 2 DM hastalarında tüm nedene bağlı ölümü %32 azaltmıştır (80). Kan şekeri regülasyonu, mikrovasküler hastalık ve ampütasyon dahil makrovasküler komplikasyonları azaltır. Yapılan bir çalışmada, diyabet ve vasküler hastalığı olan hastalarda liraglutide tedavisiyle amputasyonlarda azalma gözlemlenmiştir (81).

2.6.2. Egzersiz Terapisi

Semptomatik hastalarda kontrollü ve programlı olarak yapılan fiziksel egzersizin semptomatik iyileşme sağladığı gözlemlenmektedir. Yapılan bir meta analizde gözetimli yapılan egzersiz tedavisinin gözetimsiz yapılan egzersiz tedavisine göre yürüme mesafesinin daha fazla iyileştirdiği gözlemlenmiştir (82). Yapılan diğer bir çalışmada egzersiz terapisi gören hastalarda yürüme süresinde artış izlendi (83). Egzersiz yürüme mesafesini artırırken ABI'de artış sağlamaz.

2.6.3. Farmakoterapi

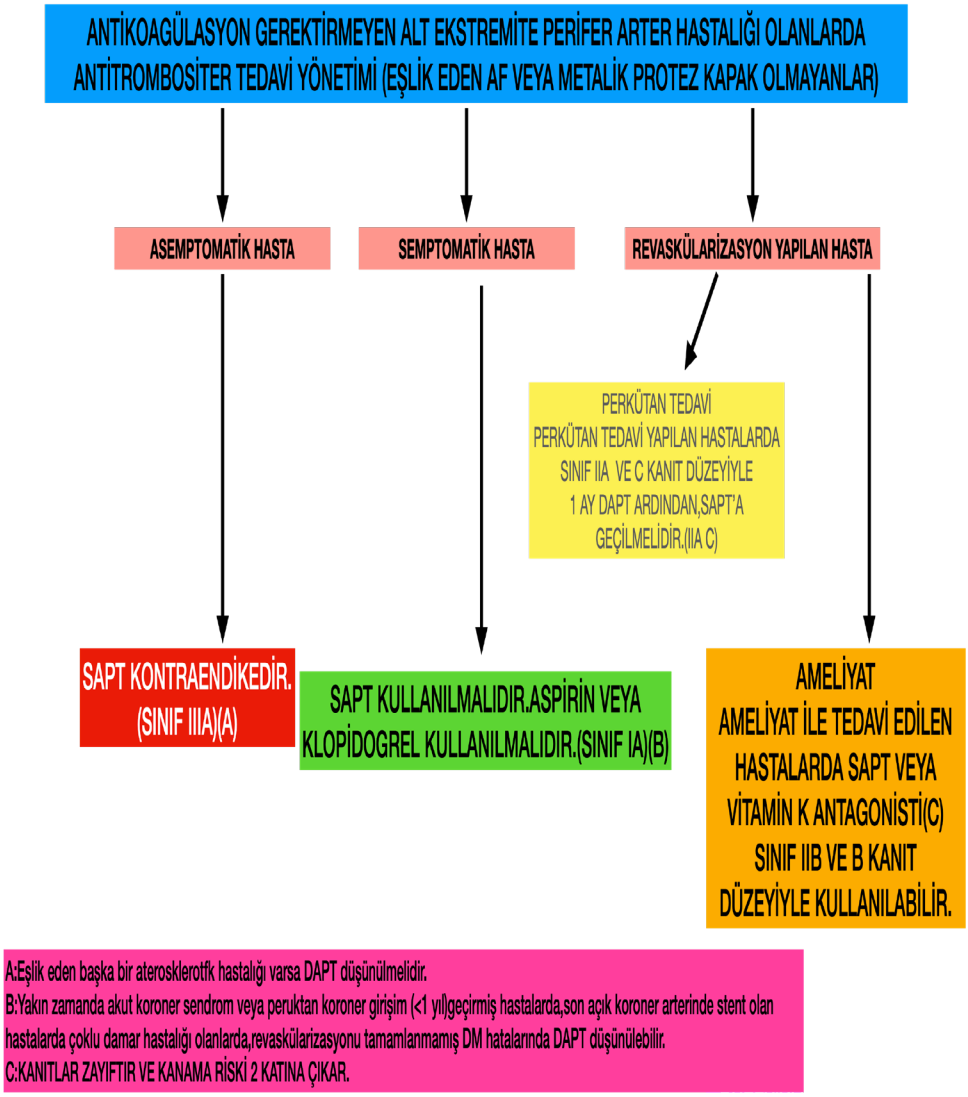
2.6.3.1. Antitrombositer ve Antikoagülan tedavi

Semptomatik PAH'ı olan hastaların incelendiği The Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration'un bir meta analizinde antiplatelet monoterapi ile vasküler ölüm, miyokard enfarktüsü ve felçte %23'lük bir azalma göstermiştir (84). Yapılan bir çalışmada düşük ABI'sı olan hastalarda aspirin kullanımı kardiyovasküler mortaliteyi azaltmaktadır (85). Yapılan bir çalışmada diyabetik ve asemptomatik hastalarda primer korumada uzun süreli aspirin kullanımının kardiyovasküler yararı gözlenmemiştir (86). 6452 semptomatik PAH hastasını içeren CAPRIE çalışmasında, klopidogrel aspirine kıyasla risk azalması sağlamıştır (87). Bu bilgiler ele alındığında semptomatik PAH hastalarında antitrombositer monoterapinin kardiyovasküler riski azalttığını göstermektedir ancak asemptomatik hastalarda faydası belirsizdir.

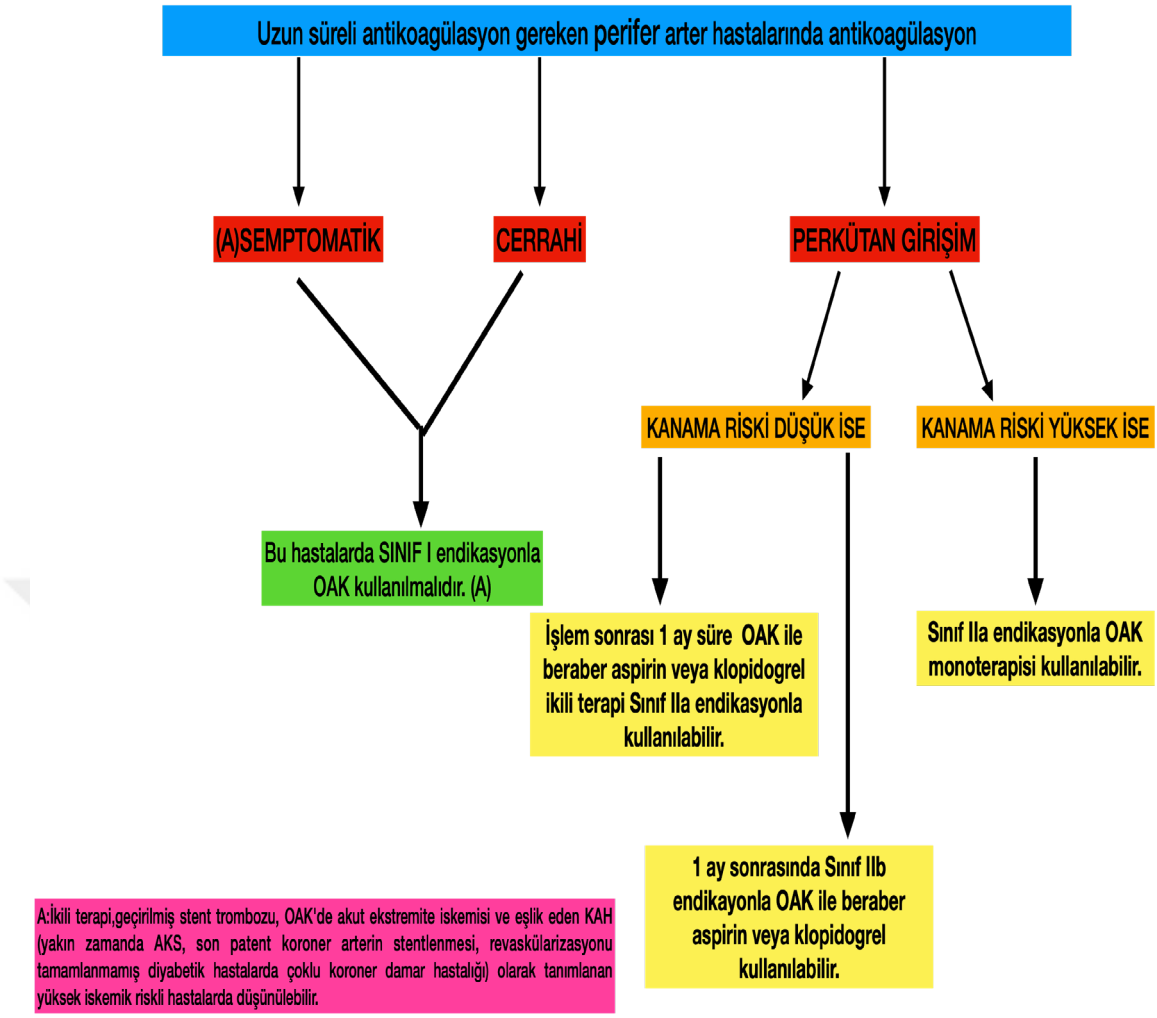
İkili antiplatelet tedavinin (DAPT), yararları ve riskleri birkaç çalışmada araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda KAH, serebrovasküler hastalık (SVH) veya PAH olan hastalarda DAPT fayda göstermiştir (88,89). PAH hastalarında DAPT'ın en yaygın uygulaması, endovasküler girişimden sonraki erken dönemdir.

Antiplatelet ve antikoagülasyon kombinasyonu tedavisi; kombinasyon tedavi ile ilgili yapılan bir çalışmada sadece semptomatik alt ekstremite PAH'ı olan

hastalarda aspirin ve rivaroksaban 2.5 mg/gün kombinasyonu risk azalması sağlamış ancak kanama riskinde artış izlenmiştir. Kanama olarak intrakraniyal veya ölümcül kanama artışı olmamıştır (90)



Şekil 5: 2017 ESC PAH kılavuzuna göre, antikoagülasyon gerektirmeyen alt ekstremite perifer arter hastalığı olanlarda antitrombositer tedavi yönetimi. SAPT: tekli antitrombositer tedavi, DAPT: ikili antitrombositer tedavi, AF: atriyal fibrilasyon, DM: Diyabetes Mellitus.



Şekil 6: 2017 ESC PAH kılavuzuna göre, Oral antikoagülasyon gerektiren PAH'lı hastalarda antitrombotik tedavi. OAK: Oral antikoagülanlar: Vit. K antagonisti veya yeni nesil antikoagülanlar (NOAK)

2.6.3.2. Anti hiperlipidemik tedavi

LDL kolesterolü düşüren tedaviler, kardiyovasküler olayların riskini azaltır (91). PAH'lı hastalarda çok düşük LDL kolesterol düzeyine ulaşmak için kullanılan ilaçlar; statinler, ezetimib ve proprotein konvertaz subtilisin/kexin tip 9 (PCSK9) inhibitörlerini içermiştir. Bu ilaçlar ile birçok sayıda çalışma yapılmıştır (92-95). LDL düşürücü ajanlar ek hastalığı olmayan perifer arter hastalarında sonuçları iyileştirmiştir(92). LDL kolesterolün düşürülmesi, PAH'lı hastalarda önem taşımaktadır ve son kılavuzlar, gerektiğinde kombinasyon tedavileri kullanarak çok düşük LDL hedeflerine ulaşmayı önermektedir (96). PAH olanlarda statin kullanımında yürüme mesafesinde artış izlenmiştir (97). Yapılan bir çalışmada, PAH'lı

hastalarda statin kullanımı ile amputasyonlarda azalma olduğu gözlemlenmiştir (98). Hastalık şiddetinden bağımsız statin tedavisi ile alt ekstremite PAH hastaları düşük 1 yıllık mortaliteye sahiptir (99). Yapılan bir çalışmada, PCSK-9 inhibitörü evolocumab, aterosklerotik hastalarda kardiyovasküler olayları azaltmada, tek başına statin tedavisine göre etkili bulunmuştur (100).

