T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PERİFERİK ARTER HASTALARINA UYGULANAN PERKUTAN TRANSLUMİNAL BALON ANJİOPLASTİ TEDAVİSİNİN ENFLAMATUAR BİYOBELİRTEÇLERE ETKİSİ

GİZEM KAYNAR BEYAZ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. SEVGİ KALKANLI TAŞ

İMMÜNOLOJİ ANA BİLİM DALI
İMMÜNOLOJİ DOKTORA PROGRAMI

DOKTORA TEZİ
KASIM/2025

İTHAF

“Aileme ithaf ediyorum”

TEŞEKKÜR

İmmünoloji doktora eğitimim ve tez sürecim boyunca emeğini ve desteğini benden esirgemeyen, 2023 yılında HATAY şehrinde ikamet ettiğimden dolayı MARAŞ depremini yaşamış ve bu depremde maalesef evimi, çalışma arkadaşlarımı ve sevdiğim insanları kaybetmiş bir depremzede olarak hayata devam etmeye çalışırken, tez sürecimde yaşadığım bütün sıkıntılarda her daim yanımda olan anlayış gösteren ve bu zorlu süreci kolaylaştırmak adına yardımcı olan bilgi ve deneyimlerini aktararak yol gösterici olan kıymetli hocam, İmmünoloji anabilim dalı başkanı ve tez danışmanım Prof. Dr. Sevgi KALKANLI TAŞ'a,

Doktora eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım değerli Sağlık Bilimleri Üniversitesi İmmünoloji Anabilim Dalı hocalarıma,

Her zaman her koşulda desteklerini yanımda hissettiğim ve hasta örneklem sürecinde de beni yalnız bırakmayan sevgili eşim Doç. Dr. Metin Onur BEYAZ'a ve çocuklarım Gurur Ata BEYAZ ile doktora sürecinde hayatımıza dahil olan miniğim Kıvanç Arel BEYAZ'a, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

İTHAF iv
TEŞEKKÜR v
İÇİNDEKİLER vi
TABLOLAR LİSTESİ viii
ŞEKİLLER LİSTESİ ix
ÖZET xiii
ABSTRACT xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. FEMORO-POPLİTEAL PERİFERİK ARTER HASTALIĞI 3
2.2. RİSK FAKTÖRLERİ 3
2.2.1. Hiperkolesterolemi 3
2.2.2. Diabetes Mellitus (DM) 4
2.2.3. Hipertansiyon (HT) 5
2.2.4. Trombositler 6
2.2.5. Sigara 6
2.2.6. Yaş 6
2.2.7. Cinsiyet 7
2.3. AYAK BİLEĞİ-KOL İNDEKSİ (AKİ) 7
2.4. ENFLAMATUAR BİYOBELİRTEÇLER VE PERİFERİK ARTER HASTALIĞI 8
2.4.1. Enflamatuar Sitokinler ve Kaskad Mekanizmaları 9
2.4.1.1. Genel enflamasyon ve sitokin kaskadı 9
2.4.1.2. IL-1β 10
2.4.1.3. IL-2 11
2.4.1.4. IL-6 11
2.4.1.5. IL-8 12
2.4.1.6. IL-10 12
2.4.1.7. IL-13 13
2.4.1.8. TGF-β 133
2.4.1.9. TNF-α 14
2.5. PTBA İŞLEMİ VE İNFLAMATUAR YANIT 15
2.5.1. PTBA İşlemi ve Endotel Hasarı 16
2.5.2. Enflamatuar Biyobelirteçler 17
3. GEREÇ VE YÖNTEM 18

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI 18
3.2. KATILIMCI SEÇİMİ 18
3.3. DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ 18
3.4. KLİNİK VE DEMOGRAFİK VERİLER 19
3.5. KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI VE SAKLANMASI 19
3.6. SİTOKİN ÖLÇÜMLERİ (ELISA YÖNTEMİ) 19
3.6.1. Plazma IL-1 β Tayini 19
3.6.2 Plasma IL-2 Tayini 20
3.6.3. Plazma IL-6 Tayini 20
3.6.4. Plazma IL-8 Tayini 21
3.6.5. Plazma IL-10 Tayini 21
3.6.6. Plazma IL-13 Tayini 22
3.6.7. Plazma TGF- β Tayini 22
3.6.8. Plazma TNF-α Tayini 23
3.7. HEMATOLOJİK PARAMETRELER 24
3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 25
4. BULGULAR 26
4.1. TEMEL KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER 26
4.2. PTA SONRASI HEMODİNAMİK YANIT 27
4.3. PRO-ENFLAMATUAR SİTOKİNLERDE DEĞİŞİKLİKLER 28
4.4. ANTİ-ENFLAMATUVAR VE DÜZENLEYİCİ SİTOKİNLERDE DEĞİŞİKLİKLER 28
4.5. AKUT FAZ REAKTANLARINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER 28
4.6. HEMATOLOJİK PARAMETRELER VE ENFLAMATUVAR ORANLAR 29
4.7. HEMODİNAMİK İYİLEŞME İLE ENFLAMATUVAR BELİRTEÇLER ARASINDAKİ İLİŞKİ 30
4.8. ALT GRUP ANALİZLERİ 322
5. TARTIŞMA 388
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 455
KAYNAKLAR 477
EKLER 511

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4.1. Demografik veriler ve klinik bulgular.....266