2.6.3.3. Kladikasyo Tedavisi

Kladikasyosu olan PAH'lı hastalarda pentoksifilin ve silostazol tedavisi mevcuttur. Pentoksifilin, kan viskozitesini azaltma ve eritrosit esnekliğini düzeltme yeteneği aracılığıyla faydalar sağladığı düşünülen bir ksantin türevidir, ancak etkinliği muhtemelen sınırlıdır. Silostazol, fosfodiesteraz 3'ü (PDE3) inhibe eden ilaçtır. Yapılan bir metaanalizde, silostazol plaseboya kıyasla yürüme mesafesinde artış sağlamıştır (101,102). Silostazol alt extremite PAH'ta yürüme mesafesiyle ve hayat kalitesiyle ilişkilidir (103). Silostazol, kalp yetmezliği hastalarında kullanılmaz. İshal, baş dönmesi ve baş ağrısı gibi yan etkiler yapabilir (94).

2.6.4. Revaskülarizasyon Tedavisi

2.6.4.1. Endovasküler revaskülarizasyon

Güncel kılavuzlar egzersiz ve ilaç tedavisine rağmen yaşamı kısıtlayan intermittant kladikasyosu olan hastalara girişim önermektedir (1,2). Revaskülarizasyon şekline karar verilirken tıkanıklığın anatomik bölgesine, hastalığın şiddetine, hastanın komorbid durumuna ve yapılacak merkezin tecrübesine göre karar verilmelidir. Endovasküler revaskülarizasyon tedavisinde balon anjioplasti, stent implantasyonu, ilaç kaplı balon ve stentler, aterektomi seçenekleri bulunmaktadır.

Balon anjiyoplasti, alt ekstremitelerdeki çoğu müdahale için standart revaskülarizasyon tekniği olarak kullanılmaktadır ancak genellikle uzun lezyonlarda stent implantasyonuyla beraber kullanılır. Lezyonun bulunduğu bölgenin çapına göre balon seçilip ona göre gerçekleştirilir. Balon anjiyoplasti, arteriyel lümeni genişletmesi yoluyla açıklık sağlar ve bu çoğu zaman diseksiyonla beraberdir. Akımı sınırlayan veya lümen çapının %50'sinden fazlasını kaplayan diseksiyonlar, takip eden 24 ila 48 saat içinde tekrar tıkanma riski taşır (104). Bu durum ilerleyen takiplerde

neointimal hiperplazi ve stenoz ile ilişkilidir (105). İlaç kaplı balonlar, ilaç kaplı olmayan balonlara göre daha düşük restenoz riski taşır. İlaç kaplı balon femoropopliteal ve infrapopliteal bölgede kullanıldığında daha az restenoz oranları mevcuttur (106-109). İlaç kaplı balonlar 1 kez şişmeyle ilaç salınımının tamamını sağladığı için işlem sonunda kullanılır ve uzun lezyonlarda birçok balon kullanmak gerekebilir.

Stent tedavisine bakıldığında birçok farklı tür stent karşımıza çıkar. Bunlar balon ile genişletebilir metal stentler, kendi genişleyebilen stentler, kaplı stentler (covered stentler) ve ilaç kaplı stentlerdir. Balon ile genişletebilir metal stentler paslanmaz çelik vb. maddelerden yapılmış olup doğru bölgeye implante edilmesi (iliyak ostiyumuna) kendi genişleyen stentlere göre daha kolaydır. Dış bası nedenli ezilebilmesinden ötürü genelde iliyak arter lezyonlarında kullanılır. Kendi genişleyebilen stentler genellikle nitinolden yapılır. Dış bası sonrası tekrar eski haline dönebildikleri için yüzeyel femoral arter gibi yerlerde kullanılabilirler. Bu stentler implante ederken hareket etme eğilimindedir, bu yüzden osteal lezyonlarda komplikasyon riskini arttırabilir. Kaplı stentlere (covered stent) bakıldığında hem balon ile genişletilebilir hem de kendiliğinden genişleyebilir stent olarak bulunabilir. Arteriyel perforasyon durumlarında ekstravazasyonu ve buna bağlı kompartmanı tedavi etmek için kullanılır. Bu stentler implante edildiğinde kollateralleri ve önemli yan dalları kaplayabilir, ilerleyen zamanlarda komplikasyon riskini arttırabilir. Yapılan bir çalışmada kaplı stentler restenoz ile ilişkili bulunmuştur. İlaç kaplı stentler balon anjiyoplasti yapılıp akımı kısıtlayan diseksiyon olan durumlarda implante edilebilir. Yapılan çalışmalarda ilaç kaplı stentlerde restenoz oranı ilaç kaplı olmayan stent veya balonlara göre düşük saptanmıştır (110-112). Femoral arteri tutan uzun lezyonlarda ilaç kaplı stent kullanımı restenoz riskini düşürmüştür (113-114).

Aterektomiye bakıldığında balon anjiyoplastiye göre damar açıklığını devam etme süresi kısıtlı olup, kalsifik ve kullanılmaya uygun lezyonlarda balon anjiyoplasti ve stent ile beraber kullanılabilir (115).

2.6.4.2. Cerrahi revaskülarizasyon

Cerrahi revaskülarizasyon, hayatı engelleyen kladikasyo semptomlarını gidermek için endovasküler revaskülarizasyona uygulanmayan hastalara yapılabilir.

Cerrahi yaklaşımlar, endarterektomi, bypass ve hibrit yaklaşımları içerir (116). Aortoiliyak lezyonu olanlarda aortobifemoral by-pass en çok uygulanan tedavi şeçeneğidir. Bir greft ile aorta ile ana femoral arter arasında anastamoz yapılıp distal kanlanma sağlanır (116). Aortobifemoral by-pass greftlerinin 5 yıllık açık kalma oranları %80'in üzerindedir. Aortoiliak hastalığı için ekstra anatomik cerrahi teknikler arasında aksillobifemoral by-pass, iliobifemoral by-pass ve femoral-femoral by-pass yer alır. Beş yıllık açıklık oranlarına bakıldığında aksillobifemoral by-pass ameliyatlarında %50 ila %70, femoral-femoral by-pass greftlerinde ise %70 ila %80 arasında değişmektedir (116).

İnfrainguinal arter tıkanıklığı olanlada cerrahi tedavi seçeneklerine bakıldığında femoral-popliteal ve femoral-tibial veya femoral-peroneal arter bypassı içerir. Bu tekniklerde otolog safen greft veya sentetik greftler kullanılır. Safen ven by-pass greftlerinin açık kalma oranları, sentetik greftlere göre daha fazladır (116). Diz üstüne bağlanan greftlerdeki açıklık yüzdesi diz altına bağlanan greftlere göre açıklık oranı daha fazladır. 5 yıllık açıklık oranına bakıldığında femoropopliteal by-pass için açıklık oranı %80 oranındadır.

Greft stenozları, ameliyatta ortaya çıkan komplikasyonlardan, ameliyat sonrası ortaya intimal hiperplazinden ve yeni gelişen aterosklerozdan kaynaklanabilir. Renk yardımlı dupleks ultrasonografi teknikleriyle yapılan takiplerde grefttten ortaya çıkan olumsuz olayların tanısının konulması ve işlem sonrası açıklığın değerlendirilmesine olanak sağlamıştır (73,74,116).

Tablo 4: 2017 ESC PAH kılavuzuna göre, Aorto-iliyak lezyonlara yaklaşım.

ÖNERİLER	**SINIF**	**SEVİYE**
<5 cm tıkayıcı aortoiliyak lezyonlar için endovasküler tedavi öncelikli düşünülmelidir.	I	C
Aortoiliyak lezyonu olan ve ameliyata uygun hastalara aortobifemoral by-pass düşünülmelidir.	IIa	B
Ciddi komorbideteleri olan hastalarda uzun veya bilateral lezyonlarda öncelikli endovasküler tedavi düşünülmelidir.	IIa	B
Aortoiliyak lezyonu olan hastalarda deneyimli bir ekip tarafından yapılırsa ve cerrahi şansını elinden almaz ise endovasküler tedavi öncelikli düşünülebilir.	IIb	B
Provizyonel stentleme yerine birincil stentleme düşünülmelidir.	IIa	B
Renal arterlere kadar uzanan aortoiliyak lezyonlarda öncelikli cerrahi düşünülmelidir.	IIa	C
İliyofemoral lezyonu olan hastalarda iliyak stentleme femoral endarterektomi veya by-passı birleştiren hibrit yaklaşımlar düşünülmelidir.	IIa	C
Revaskülarizasyon için alternatifi olmayan hastalarda ekstra anatomik by-pass yapılabilir.	IIb	C

Tablo 5: Trans-Atlantic Inter-Society Consensus'a (TASC) göre aortoiliyak arter tıkanıklığının sınıflaması.

TASC-A	1-Tek taraflı veya çift taraflı ortak iliak arter stenozu. 2- Tek taraflı veya çift taraflı <3 cm dış iliak arter stenozu
TASC-B	1-Tek taraflı ortak iliak arter oklüzyonu. 2-Dış iliak arterin ortak femoral artere ulaşmadığı 3-10 cm'lik tek veya çoklu darlık . 3-İnternal iliyak ve ortak femoral arteri içermeyen dış iliyak arter oklüzyonu . 4-Aortanın renal arter seviyesinin altında <3 cm'lik stenoz.
TASC-C	1-İki taraflı ortak iliyak arter oklüzyonu. 2-Ortak femoral artere uzanmayan 3-10 cm uzunluğunda bilateral dış iliak arter stenozu. 3-Ortak femoral artere uzanan tek taraflı dış iliak arter stenozu/İnternal iliak veya ortak femoral arteri içeren tek taraflı dış iliyak arter oklüzyonu/İnternal iliyak veya ortak femoral tutulumu olsun ya da olmasın tek taraflı dış iliyak arter oklüzyonu.
TASC-D	1-Renal arter altından başlayan aortoiliyak arter oklüzyonu. 2-Aortu ve her iki iliyak arteri tutan tedavi gerektiren yaygın hastalık. 3-Tek taraflı ortak iliyak arteri,dış iliyak arteri ve ortak femoral arteri tutan çoklu stenozu. 4-Dış iliyak arterin iki taraflı oklüzyonu. 5-Tek taraflı ortak iliyak arter ve dış iliyak arterin oklüzyonu. 6-Tedavi gerektiren ve endogreft yerleştirilmesine uygun olmayan abdominal aort anevrizması da olan iliyak arter stenozlu hastlarda açık aort cerrahisi.veya iliak cerrahi gerektiren diğer lezyonlar.

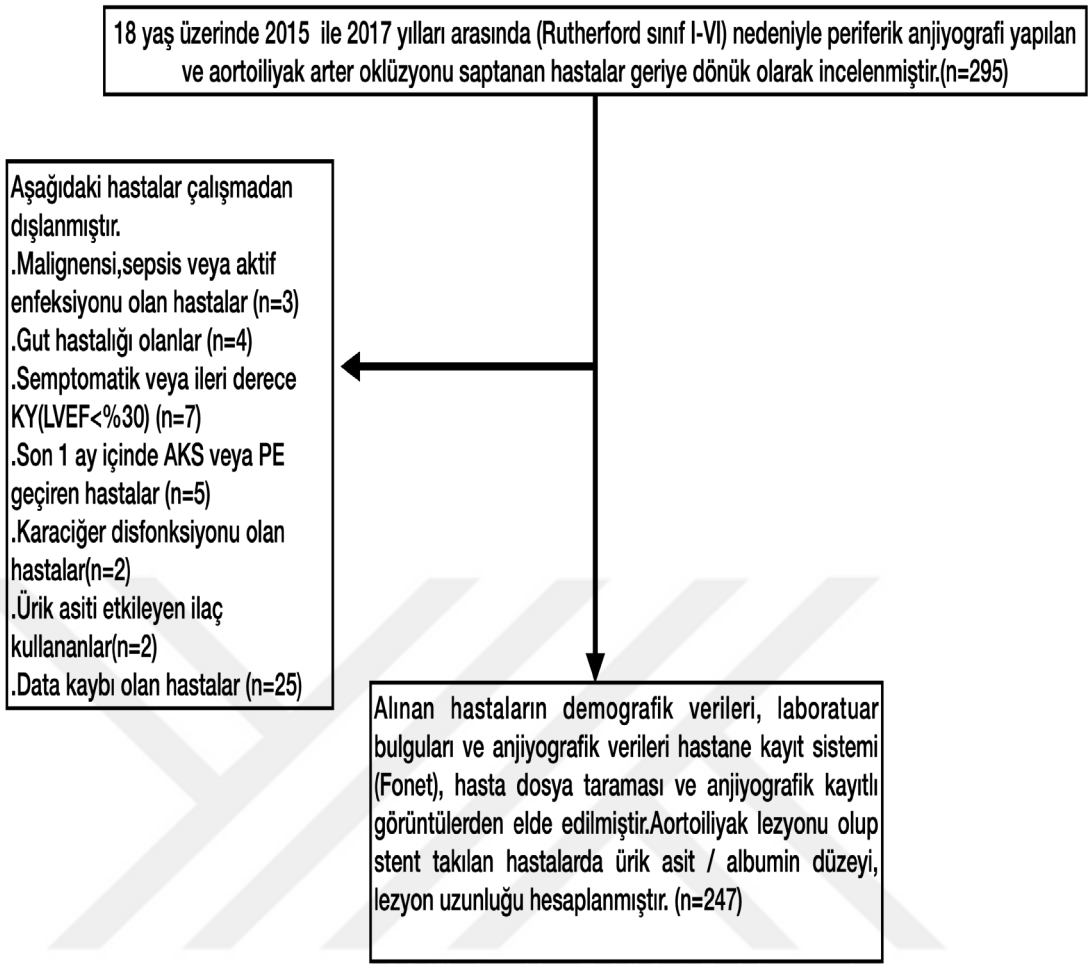
3. MATERYAL VE METOD

2015 ile 2017 yılları arasında hafif kladikasyo, orta derece kladikasyo yaşamı kısıtlayan kladikasyo, iskemik istirahat ayak ağrısı, iyileşmeyen ülser, minor-majör doku kaybı ,diffüz ayak iskemisi olan (Rutherford sınıf I-VI) nedeniyle periferik anjiyografi yapılan ve aortoiliyak arter oklüzyonu saptanan 295 hasta geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışma için 16/05/2023 tarihinde etik kurul onayı alınmıştır (Onay no: 2023/08/691). Hastaların başvurudaki demografik özellikleri, laboratuvar değerleri, tomografi ve ekokardiyografi bulguları kaydedilmiştir.

Dahil edilme kriterleri; Rutherford sınıf I-VI nedeniyle periferik anjiyografi yapılıp aortoiliyak lezyon saptanan hastalar, 18 yaş üzeri olması, data kaybı olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Dahil edilmeme kriterleri; 18 yaş altında olanlar, aktif malignensi, sepsis veya aktif infeksiyonu olanlar (n=3), gut hastalığı olanlar (n=4), semptomatik veya ileri derece kalp yetmezliği olanlar (LVEF<%30) (n=7), son 1 ay içinde akut koroner sendrom veya pulmoner emboli geçiren hastalar(n=5), ciddi karaciğer disfonksiyonu (AST veya ALT'nin üst limitin 3 katın üstünde olan) veya sirozu olanlar(n=2), ürik asiti etkileyen ilaç kullananlar(n=2), data kaybı olan hastalar (n=25) çalışmaya dahil edilmeyip çıkarılmıştır.

Hastaların demografik verileri, laboratuar bulguları ve anjiyografik verileri hastane kayıt sistemi (Fonet), hasta dosya taraması ve anjiyografik kayıtlı görüntülerden elde edilmiştir. Aortoiliyak lezyonu olup stent takılan hastalarda ürik asit/ albumin düzeyi, lezyon uzunluğu hesaplanmıştır.



Şekil 7: Çalışmaya alınma ve çalışmadan dışlanma kriterleri.

3.1. İSTATİSTİK

Çalışma verileri paket programlar (spss, R.) kullanılarak Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılıp dağılmadığı belirlendikten sonra tanımlayıcı istatistikler yapılacaktır. Normal dağılan sürekli değişkenler ortalama± standart sapma ve normal dağılmayan sürekli değişkenler ise median ve IQR ile ifade edilecektir. Kategorik değişkenler yüzde veya sayı olarak ifade edilecektir. Aortoiliyak oklüzyonu olan ve anjioplasti yapılan hastalar median ürik asit-albümin oranı (UAR) değeri olan 1,67 üstü ve altı olarak iki gruba ayrıldı. İki grup arasındaki sayısal değerler normal dağılım gösterip göstermemesine göre Student t-testi veya Mann Whitney U test kullanılarak, kategorik değişkenler ise $\chi 2$ veya Fischer exact testi kullanılarak karşılaştırılacaktır. Ardından lineer regresyon analizi ile lezyon uzunluğu ile klinik önemli olabilecek parametreler tek değişkenli ve çok değişkenli analiz ile test edilecektir. p değeri< 0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.

4. BULGULAR

Toplam 247 hasta çalışmaya alınmıştır. Tüm hastalarda işlem öncesi ürik asit ve albümin çalışılmıştır. Aortoiliyak oklüzyonu olan ve anjiyoplasti yapılan hastalar median ürik asit/ albümin oranı (UAR) değeri olan 1.67 üstü ve altı olarak iki gruba ayrıldı. UAR değeri 1,67 altında olan 124 hasta (ortalama yaş 61.6±9.5, 91% erkek), UAR değeri 1.67 üstünde olan 123 hasta (ortalama yaş 63.7±9.4, 87% erkek) olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır.

Öncelikle çalışmaya alınan hastaların klinik ve demografik karakteristikleri UAR kategorilerine göre incelenmiştir. UAR değeri 1.67 altında ve 1.67 üstündeki gruplar karşılaştırıldığında UAR< 1.67 olan grupta kronik böbrek hastalığının daha fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.03). Diğer klinik ve demografik karakteristiklerin UAR kategorilerine göre karşılaştırılmasında diğer değişkenler iki grupta benzer saptanmış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sayılar ve oranlar tablo-6' da detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 6: Klinik ve demografik karakteristiklerin UAR kategorilerine göre karşılaştırılması.

Değişkenler	**UAR<1,67 n=124**	**UAR>1,67 n=123**	**p değeri**
Yaş	61.6±9,5	63.7±9,4	0.08
Cinsiyet (erkek)	113(91)	107(87)	0.30
Rutherford sınıflaması Sınıf 1-3 Sınıf 4-6	 107(86.3) 17(13.7)	 97(78) 27(22)	 0.09
Önceki periferal girişim öyküsü	40(32.3)	50(40.7)	0.17
Koroner arter bypass greftleme (CABG) öyküsü	19(15.3)	15(12.2)	0.47
Önceki koroner girişim öyküsü	58(46.8)	65(52.8)	0.34
Sigara kullanımı	102(82.3)	103(83.7)	0.76
Kronik böbrek hastalığı	22(17.7)	9(7.3)	0.03
KOAH varlığı	28(22.6)	33(26.8)	0.44
Hiperlipidemi varlığı	80(64.8)	79(64.2)	0.96
Diyabetes mellitus varlığı	55(44.4)	43(35.5)	0.13
Hipertansiyon varlığı	83(66.9)	85(69.1)	0.72
DAPT kullanımı	120(96.8)	118(95.9)	0.72

Kısaltmalar: CABG: Koroner arter by-pass greftleme, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, DAPT: İkili antiplatelet tedavi (aspirin + klopidogrel).

Çalışmaya alınan hastaların prosedürel karakteristiklerinin UAR kategorilerine göre karşılaştırması ise tablo- 7'de verilmiştir. UAR> 1.67 olan grupta öpüşen stent tekniği kullanılan hasta sayısının fazla olduğu, lezyon uzunluğunun daha fazla olduğu, stent uzunluğunun daha fazla olduğu ve kullanılan stent sayısının fazla olduğu istatiksel olarak anlamlı görülmüştür (sırasıyla p=0.01, 0.007, 0.01, 0.02) (Şekil-8 ve Şekil-9) . UAR< 1.67 olan gruba baktığımızda süferfisiyal femoral arter ve profunda femoral arterlerdeki akımların UAR>1.67 olan gruba göre daha iyi olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunuştur. Diğer değişkenlerde ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir. Sayılar ve oranlar tablo-7' de detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 7: Prosedüral karakteristiklerin UAR kategorilerine göre karşılaştırılması.

Değişkenler	**UAR< 1,67 n=124**	**UAR> 1,67 n=123**	**P değeri**
TASC sınıflaması A B C	 25(20.2) 43(34.7) 36(29)	 17(13.8) 34(27.6) 50(40.7)	0.18
Öpüşen stent tekniği	3(2.4)	12(9.8)	0.01
Lezyonda ülserasyon varlığı	8(6.5)	11(8.9)	0.46
Lezyonda diseksiyon varlığı	6(4.8)	1(0.8)	0.06
Lezyonda trombüs varlığı	14(11.3)	14(11.4)	0.98
Bilateral iliyak tutulumu	9(7.3)	7(5.7)	0.62
Lezyon yeri Ana iliyak arter tutulumu (1) Dış iliyak arter tutulumu (2) Tüm iliyak düzey tutulumu (3)	 52(41.9) 49(39.5) 22(17.7)	 43(35) 43(35) 33(26.8)	0.24
Total oklüzyon	72(58.1)	72(59.3)	0.83
Lezyon uzunluğu	48±32.4	61.1±39.2	0.007
Tıkanıklık yüzdesi,%	91.9±8.3	91.8±8.3	0.88
İç iliyak arter oklüzyonu	15(12.1)	15(12.2)	0.98
SFA VE PFA'da akım varlığı	94(75.8)	75(61)	0.04
Kalsiyum skoru 1 2	 17(13.7) 54(43.5)	 13(10.6) 45(36.6)	0.28
Sadece balon anjiyoplasti yapılan hastalar	2(1.6)	1(0.8)	0.56
Balon ile genişletilebilir stent takılan hastalar	78(62.9)	66(53.7)	0.14
Kendi genişleyen stent takılan hastalar	50(40.3)	65(52.8)	0.05
Kaplı stent takılan hastalar	6(4.8)	11(8.9)	0.20
Stent uzunluğu	73±59.3	94±65.1	0.01

Lezyon çapı,cm	7.8±1.5	7.9±1.1	0.32
Stent sayısı	1.3±0.7	1.5±0.8	0.02
Girişim yeri (femoral)	120(96.8)	120(97.6)	0.71
Acil tekrar peruktan girişim gereksinimi	1(0.8)	-	0.32
Acil cerrahi gereksinimi	1(0.8)	-	0.32
Girişim komplikasyonu	2(1.6)	6(4.8)	0.15
Hastane içi mortalite	3(2.4)	5(4.1)	0.46
Restenoz	4(3.2)	4(3.3)	0.99
Tekrarlayan girişim	4(3.2)	3(2.4)	0.71
Takip süresi, ay	32.9±13.6	31.1±14.4	0.29
Mortalite	23(18.5)	21(17.1)	0.76

Kısaltmalar: SFA: süperfisiyal femoral arter, PFA: profunda femoris arter, TASC: Trans-Atlantic Inter-Society Consensus.

İşlem öncesi ve sonrası bazı kan parametreleri tablo-8'de verilmiştir. İşlem öncesi ve sonrası kan parametrelerine bakıldığında işlem sonrası kreatininde artış, nötrofil sayısında artış, bilirubinde artış ve albüminde azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p sırasıyla; <0.001, <0.001, <0.001 ve <0.001). Diğer kan parametlerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır. Sayılar ve oranlar tablo-8' de detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 8: İşlem öncesi ve sonrası kan parametrelerindeki değişiklikler.

Değişkenler	**İşlem öncesi**	**İşlem sonrası**	**Ortalama fark**	**p değeri**
Kreatinin (mg/dl)	0.95±0.34	1.08±0.60	-0.13	<0.001
Ürik asit(mg/dl)	6.70±1.47	6.80±2.19	-0.09	0.58
Hemoglobin (g/dl)	13.7±1.9	13.1±4.5	0.56	0.06
Nötrofil (hücre/ml)	5.8±1.9	6.6±3.7	-0.8	<0.001
Lenfosit (hücre/mcL)	2.3±0.9	2.1±1.2	0.17	0.03
Trombosit (hücre/lt)	249±93	244±84	4.8	0.41
MPV (fl)	9.1±5.3	8.7±1.2	0.36	0.27
Bilirubin (mg/dl)	0.52±0.34	0.71±0.72	-0.20	<0.001
Albümin (g/dl)	3.9±0.4	3.5±0.9	0.49	<0.001

Kısaltmalar: MPV: Ortalama trombosit volümü

Tablo-9' a bakıldığında lezyon uzunluğunu öngörmede tek değişkenli regresyon analizi listelenmiştir. Lezyon uzunluğunu öngörmede tek değişkenli regresyon analizine bakıldığında, lezyon uzunluğunu öngörmede hemoglobin azalışı (p=0.03), olarak TASC D . C VE B TASC A'ya göre (p sırasıyla; <0.001, <0.001 ve 0.001), lezyon lokalizasyonu bakıldığında Dış iliyak arter tutulumu(2), tüm iliyak düzey tutulumu (3), aortoiliyak tutulum (4) ana iliyak arter tutulumuna göre (p sırasıyla; <0.001, <0.001 ve <0.001) ve son olarak semptomlara bakıldığında Rutherford 4-6 arası düzey Rutherford 1-3 arası tutuluma göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p ; <0.001). Diğer değişkenlere bakıldığında lezyon uzunluğunu öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 9: Lezyon uzunluğunu öngörmede tek değişkenli regresyon analizi

Değişkenler	**ß-katsayısı**	**Güven aralığı %95**	**p değeri**
Yaş (yıl)	0.42	-0.06;0.90	0.09
Kreatinin (mg/dl)	-0.09	-13,5;13.3	0.99
Total kolesterol (mg/dl)	-0.03	-0.11;0.04	0.40
Hemoglobin (g/dl)	-2.5	-4.86;-0.21	0.03
Trombosit (hücre/lt)	0.001	-0.048;0.050	0.98
Sigara kullanımı	5.54	-6.6;17.7	0.37
KOAH varlığı	5.17	-5.4;15.7	0.33
Hiperlipidemi varlığı	0.08	-9.46;9.62	0.98
Diyabetes mellitus varlığı	5,57	-3.75;14.9	0.24
Hipertansiyon varlığı	0.86	-8.94;10.7	0.86
Koroner arter hastalığı varlığı	-4.88	-14.2;4.43	0,30
TASC sınıflaması			
B → A	17	6.8;27.4	0.001
C → A	40.3	30.2;50.4	<0.001
D → A	75.5	63.8;87.2	<0.001
Bilateral iliyak tutulumu	4	-14.6;22.6	0.67
Lezyon lokasyonu			
2 → 1	13.2	6.7;19.8	<0.001
3 → 1	47.9	40.3;55.5	<0.001
4 → 1	189	166;211	<0.001
5 → 1	64	19.1;109	0.005
Rutherford sınıflaması			
4-6 → 1-3	38.6	27.7;49.5	<0.001

Kısaltmalar: KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Tablo-10' da lezyon uzunluğunu öngörmede yapılan çok değişkenli regresyon analizi gösterilmektedir. Yapılan bu analizde tüm değişkenler modele alınıp yaş ve hemoglobin ile düzeltme yapılmıştır. Bu düzeltmelerin ardından UAR, lezyon uzunluğunu öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Diğer değişkenler istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p< 0.001$) (Şekil-10).

Tablo 10: Lezyon uzunluğunu ön görmede çok değişkenli regresyon analizi.

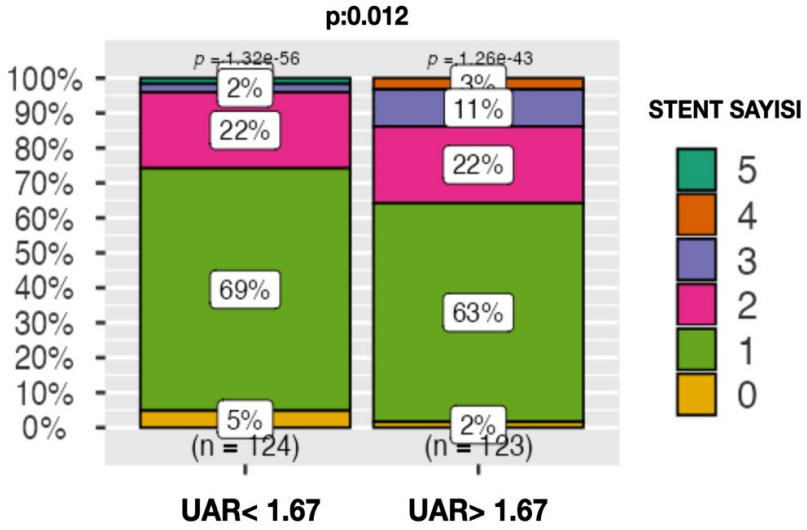
Değişkenler	ß-katsayısı	Güven aralığı %95	p değeri
UAR	17,4	7.8;27.1	<0.001
CAR	-0.17	-0.67;0.33	0.51
NPS	1.51	-3,5;6.51	0.55

Kısaltmalar: UAR: ürik asit-albümin oranı, CAR: CRP-albümin oranı, NPS: Naples prognostik skoru.
Açıklama: Tüm değişkenler modele alındığında yaş ve hemoglobin ile düzeltme yapılmıştır.

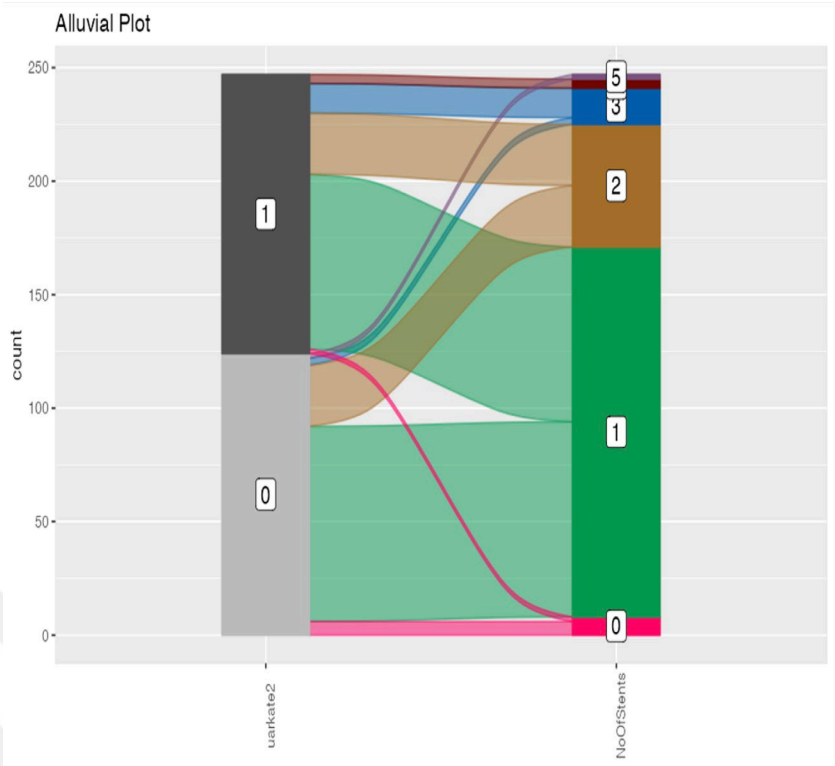
Aşağıdaki tabloda regresyon modelinde düzeltilmiş UAR değerlerine göre lezyon uzunluğunun tahmin edilmesi gösterilmiştir. Bu hesaplamalara göre ortalama UAR değeri 1.26 iken lezyon uzunluğu 46.7 cm, UAR değeri 1.72 iken 54.8 cm, UAR değeri 2.19 iken 62.9 cm olarak öngörülmüştür (Tablo-11).

Tablo 11: Regresyon modelinde düzeltilmiş UAR değerleriyle lezyon uzunluğun tahmin edilmesi.

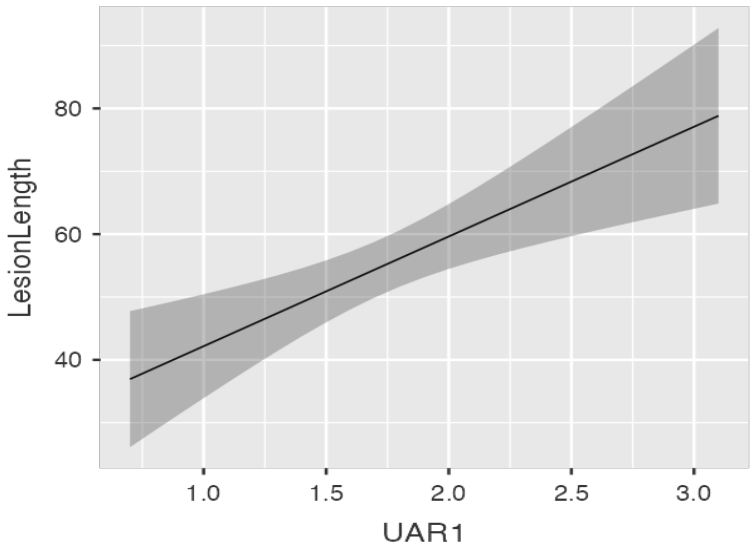
UAR oranı	Marjinal ortalama(lezyon)	Standart hata	Güven aralığı %95
1.26(ORTALAMA-1SD)	46.7	3.19	40.5;53
1.72(ORTALAMA)	54.8	2.24	50.4;59.2
2.19(ORTALAMA+1SD)	62.9	3.18	56.6;69.2



Şekil 8: UAR düşük ve UAR yüksek olan gruplarda stent sayısının bar plot ile gösterilmesi.



Şekil 9: Alluvial plot ile stent sayılarının UAR düşük ve UAR yüksek gruplara göre dağılımının gösterilmesi.



Şekil 10: Rölatif etki şeması (relative effect plot) ile regresyon modeline göre lezyon uzunluğu ile UAR arasındaki ilişkinin gösterilmesi.

5.TARTIŞMA

PAH, genellikle alt veya üst ekstremiteye kan sağlayan arterlerin akut veya kronik tıkanıklığıdır. Bu tıkanıklık şiddetli olduğunda lezyon distalinde iskemi ve ilerleyen zamanlarda doku kaybına neden olabilir (1,2). PAH'da diğer dokulardaki ateroskleroz gibi inflamasyon içerir; ancak, bu inflamasyon KAH hastalarından daha şiddetli olabilir (55,56). Ateroskleroz yaygınlığı, inflamasyon ile yakından ilişkili olup bunların PAH'da ve KAH'da uzun dönem klinik sonuçlar ve patensi ile ilişkili olduğu bilinmektedir(11-16).Yapılan çalışmalar, PAH'daki aterosklerotik patogenezin de inflamasyonun önemli bir rol oynadığını göstermektedir. İnflamasyon süreci, aterosklerozda olduğu gibi, endotel disfonksiyonundan sonra subendotelyal alana düşük dansiteli lipoprotein (LDL) girişinin ardından sitokin ve kemokin salınımına, lökositlerin ve diğer bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonuna ve inflamatuar yanıtı güçlendiren enzim ve moleküllerin salgılanmasına neden olur. Bu kaskadın oluşması tromboz ve plak oluşumuyla sonuçlanır (117,118). Bu kaskatta birçok reseptörün, sitokinin, enzimin ve molekülün görev aldığı saptanmış olup bu süreçteki kaskada katkıları belirlenmiştir (117-119). Lökosit adezyon moleküllerinin seviyeleri ve lökosit-trombosit agregatları, PAH'ın yaygınlığı ile ilişkilidir(15,16,57,58). Yapılan bir çalışmada monosit kemoatraktan proteini-1 (MCP-1) seviyesi ile PAH arasında güçlü ilişki bulunmuştur (120). Yapılan başka bir çalışmada adezyon molekülleri ve interlökin-6 (IL-6) ile ABI değişimi ile anlamlı sonuçlar elde edilmiştir(121). Yapılan bir diğer çalışmada yüksek kalsiprotein protein yüksekliği PAH hastlarında medial skleroz ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (122). İnflamasyon ile ilişkilili olan mediyatörler; CRP, fibrinojen ve fosfolipaz A seviyesi de PAH'ın prognozu ile ilişkili bulunmuştur. (14-16,57). Tüm bu çalışmalara bakıldığında PAH'ın prognozunu, hastalık şiddetini hangi parametreler ışığında değerlendirip mortalite ve morbiditeye katkı sağlamak gerekir sorusu önem kazanmaktadır.

Yapılan araştırmalar, ürik asidin periferik arter hastalıklarının patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (123). Ürik asit, pürin metabolizmasının son ürünüdür ve normalde idrar yoluyla atılır. Yüksek düzeyde ürik asit birikimi hiperürisemi olarak adlandırılır ve bu durum birçok inflamatuar ve oksidatif stres mekanizmasıyla ilişkilendirilmektedir. Ürik asidin arter hastalıklarında rolü, endotel

disfonksiyonu ve inflamatuar yanıtın artışıyla bağlantılıdır (123). Yüksek ürik asit düzeyleri, endotel hücrelerinde oksidatif stresi artırarak nitrik oksit üretimini azaltır ve endotel disfonksiyonuna neden olur (124). Ayrıca, ürik asit, nötrofil adezyonunu ve lökosit infiltrasyonunu artırarak damar duvarındaki inflamasyonu tetikler. Bunun yanı sıra, ürik asit, inflamatuvar sitokinlerin salınımını ve reaktif oksijen radikallerinin üretimini artırarak inflamatuar yanıtı güçlendirir (123). Yapılan çalışmalarda ürik asit yüksekliği, PAH'lı hastalarda bacak iskeminin şiddetiyle, periferik dolaşımın kötülüğüyle ilişkili bulunmuştur (18,125). Yapılan çalışmalarda faklı hasta popülasyonlarında ürik asit yüksekliği PAH için risk faktörü ve ilişkili olarak görülmüştür (19, 126-130). Yapılan bir çalışmada ürik asit yüksekliği çoklu damar hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (131). Bu çalışmalar, ürik asidin periferik arter hastalıklarında patogenezinde, ilerleyişinde ve farklı hasta gruplarında risk faktörü olarak ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, ürik asitin seviyelerinin kontrol edilmesi ve hiperürisemi ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi periferik arter hastalığı olan bireylerin tanı ve tedavisinde önemli rol oynayabilir.

Albüminin periferik arter hastalıklarının patogenezinde ve prognozunda rol oynamaktadır. Albümin, plazmada bulunan protein olup, vazodilatatör ve antioksidan özellikleriyle bilinir. PAH'da, albümin düzeylerindeki değişiklikler, endotel disfonksiyonu, inflamasyon, oksidatif stres ve damar hasarını etkileyebilir (23,132). Albümin eksikliği, endotel disfonksiyonunu artırabilir ve proinflamatuar sitokinlerin salınımını tetikleyebilir (23,132). Ayrıca, albüminin azalması, oksidatif stresin artmasına ve serbest radikal üretiminin artmasına yol açabilir, bu da damar duvarında inflamasyonu ve hasarı artırır. Yapılan çalışmalarda, albümin eksikliği postoperatif mortalite, ampütasyon için belirleyici, reampütasyon için risk faktörü, majör ampütasyon yapılan hastalarda distal damar tutulumu ve endovasküler girişim yapılan hastalarda uzamış yatış ile ilişkili bulunmuştur (22,133-137). Bu çalışmalara bakıldığında albümin düzeylerinin izlenmesi ve düşük düzeylerin giderilmesi, periferik arter hastalığı olan bireylerin tedavisinde önemli bir strateji olabilir.

PAH'ta ürik asit ve albüminin patolojik süreçte rol oynadığını gösterilmiştir. Ürik asit ve albümin, inflamasyon, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu gibi PAH patogeneziyle ilişkili faktörlerdir. Ürik asit/albümin oranı, bu iki parametrenin birbirine oranlanmasıyla hesaplanır ve ürik asit/albümin oranındaki artış, vasküler

hasarın bir göstergesi olarak kabul edilir. Bu oranın artması, oksidatif stresin artışını, inflamasyonu ve endotel disfonksiyonunu daha detaylı bir şekilde yansıtabilir. Ürik asit/albümin oranı daha önce farklı hasta gruplarında test edilmiş ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Serum ürik asit/albümin oranı, koroner arterlerde ateroskleroz yaygınlığı, ST elevasyonu olmayan miyokard infarktüsünde (NSTEMI) prognoz belirleyicisi, koroner stent takılan hastalarda uzun dönem mortalitede, ST elevasyonlu miyokard infarküsü (STEMI) olan hastalarda akut böbrek yetersizliği (ABY) öngördürücüsü olarak, STEMI hastalarında yeni gelişen atriyal fibrilasyon (AF) öngördürücüsü, ABY olan hastalarda kısa dönem mortalite öngördürücü olarak kullanılmış ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (24-32). Biz bu çalışma ile UAR oranının diğer inflamatuar belirteçler ile karşılaştırıldığında örneğin; CRP-albümin oranı (CAR) ve Naples prognostik skoruna (NPS'ye) göre daha iyi prediktif değerinin olduğunu gösterdik. Ayrıca çoklu lineer regresyon analizinde yaş ve hemoglobin ile düzeltme yapıldığında güçlü prediktif değerini hala koruduğunu gösterdik.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda girişim yapılan aortoiliyak lezyonu olan hastalarda toplam lezyon uzunluğunu öngörmede ürik asit/ albümin oranının diğer inflamatuar belirteçlere göre daha iyi prediktif değerler göstediğini çalışmamız ile gösterdik. UAR'nin aterosklerotik aortoiliyak hastalıklarda lezyon ciddiyeti ve uzunluğunu değerlendirmede düşünülebilir. Ayrıca, UAR'nin klinik advers sonlanımlarla ilişkisini ve prognostik önemini daha iyi belirlemek için daha büyük hasta serilerine ihtiyaç bulunmaktadır.

7. KAYNAKÇA

1. Gerhard-Herman, M. D., Gornik, H. L., Barrett, C., Barshes, N. R., Corriere, M. A., Drachman, D. E., Fleisher, L. A., Fowkes, F. G., Hamburg, N. M., Kinlay, S., Lookstein, R., Misra, S., Mureebe, L., Olin, J. W., Patel, R. A., Regensteiner, J. G., Schanzer, A., Shishehbor, M. H., Stewart, K. J., Treat-Jacobson, D., … Walsh, M. E. (2017). 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, *135*(12), e686–e725.
2. Aboyans, V., Ricco, J. B., Bartelink, M. E. L., Björck, M., Brodmann, M., Cohnert, T., Collet, J. P., Czerny, M., De Carlo, M., Debus, S., Espinola-Klein, C., Kahan, T., Kownator, S., Mazzolai, L., Naylor, A. R., Roffi, M., Röther, J., Sprynger, M., Tendera, M., Tepe, G., … ESC Scientific Document Group (2018). 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteriesEndorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European heart journal*, *39*(9), 763–816. 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.
3. Fowkes, F. G., Rudan, D., Rudan, I., Aboyans, V., Denenberg, J. O., McDermott, M. M., Norman, P. E., Sampson, U. K., Williams, L. J., Mensah, G. A., & Criqui, M. H. (2013). Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet (London, England)*, *382*(9901), 1329–1340.
4. Hess, C. N., Rogers, R. K., Wang, T. Y., Fu, R., Gundrum, J., Allen LaPointe, N. M., & Hiatt, W. R. (2018). Major Adverse Limb Events and 1-Year Outcomes After Peripheral Artery Revascularization. *Journal of the American College of Cardiology*, *72*(9), 999–1011.
5. Qamar, A., Morrow, D. A., Creager, M. A., Scirica, B. M., Olin, J. W., Beckman, J. A., Murphy, S. A., & Bonaca, M. P. (2020). Effect of vorapaxar on cardiovascular and limb outcomes in patients with peripheral artery disease with and without coronary artery disease: Analysis from the TRA 2°P-TIMI 50 trial. *Vascular medicine (London, England)*, *25*(2), 124–132.
6. Kumbhani, D. J., Steg, P. G., Cannon, C. P., Eagle, K. A., Smith, S. C., Jr, Goto, S., Ohman, E. M., Elbez, Y., Sritara, P., Baumgartner, I., Banerjee, S., Creager, M. A., Bhatt, D. L., & REACH Registry Investigators (2014). Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with

peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *European heart journal*, *35*(41), 2864–2872.

7. Bonaca, M. P., Gutierrez, J. A., Cannon, C., Giugliano, R., Blazing, M., Park, J. G., White, J., Tershakovec, A., & Braunwald, E. (2018). Polyvascular disease, type 2 diabetes, and long-term vascular risk: a secondary analysis of the IMPROVE-IT trial. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, *6*(12), 934–943.
8. Berger, J. S., Abramson, B. L., Lopes, R. D., Heizer, G., Rockhold, F. W., Baumgartner, I., Fowkes, F. G. R., Held, P., Katona, B. G., Norgren, L., Jones, W. S., Millegård, M., Blomster, J., Reist, C., Hiatt, W. R., Patel, M. R., & Mahaffey, K. W. (2018). Ticagrelor versus clopidogrel in patients with symptomatic peripheral artery disease and prior coronary artery disease: Insights from the EUCLID trial. *Vascular medicine (London, England)*, *23*(6), 523–530. Kudo T, Chandra FA, Ahn SS. Long-term outcomes and predictors of iliac angioplasty with selective stenting. J Vasc Surg. 2005 Sep;42(3):466-75.
9. Kavaliauskienė, Z., Antuševas, A., Kaupas, R. S., & Aleksynas, N. (2012). Recent advances in endovascular treatment of aortoiliac occlusive disease. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, *48*(12), 653–659.
10. Kudo, T., Chandra, F. A., & Ahn, S. S. (2005). Long-term outcomes and predictors of iliac angioplasty with selective stenting. *Journal of vascular surgery*, *42*(3), 466–475.
11. Brevetti, G., Piscione, F., Silvestro, A., Galasso, G., Di Donato, A., Oliva, G., Scopacasa, F., & Chiariello, M. (2003). Increased inflammatory status and higher prevalence of three-vessel coronary artery disease in patients with concomitant coronary and peripheral atherosclerosis. *Thrombosis and haemostasis*, *89*(6), 1058–1063.
12. Erren, M., Reinecke, H., Junker, R., Fobker, M., Schulte, H., Schurek, J. O., Kropf, J., Kerber, S., Breithardt, G., Assmann, G., & Cullen, P. (1999). Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *19*(10), 2355–2363.
13. Brevetti, G., Piscione, F., Schiano, V., Galasso, G., Scopacasa, F., & Chiariello, M. (2009). Concomitant coronary and peripheral arterial disease: relationship between the inflammatory status of the affected limb and the severity of coronary artery disease. *Journal of vascular surgery*, *49*(6), 1465–1471.
14. Dopheide, J. F., Rubrech, J., Trumpp, A., Geissler, P., Zeller, G. C., Bock, K., Dünschede, F., Trinh, T. T., Dorweiler, B., Münzel, T., Radsak, M. P., & Espinola-Klein, C. (2016). Leukocyte-platelet aggregates-a phenotypic characterization of different stages of peripheral arterial disease. *Platelets*, *27*(7), 658–667.
15. Berardi, C., Wassel, C. L., Decker, P. A., Larson, N. B., Kirsch, P. S., Andrade, M., Tsai, M. Y., Pankow, J. S., Sale, M. M., Sicotte, H., Tang, W., Hanson, N. Q., McDermott, M. M., Criqui, M. H., Allison, M. A., & Bielinski, S. J. (2017). Elevated Levels of Adhesion Proteins Are Associated With Low Ankle-Brachial Index. *Angiology*, *68*(4), 322–329.

16. Gardner, A. W., Montgomery, P. S., Wang, M., Chen, C., Kuroki, M., & Kim, D. J. (2019). Vascular Inflammation, Calf Muscle Oxygen Saturation, and Blood Glucose are Associated With Exercise Pressor Response in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Angiology*, *70*(8), 747–755.
17. Brevetti, G., Silvestro, A., Di Giacomo, S., Bucur, R., Di Donato, A., Schiano, V., & Scopacasa, F. (2003). Endothelial dysfunction in peripheral arterial disease is related to increase in plasma markers of inflammation and severity of peripheral circulatory impairment but not to classic risk factors and atherosclerotic burden. *Journal of vascular surgery*, *38*(2), 374–379.
18. Sotoda, Y., Hirooka, S., Orita, H., & Wakabayashi, I. (2017). Association of Serum Uric Acid Levels with Leg Ischemia in Patients with Peripheral Arterial Disease after Treatment. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, *24*(7), 725–734.
19. Shankar, A., Klein, B. E., Nieto, F. J., & Klein, R. (2008). Association between serum uric acid level and peripheral arterial disease. *Atherosclerosis*, *196*(2), 749–755.
20. Di, X., Han, W., Zhang, R., Liu, C., & Zheng, Y. (2022). C-reactive Protein, Free Fatty Acid, and Uric Acid as Predictors of Adverse Events after Endovascular Revascularization of Arterial Femoropopliteal Occlusion Lesions. *Annals of vascular surgery*, *81*, 333–342.
21. Mansour, H., Shahen, S., Sultan, H., AboElNeel, H., Shehata, H. (2022). Uric Acid as a Predictor of Peripheral Arterial Disease as Indicated by Ankle Brachial Index. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 88(1), 2781-2787.
22. Bath, J., Smith, J. B., Woodard, J., Kruse, R. L., & Vogel, T. R. (2021). Complex relationship between low albumin level and poor outcome after lower extremity procedures for peripheral artery disease. *Journal of vascular surgery*, *73*(1), 200–209.
23. Ding, C., Wang, H., Huang, X., Hu, L., Shi, Y., Li, M., Yu, Y., Zhou, W., Wang, T., Zhu, L., Bao, H., & Cheng, X. (2020). Association between serum albumin and peripheral arterial disease in hypertensive patients. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, *22*(12), 2250–2257.
24. Elrashidy, M. H., Hassan, M. H., & Abass, N. M. (2022). Uric Acid-to-Albumin Ratio as a Non-Invasive predictor for the Severity of Coronary Atherosclerosis. *SVU-International Journal of Medical Sciences*, *5*(2), 607-615.
25. Wang, X., Deng, C., Guo, F., Zhong, L., & Gao, H. (2023). The Preoperative Uric Acid-to-Albumin Ratio as a New Indicator to Predict Long-Term Prognosis After Surgery for Patients with Acute Type A Aortic Dissection. *The heart surgery forum*, *26*(1), E001–E008.
26. Özgür, Y., Akın, S., Yılmaz, N. G., Gücün, M., & Keskin, Ö. (2021). Uric acid albumin ratio as a predictive marker of short-term mortality in patients with acute kidney injury. *Clinical and experimental emergency medicine*, *8*(2), 82–88.
27. Çakmak, E. Ö., Bayam, E., Çelik, M., Kahyaoğlu, M., Eren, K., Imanov, E., Karagöz, A., & İzgi, İ. A. (2021). Uric Acid-to-Albumin Ratio: A Novel Marker for the Extent of Coronary Artery Disease in Patients with Non-ST-Elevated Myocardial Infarction. *Pulse (Basel, Switzerland)*, *8*(3-4), 99–107.
28. Li, S., Chen, H., Zhou, L., Cui, H., Liang, S., & Li, H. (2022). The uric acid to albumin ratio: a novel predictor of long-term cardiac mortality in patients with unstable angina pectoris after percutaneous

coronary intervention. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, *82*(4), 304–310.

29. Zhang, Y., Xu, Z., He, W., Lin, Z., Liu, Y., Dai, Y., Chen, W., Chen, W., He, W., Duan, C., He, P., Liu, Y., & Tan, N. (2022). Elevated Serum Uric Acid/Albumin Ratio as a Predictor of Post-Contrast Acute Kidney Injury After Percutaneous Coronary Intervention in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of inflammation research*, *15*, 5361–5371.
30. Karayiğit O. Association of serum uric acid/albumin ratio with completely occluded infarct-related artery in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. J Med Palliat Care / JOMPAC / jompac. 2023; 4(1): 21-27.
31. Wang, C. S., Sun, Y., & Ren, J. (2023). Uric Acid to Albumin Ratio, A Novel Biomarker of Cardiovascular Disease. *Angiology*, 33197231178888. Advance online publication.
32. Selçuk, M., Çınar, T., Şaylık, F., Akbulut, T., Asal, S., Çiçek, V., Hayıroğlu, M. İ., & Tanboğa, İ. H. (2022). Predictive value of uric acid/albumin ratio for the prediction of new-onset atrial fibrillation in patients with ST-Elevation myocardial infarction. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*, *74*(3), 156–164.
33. Fowkes, F. G., Aboyans, V., Fowkes, F. J., McDermott, M. M., Sampson, U. K., & Criqui, M. H. (2017). Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nature reviews. Cardiology*, *14*(3), 156–170.
34. Virani, S. S., Alonso, A., Benjamin, E. J., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Delling, F. N., Djousse, L., Elkind, M. S. V., Ferguson, J. F., Fornage, M., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., Kwan, T. W., Lackland, D. T., Lewis, T. T., … American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2020). Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, *141*(9), e139–e596.
35. Colantonio, L. D., Hubbard, D., Monda, K. L., Mues, K. E., Huang, L., Dai, Y., Jackson, E. A., Brown, T. M., Rosenson, R. S., Woodward, M., Muntner, P., & Farkouh, M. E. (2020). Atherosclerotic Risk and Statin Use Among Patients With Peripheral Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, *76*(3), 251–264.
36. Agarwal, S., Sud, K., & Shishehbor, M. H. (2016). Nationwide Trends of Hospital Admission and Outcomes Among Critical Limb Ischemia Patients: From 2003-2011. *Journal of the American College of Cardiology*, *67*(16), 1901–1913.
37. Criqui, M. H., & Aboyans, V. (2015). Epidemiology of peripheral artery disease. *Circulation research*, *116*(9), 1509–1526.
38. Forbang, N. I., Criqui, M. H., Allison, M. A., Ix, J. H., Steffen, B. T., Cushman, M., & Tsai, M. Y. (2016). Sex and ethnic differences in the associations between lipoprotein(a) and peripheral arterial disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of vascular surgery*, *63*(2), 453–458.
39. Ho, C. Y., & Shanahan, C. M. (2016). Medial Arterial Calcification: An Overlooked Player in Peripheral Arterial Disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *36*(8), 1475–1482.

40. Narula, N., Olin, J. W., & Narula, N. (2020). Pathologic Disparities Between Peripheral Artery Disease and Coronary Artery Disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *40*(9), 1982–1989.
41. Narula, N., Dannenberg, A. J., Olin, J. W., Bhatt, D. L., Johnson, K. W., Nadkarni, G., Min, J., Torii, S., Poojary, P., Anand, S. S., Bax, J. J., Yusuf, S., Virmani, R., & Narula, J. (2018). Pathology of Peripheral Artery Disease in Patients With Critical Limb Ischemia. *Journal of the American College of Cardiology*, *72*(18), 2152–2163.
42. Joosten, M. M., Pai, J. K., Bertoia, M. L., Rimm, E. B., Spiegelman, D., Mittleman, M. A., & Mukamal, K. J. (2012). Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA*, *308*(16), 1660–1667.
43. Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., Cooney, M. T., Corrà, U., Cosyns, B., Deaton, C., Graham, I., Hall, M. S., Hobbs, F. D. R., Løchen, M. L., Löllgen, H., Marques-Vidal, P., Perk, J., Prescott, E., Redon, J., Richter, D. J., … ESC Scientific Document Group (2016). 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). *European heart journal*, *37*(29), 2315–2381.
44. Garg, P. K., Biggs, M. L., Carnethon, M., Ix, J. H., Criqui, M. H., Britton, K. A., Djoussé, L., Sutton-Tyrrell, K., Newman, A. B., Cushman, M., & Mukamal, K. J. (2014). Metabolic syndrome and risk of incident peripheral artery disease: the cardiovascular health study. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, *63*(2), 413–419.
45. Ruiz-Canela, M., Estruch, R., Corella, D., Salas-Salvadó, J., & Martínez-González, M. A. (2014). Association of Mediterranean diet with peripheral artery disease: the PREDIMED randomized trial. *JAMA*, *311*(4), 415–417.
46. Beckman, J. A., Duncan, M. S., Damrauer, S. M., Wells, Q. S., Barnett, J. V., Wasserman, D. H., Bedimo, R. J., Butt, A. A., Marconi, V. C., Sico, J. J., Tindle, H. A., Bonaca, M. P., Aday, A. W., & Freiberg, M. S. (2019). Microvascular Disease, Peripheral Artery Disease, and Amputation. *Circulation*, *140*(6), 449–458.
47. Vidula, H., Liu, K., Criqui, M. H., Szklo, M., Allison, M., Sibley, C., Ouyang, P., Tracy, R. P., Chan, C., & McDermott, M. M. (2015). Metabolic syndrome and incident peripheral artery disease - the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*, *243*(1), 198–203.
48. Low Wang, C. C., Blomster, J. I., Heizer, G., Berger, J. S., Baumgartner, I., Fowkes, F. G. R., Held, P., Katona, B. G., Norgren, L., Jones, W. S., Lopes, R. D., Olin, J. W., Rockhold, F. W., Mahaffey, K. W., Patel, M. R., Hiatt, W. R., & EUCLID Trial Executive Committee and Investigators (2018). Cardiovascular and Limb Outcomes in Patients With Diabetes and Peripheral Artery Disease: The EUCLID Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, *72*(25), 3274–3284.

49. Adam, L., Strickler, E., Borozadi, M. K., Bein, S., Bano, A., Muka, T., Drexel, H., & Dopheide, J. F. (2023). Prognostic Role of Polyvascular Involvement in Patients with Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Journal of clinical medicine*, *12*(10), 3410.
50. Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Das, S. R., Delling, F. N., Djousse, L., Elkind, M. S. V., Ferguson, J. F., Fornage, M., Jordan, L. C., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., Kwan, T. W., … American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2019). Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, *139*(10), e56–e528.
51. Toth PP, Philip S, Hull M, Granowitz C. Hypertriglyceridemia is associated with an increased risk of peripheral arterial revascularization in high-risk statin-treated patients: A large administrative retrospective analysis. Clin Cardiol. 2019 Oct;42(10):908-913.
52. Yi, C., Junyi, G., Fengju, L., Qing, Z., & Jie, C. (2023). Association between lipoprotein(a) and peripheral arterial disease in coronary artery bypass grafting patients. *Clinical cardiology*, *46*(5), 512–520.
53. Gurdasani, D., Sjouke, B., Tsimikas, S., Hovingh, G. K., Luben, R. N., Wainwright, N. W., Pomilla, C., Wareham, N. J., Khaw, K. T., Boekholdt, S. M., & Sandhu, M. S. (2012). Lipoprotein(a) and risk of coronary, cerebrovascular, and peripheral artery disease: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *32*(12), 3058–3065.
54. Laschkolnig, A., Kollerits, B., Lamina, C., Meisinger, C., Rantner, B., Stadler, M., Peters, A., Koenig, W., Stöckl, A., Dähnhardt, D., Böger, C. A., Krämer, B. K., Fraedrich, G., Strauch, K., & Kronenberg, F. (2014). Lipoprotein (a) concentrations, apolipoprotein (a) phenotypes, and peripheral arterial disease in three independent cohorts. *Cardiovascular research*, *103*(1), 28–36.
55. Rein, P., Saely, C. H., Silbernagel, G., Vonbank, A., Mathies, R., Drexel, H., & Baumgartner, I. (2015). Systemic inflammation is higher in peripheral artery disease than in stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*, *239*(2), 299–303.
56. Ding, N., Yang, C., Ballew, S. H., Kalbaugh, C. A., McEvoy, J. W., Salameh, M., Aguilar, D., Hoogeveen, R. C., Nambi, V., Selvin, E., Folsom, A. R., Heiss, G., Coresh, J., Ballantyne, C. M., & Matsushita, K. (2020). Fibrosis and Inflammatory Markers and Long-Term Risk of Peripheral Artery Disease: The ARIC Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *40*(9), 2322–2331.
57. Brevetti, G., Giugliano, G., Brevetti, L., & Hiatt, W. R. (2010). Inflammation in peripheral artery disease. *Circulation*, *122*(18), 1862–1875.
58. Ouriel K. (2001). Peripheral arterial disease. *Lancet (London, England)*, *358*(9289), 1257–1264.
59. McDermott, M. M., Liu, K., Green, D., Greenland, P., Tian, L., Kibbe, M., Tracy, R., Shah, S., Wilkins, J. T., Huffman, M., Zhao, L., Huang, C. C., Auerbach, A., Liao, Y., Skelly, C. L., McCarthy, W., & Lloyd Jones, D. (2016). Changes in D-dimer and inflammatory biomarkers before ischemic events in patients with peripheral artery disease: The BRAVO Study. *Vascular medicine (London, England)*, *21*(1), 12–20.

60. Klarin, D., Lynch, J., Aragam, K., Chaffin, M., Assimes, T. L., Huang, J., Lee, K. M., Shao, Q., Huffman, J. E., Natarajan, P., Arya, S., Small, A., Sun, Y. V., Vujkovic, M., Freiberg, M. S., Wang, L., Chen, J., Saleheen, D., Lee, J. S., Miller, D. R., … Damrauer, S. M. (2019). Genome-wide association study of peripheral artery disease in the Million Veteran Program. *Nature medicine*, *25*(8), 1274–1279.
61. McDermott M. M. (2015). Lower extremity manifestations of peripheral artery disease: the pathophysiologic and functional implications of leg ischemia. *Circulation research*, *116*(9), 1540–1550.
62. McDermott, M. M., Greenland, P., Liu, K., Guralnik, J. M., Celic, L., Criqui, M. H., Chan, C., Martin, G. J., Schneider, J., Pearce, W. H., Taylor, L. M., & Clark, E. (2002). The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. *Annals of internal medicine*, *136*(12), 873–883.
63. Long-term mortality and its predictors in patients with critical leg ischaemia. The I.C.A.I. Group (Gruppo di Studio dell'Ischemia Cronica Critica degli Arti Inferiori). The Study Group of Criticial Chronic Ischemia of the Lower Exremities. (1997). *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, *14*(2), 91–95.
64. Jude, E. B., Oyibo, S. O., Chalmers, N., & Boulton, A. J. (2001). Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes care*, *24*(8), 1433–1437.
65. Xu, D., Zou, L., Xing, Y., Hou, L., Wei, Y., Zhang, J., Qiao, Y., Hu, D., Xu, Y., Li, J., & Ma, Y. (2013). Diagnostic value of ankle-brachial index in peripheral arterial disease: a meta-analysis. *The Canadian journal of cardiology*, *29*(4), 492–498.
66. Aboyans, V., Criqui, M. H., Abraham, P., Allison, M. A., Creager, M. A., Diehm, C., Fowkes, F. G., Hiatt, W. R., Jönsson, B., Lacroix, P., Marin, B., McDermott, M. M., Norgren, L., Pande, R. L., Preux, P. M., Stoffers, H. E., Treat-Jacobson, D., American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Clinical Cardiology, … Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia (2012). Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, *126*(24), 2890–2909.
67. Muro, Y., Sugiura, K., Morita, Y., & Tomita, Y. (2009). An evaluation of the efficacy of the toe brachial index measuring vascular involvement in systemic sclerosis and other connective tissue diseases. *Clinical and experimental rheumatology*, *27*(3 Suppl 54), 26–31.
68. Tehan, P. E., Santos, D., & Chuter, V. H. (2016). A systematic review of the sensitivity and specificity of the toe-brachial index for detecting peripheral artery disease. *Vascular medicine (London, England)*, *21*(4), 382–389.
69. Aday, A. W., Kinlay, S., & Gerhard-Herman, M. D. (2018). Comparison of different exercise ankle pressure indices in the diagnosis of peripheral artery disease. *Vascular medicine (London, England)*, *23*(6), 541–548.

70. Hammad, T. A., Strefling, J. A., Zellers, P. R., Reed, G. W., Venkatachalam, S., Lowry, A. M., Gornik, H. L., Bartholomew, J. R., Blackstone, E. H., & Shishehbor, M. H. (2015). The Effect of Post-Exercise Ankle-Brachial Index on Lower Extremity Revascularization. *JACC. Cardiovascular interventions*, *8*(9), 1238–1244.
71. de Vries, S. O., Hunink, M. G., & Polak, J. F. (1996). Summary receiver operating characteristic curves as a technique for meta-analysis of the diagnostic performance of duplex ultrasonography in peripheral arterial disease. *Academic radiology*, *3*(4), 361–369.
72. Koelemay, M. J., den Hartog, D., Prins, M. H., Kromhout, J. G., Legemate, D. A., & Jacobs, M. J. (1996). Diagnosis of arterial disease of the lower extremities with duplex ultrasonography. *The British journal of surgery*, *83*(3), 404–409.
73. Zierler, R. E., Jordan, W. D., Lal, B. K., Mussa, F., Leers, S., Fulton, J., Pevec, W., Hill, A., & Murad, M. H. (2018). The Society for Vascular Surgery practice guidelines on follow-up after vascular surgery arterial procedures. *Journal of vascular surgery*, *68*(1), 256–284.
74. Wilson, D. G., Harris, S. K., Barton, C., Crawford, J. D., Azarbal, A. F., Jung, E., Mitchell, E. L., Landry, G. J., & Moneta, G. L. (2018). Tibial artery duplex ultrasound-derived peak systolic velocities may be an objective performance measure after above-knee endovascular therapy for arterial stenosis. *Journal of vascular surgery*, *68*(2), 481–486.
75. Met, R., Bipat, S., Legemate, D. A., Reekers, J. A., & Koelemay, M. J. (2009). Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, *301*(4), 415–424.
76. Koelemay, M. J., Lijmer, J. G., Stoker, J., Legemate, D. A., & Bossuyt, P. M. (2001). Magnetic resonance angiography for the evaluation of lower extremity arterial disease: a meta-analysis. *JAMA*, *285*(10), 1338–1345.
77. Clark, D., 3rd, Cain, L. R., Blaha, M. J., DeFilippis, A. P., Mentz, R. J., Kamimura, D., White, W. B., Butler, K. R., Robertson, R. M., Bhatnagar, A., Butler, J., Correa, A., Benjamin, E. J., & Hall, M. E. (2019). Cigarette Smoking and Subclinical Peripheral Arterial Disease in Blacks of the Jackson Heart Study. *Journal of the American Heart Association*, *8*(3), e010674.
78. Ghosh-Swaby, O. R., Goodman, S. G., Leiter, L. A., Cheng, A., Connelly, K. A., Fitchett, D., Jüni, P., Farkouh, M. E., & Udell, J. A. (2020). Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular outcome trials. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, *8*(5), 418–435.
79. Grant, P. J., & Cosentino, F. (2019). The 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: New features and the 'Ten Commandments' of the 2019 Guidelines are discussed by Professor Peter J. Grant and Professor Francesco Cosentino, the Task Force chairmen. *European heart journal*, *40*(39), 3215–3217.
80. Verma, S., Mazer, C. D., Al-Omran, M., Inzucchi, S. E., Fitchett, D., Hehnke, U., George, J. T., & Zinman, B. (2018). Cardiovascular Outcomes and Safety of Empagliflozin in Patients With Type 2

Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease: A Subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation*, *137*(4), 405–407.

81. Dhatariya, K., Bain, S. C., Buse, J. B., Simpson, R., Tarnow, L., Kaltoft, M. S., Stellfeld, M., Tornøe, K., Pratley, R. E., & LEADER Publication Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators (2018). The Impact of Liraglutide on Diabetes-Related Foot Ulceration and Associated Complications in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk for Cardiovascular Events: Results From the LEADER Trial. *Diabetes care*, *41*(10), 2229–2235.
82. Watson, L., Ellis, B., & Leng, G. C. (2008). Exercise for intermittent claudication. *The Cochrane database of systematic reviews*, (4), CD000990.
83. Lane, R., Ellis, B., Watson, L., & Leng, G. C. (2014). Exercise for intermittent claudication. *The Cochrane database of systematic reviews*, (7), CD000990.
84. Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002). Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ (Clinical research ed.)*, *324*(7329), 71–86.
85. Fowkes, F. G., Price, J. F., Stewart, M. C., Butcher, I., Leng, G. C., Pell, A. C., Sandercock, P. A., Fox, K. A., Lowe, G. D., Murray, G. D., & Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists (2010). Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*, *303*(9), 841–848.
86. Belch, J., MacCuish, A., Campbell, I., Cobbe, S., Taylor, R., Prescott, R., Lee, R., Bancroft, J., MacEwan, S., Shepherd, J., Macfarlane, P., Morris, A., Jung, R., Kelly, C., Connacher, A., Peden, N., Jamieson, A., Matthews, D., Leese, G., McKnight, J., … Royal College of Physicians Edinburgh (2008). The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ (Clinical research ed.)*, *337*, a1840.
87. CAPRIE Steering Committee (1996). A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet (London, England)*, *348*(9038), 1329–1339.
88. Cacoub, P. P., Bhatt, D. L., Steg, P. G., Topol, E. J., Creager, M. A., & CHARISMA Investigators (2009). Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *European heart journal*, *30*(2), 192–201.
89. Bhatt, D. L., Flather, M. D., Hacke, W., Berger, P. B., Black, H. R., Boden, W. E., Cacoub, P., Cohen, E. A., Creager, M. A., Easton, J. D., Hamm, C. W., Hankey, G. J., Johnston, S. C., Mak, K. H., Mas, J. L., Montalescot, G., Pearson, T. A., Steg, P. G., Steinhubl, S. R., Weber, M. A., … CHARISMA Investigators (2007). Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Journal of the American College of Cardiology*, *49*(19), 1982–1988.
90. Debus, E. S., Nehler, M. R., Govsyeyev, N., Bauersachs, R. M., Anand, S. S., Patel, M. R., Fanelli, F., Capell, W. H., Brackin, T., Hinterreiter, F., Krievins, D., Nault, P., Piffaretti, G., Svetlikov, A., Jaeger, N., Hess, C. N., Sillesen, H. H., Conte, M., Mills, J., Muehlhofer, E., … Bonaca, M. P.

(2021). Effect of Rivaroxaban and Aspirin in Patients With Peripheral Artery Disease Undergoing Surgical Revascularization: Insights From the VOYAGER PAD Trial. *Circulation*, *144*(14), 1104–1116.

91. Boekholdt, S. M., Hovingh, G. K., Mora, S., Arsenault, B. J., Amarenco, P., Pedersen, T. R., LaRosa, J. C., Waters, D. D., DeMicco, D. A., Simes, R. J., Keech, A. C., Colquhoun, D., Hitman, G. A., Betteridge, D. J., Clearfield, M. B., Downs, J. R., Colhoun, H. M., Gotto, A. M., Jr, Ridker, P. M., Grundy, S. M., … Kastelein, J. J. (2014). Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *Journal of the American College of Cardiology*, *64*(5), 485–494.
92. Bonaca, M. P., Nault, P., Giugliano, R. P., Keech, A. C., Pineda, A. L., Kanevsky, E., Kuder, J., Murphy, S. A., Jukema, J. W., Lewis, B. S., Tokgozoglu, L., Somaratne, R., Sever, P. S., Pedersen, T. R., & Sabatine, M. S. (2018). Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*, *137*(4), 338–350.
93. Schwartz, G. G., Steg, P. G., Szarek, M., Bittner, V. A., Diaz, R., Goodman, S. G., Kim, Y. U., Jukema, J. W., Pordy, R., Roe, M. T., White, H. D., Bhatt, D. L., & ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators* (2020). Peripheral Artery Disease and Venous Thromboembolic Events After Acute Coronary Syndrome: Role of Lipoprotein(a) and Modification by Alirocumab: Prespecified Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial. *Circulation*, *141*(20), 1608–1617.
94. Bonaca, M. P., & Creager, M. A. (2015). Pharmacological treatment and current management of peripheral artery disease. *Circulation research*, *116*(9), 1579–1598.
95. Heart Protection Study Collaborative Group (2007). Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *Journal of vascular surgery*, *45*(4), 645–654.
96. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., De Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M. R., Tokgozoglu, L., … ESC Scientific Document Group (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European heart journal*, *41*(1), 111–188.
97. Mohler, E. R., 3rd, Hiatt, W. R., & Creager, M. A. (2003). Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation*, *108*(12), 1481–1486.
98. Arya, S., Khakharia, A., Binney, Z. O., DeMartino, R. R., Brewster, L. P., Goodney, P. P., & Wilson, P. W. F. (2018). Association of Statin Dose With Amputation and Survival in Patients With Peripheral Artery Disease. *Circulation*, *137*(14), 1435–1446.

99. Westin, G. G., Armstrong, E. J., Bang, H., Yeo, K. K., Anderson, D., Dawson, D. L., Pevec, W. C., Amsterdam, E. A., & Laird, J. R. (2014). Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *Journal of the American College of Cardiology*, *63*(7), 682–690.
100. Sabatine, M. S., Giugliano, R. P., Keech, A. C., Honarpour, N., Wiviott, S. D., Murphy, S. A., Kuder, J. F., Wang, H., Liu, T., Wasserman, S. M., Sever, P. S., Pedersen, T. R., & FOURIER Steering Committee and Investigators (2017). Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine*, *376*(18), 1713–1722.
101. Pande, R. L., Hiatt, W. R., Zhang, P., Hittel, N., & Creager, M. A. (2010). A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. *Vascular medicine (London, England)*, *15*(3), 181–188.
102. Dawson, D. L., Cutler, B. S., Hiatt, W. R., Hobson, R. W., 2nd, Martin, J. D., Bortey, E. B., Forbes, W. P., & Strandness, D. E., Jr (2000). A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *The American journal of medicine*, *109*(7), 523–530.
103. O'Donnell, M. E., Badger, S. A., Sharif, M. A., Young, I. S., Lee, B., & Soong, C. V. (2009). The vascular and biochemical effects of cilostazol in patients with peripheral arterial disease. *Journal of vascular surgery*, *49*(5), 1226–1234.
104. Schillinger, M., & Minar, E. (2012). Percutaneous treatment of peripheral artery disease: novel techniques. *Circulation*, *126*(20), 2433–2440.
105. Otsuka, F., Vorpahl, M., Nakano, M., Foerst, J., Newell, J. B., Sakakura, K., Kutys, R., Ladich, E., Finn, A. V., Kolodgie, F. D., & Virmani, R. (2014). Pathology of second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in humans. *Circulation*, *129*(2), 211–223.
106. Schmidt, A., Piorkowski, M., Werner, M., Ulrich, M., Bausback, Y., Bräunlich, S., Ick, H., Schuster, J., Botsios, S., Kruse, H. J., Varcoe, R. L., & Scheinert, D. (2011). First experience with drug-eluting balloons in infrapopliteal arteries: restenosis rate and clinical outcome. *Journal of the American College of Cardiology*, *58*(11), 1105–1109.
107. Tepe, G., Zeller, T., Albrecht, T., Heller, S., Schwarzwälder, U., Beregi, J. P., Claussen, C. D., Oldenburg, A., Scheller, B., & Speck, U. (2008). Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *The New England journal of medicine*, *358*(7), 689–699.
108. Werk, M., Langner, S., Reinkensmeier, B., Boettcher, H. F., Tepe, G., Dietz, U., Hosten, N., Hamm, B., Speck, U., & Ricke, J. (2008). Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial. *Circulation*, *118*(13), 1358–1365.
109. Cassese, S., Byrne, R. A., Ott, I., Ndrepepa, G., Nerad, M., Kastrati, A., & Fusaro, M. (2012). Paclitaxel-coated versus uncoated balloon angioplasty reduces target lesion revascularization in patients with femoropopliteal arterial disease: a meta-analysis of randomized trials. *Circulation. Cardiovascular interventions*, *5*(4), 582–589.

110. Rastan, A., Noory, E., & Zeller, T. (2012). Drug-eluting stents for treatment of focal infrapopliteal lesions. *VASA. Zeitschrift fur Gefasskrankheiten*, *41*(2), 90–95.
111. Scheinert, D., Katsanos, K., Zeller, T., Koppensteiner, R., Commeau, P., Bosiers, M., Krankenberg, H., Baumgartner, I., Siablis, D., Lammer, J., Van Ransbeeck, M., Qureshi, A. C., Stoll, H. P., & ACHILLES Investigators (2012). A prospective randomized multicenter comparison of balloon angioplasty and infrapopliteal stenting with the sirolimus-eluting stent in patients with ischemic peripheral arterial disease: 1-year results from the ACHILLES trial. *Journal of the American College of Cardiology*, *60*(22), 2290–2295.
112. Fusaro, M., Cassese, S., Ndrepepa, G., Tepe, G., King, L., Ott, I., Nerad, M., Schunkert, H., & Kastrati, A. (2013). Drug-eluting stents for revascularization of infrapopliteal arteries: updated meta-analysis of randomized trials. *JACC. Cardiovascular interventions*, *6*(12), 1284–1293.
113. Dake, M. D., Ansel, G. M., Jaff, M. R., Ohki, T., Saxon, R. R., Smouse, H. B., Zeller, T., Roubin, G. S., Burket, M. W., Khatib, Y., Snyder, S. A., Ragheb, A. O., White, J. K., Machan, L. S., & Zilver PTX Investigators (2011). Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circulation. Cardiovascular interventions*, *4*(5), 495–504.
114. Lammer, J., Bosiers, M., Zeller, T., Schillinger, M., Boone, E., Zaugg, M. J., Verta, P., Peng, L., Gao, X., & Schwartz, L. B. (2011). First clinical trial of nitinol self-expanding everolimus-eluting stent implantation for peripheral arterial occlusive disease. *Journal of vascular surgery*, *54*(2), 394–401.
115. Rogers, J. H., & Laird, J. R. (2007). Overview of new technologies for lower extremity revascularization. *Circulation*, *116*(18), 2072–2085.
116. Vartanian, S. M., & Conte, M. S. (2015). Surgical intervention for peripheral arterial disease. *Circulation research*, *116*(9), 1614–1628.
117. Libby P. (2007). Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutrition reviews*, *65*(12 Pt 2), S140–S146.
118. Libby, P., Ridker, P. M., & Maseri, A. (2002). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, *105*(9), 1135–1143.
119. Galkina, E., & Ley, K. (2009). Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis (*). *Annual review of immunology*, *27*, 165–197.
120. Hoogeveen, R. C., Morrison, A., Boerwinkle, E., Miles, J. S., Rhodes, C. E., Sharrett, A. R., & Ballantyne, C. M. (2005). Plasma MCP-1 level and risk for peripheral arterial disease and incident coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities study. *Atherosclerosis*, *183*(2), 301–307.
121. Tzoulaki, I., Murray, G. D., Lee, A. J., Rumley, A., Lowe, G. D., & Fowkes, F. G. (2005). C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. *Circulation*, *112*(7), 976–983.

122. Bojic, M., Cejka, D., Bielesz, B., Schernthaner, G. H., & Höbaus, C. (2023). Secondary calciprotein particle size is associated with patient mortality in peripheral artery disease. *Atherosclerosis*, *370*, 12–17.
123. Feig, D. I., Kang, D. H., & Johnson, R. J. (2008). Uric acid and cardiovascular risk. *The New England* journal *of medicine*, *359*(17), 1811–1821.
124. Kang, D. H., Park, S. K., Lee, I. K., & Johnson, R. J. (2005). Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, *16*(12), 3553–3562.
125. Langlois, M., De Bacquer, D., Duprez, D., De Buyzere, M., Delanghe, J., & Blaton, V. (2003). Serum uric acid in hypertensive patients with and without peripheral arterial disease. *Atherosclerosis*, *168*(1), 163–168.
126. Taher, R., Sara, J. D., Prasad, M., Kolluri, N., Toya, T., Lerman, L. O., & Lerman, A. (2019). Elevated serum uric acid is associated with peripheral endothelial dysfunction in women. *Atherosclerosis*, *290*, 37–43.
127. Tseng C. H. (2004). Independent association of uric acid levels with peripheral arterial disease in Taiwanese patients with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, *21*(7), 724–729. Shou, Z., Zhao, Y., Zhang, Y., & Li, S. (2020). Risk factors for peripheral arterial disease in elderly patients with Type-2 diabetes mellitus: A clinical study. *Pakistan journal of medical sciences*, *36*(6), 1344–1348.
128. Li, Y., Lu, J., Wu, X., & Yang, C. (2014). Serum uric acid concentration and asymptomatic hyperuricemia with subclinical organ damage in general population. *Angiology*, *65*(7), 634–640.
129. Zhang, L., Zhou, J., Li, Q., Yu, H. Y., Li, M., Zhang, F., Bao, Y. Q., & Jia, W. P. (2010). *Zhonghua yi xue za zhi*, *90*(10), 653–657.
130. Zhan, Y., Dong, Y., Tang, Z., Zhang, F., Hu, D., & Yu, J. (2015). Serum Uric Acid, Gender, and Low Ankle Brachial Index in Adults With High Cardiovascular Risk. *Angiology*, *66*(7), 687–691.
131. Song, M., Li, N., Yao, Y., Wang, K., Yang, J., Cui, Q., Geng, B., Chen, J., Wang, Y., Cheng, W., & Zhou, Y. (2019). Longitudinal association between serum uric acid levels and multiterritorial atherosclerosis. *Journal of cellular and molecular medicine*, *23*(8), 4970–4979.
132. Soeters, P. B., Wolfe, R. R., & Shenkin, A. (2019). Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, *43*(2), 181–193.
133. Okur, K. T., Ozan, F., Kahraman, M., Melez, M., Ünlü, Ö. C., & Altun, İ. (2023). Assessment of the risk factors determining the prognosis of major and minor limb amputations in patients with diabetic foot ulcers. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*, 10.17219/acem/163240. Advance online publication.
134. Mansoor, Z., & Modaweb, A. (2022). Predicting Amputation in Patients With Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review. *Cureus*, *14*(7), e27245.
135. Chahrour, M. A., Kharroubi, H., Al Tannir, A. H., Assi, S., Habib, J. R., & Hoballah, J. J. (2021). Hypoalbuminemia is Associated with Mortality in Patients Undergoing Lower Extremity Amputation. *Annals of vascular surgery*, *77*, 138–145.

136. Seçkin, M. F., Özcan, Ç., Çamur, S., Polat, Ö., & Batar, S. (2022). Predictive Factors and Amputation Level for Reamputation in Patients With Diabetic Foot: A Retrospective Case-Control Study. *The Journal of foot and ankle surgery : official publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons*, *61*(1), 43–47.
137. Lu, Q., Wang, J., Wei, X., Wang, G., & Xu, Y. (2021). Risk Factors for Major Amputation in Diabetic Foot Ulcer Patients. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, *14*, 2019–2027.