Tablo 4.2. Periferik arteryel hastalık transluminal anjioplasti uygulama öncesi kan serum enflamatuar / anti-enflamatuar belirteçler ve AKİ ortalama değerleri ..277

Tablo 4.3. Periferik arteryel hastalık transluminal anjioplasti uygulama sonrası kan serum enflamatuar / anti-enflamatuar belirteçler ve AKİ ortalama değerleri ...299

Tablo 4.4. Transluminal anjioplasti uygulama öncesi ve sonrası enflamatuar / anti-enlamatuar belirteçlerin ve AKİ ortalama değerlerinin istatistiksel analizi 309

Tablo 4.5. Sitokin, akut faz ve hematolojik parametre değişimlerinin (Δ) AKİ, yaş ve VKİ ile korelasyonu 30

Tablo 4.6. Cinsiyete göre sitokin, akut faz reaktanı ve hematolojik parametrelerin PTBA öncesi ve sonrası değişimi.....32

Tablo 4.7. Lezyon lokalizasyonuna göre (infrainguinal–suprainguinal) sitokin, akut faz reaktanı ve hematolojik parametrelerin PTBA öncesi ve sonrası değişimi.....33

Tablo 4.8. Sigara kullanım durumuna göre sitokin, akut faz reaktanı ve hematolojik parametrelerin PTBA öncesi ve sonrası değişimi 35

Tablo 4.9. Diyabetes mellitus varlığına göre sitokin, akut faz reaktanı ve hematolojik parametrelerin PTBA öncesi ve sonrası değişimi 366

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Ayak bileği kol indeksi ölçümü 8

Şekil 4.1. Parametre değişimlerinin (Δ) AKİ, yaş ve VKİ ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyonları 31

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

AKİ : Ayak Bileği–Kol İndeksi

AGEs : İleri Glikozilasyon Son Ürünleri

AKİ : Ayak Bileği–Kol İndeksi

DM : Diyabetes Mellitus

ELISA : Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Analizi

GLASS : Küresel Ekstremite Anatomik Evreleme Sistemi

HDL-C : Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

HS-CRP : Yüksek Duyarlılıklı C-reaktif Protein

HT : Hipertansiyon

ICAM-1 : Hücrelerarası Adezyon Molekülü-1

IFN-γ : İnterferon-gama

IL : İnterlökin

IL-1β : İnterlökin-1 Beta

IL-2 : İnterlökin-2

IL-6 : İnterlökin-6

IL-8 : İnterlökin-8

IL-10 : İnterlökin-10

IL-13 : İnterlökin-13

IL-17 : İnterlökin-17

ILC2 : Grup 2 Doğal Lenfoid Hücre

LDL-C : Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

MCP-1 : Monosit Kemoatraktan Protein-1

MLR : Monosit/Lenfosit Oranı

MRA : Manyetik Rezonans Anjiyografi

NF-κB **:** Nükleer Faktör-kappa Beta

NK **:** Doğal Öldürücü Hücre

NLR **:** Nötrofil/Lenfosit Oranı

NO **:** Nitrik Oksit

oxLDL **:** Okside Düşük Dansiteli Lipoprotein

PAH **:** Periferik Arter Hastalığı

PCT **:** Prokalsitonin

PI3K/AKT/mTOR **:** PI3K/AKT/mTOR sinyal yolakları

PLR **:** Trombosit/Lenfosit Oranı

PTBA **:** Perkütan Transluminal Balon Anjiyoplasti

PTFE **:** Politetrafloroetilen

RAGE **:** İleri Glikozilasyon Son Ürünleri Reseptörü

ROS **:** Reaktif Oksijen Türleri

SASP **:** Yaşlanmaya Eşlik Eden Salgısal Fenotip

STAT **:** Transkripsiyonun Sinyal Dönüştürücüsü ve Aktivatörü

TASC II **:** TransAtlantik Topluluklar Fikir Birliği II

TGF-β **:** Dönüştürücü Büyüme Faktörü-beta

Th **:** Yardımcı T Hücresi

Th1 **:** Yardımcı T Hücresi-1

Th2 **:** Yardımcı T Hücresi-2

Th17 **:** Yardımcı T Hücresi-17

TLR4 **:** Toll-benzeri Reseptör 4

TNF-α **:** Tümör Nekroz Faktörü-alfa

TNFR **:** Tümör Nekroz Faktörü Reseptörü

Treg **:** Düzenleyici T Hücresi

VCAM-1 **:** Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1

VLDL-C **:** Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

PERİFERİK ARTER HASTALARINA UYGULANAN PERKUTAN TRANSLUMİNAL BALON ANJİOPLASTİ TEDAVİSİNİN ENFLAMATUAR BİYOBELİRTEÇLERE ETKİSİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, alt ekstremite periferik arter hastalığı (PAH) olan bireylerde uygulanan perkütan transluminal balon anjiyoplasti (PTA) tedavisinin enflamatuar biyobelirteçler ve hematolojik göstergeler üzerindeki 30 günlük etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi'nde prospektif ve gözlemsel olarak yürütülen çalışmaya, alt ekstremite arterlerinde ≥%50 darlık ve AKİ<0,90 saptanan, ilk kez PAH tanısı alan 47 erişkin dahil edildi. Girişimden önce ve 30. günde venöz kan örnekleri alındı. Plazmada IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TGF-β ve TNF-α düzeyleri sandviç-ELISA yöntemiyle ölçüldü; HS-CRP, prokalsitonin (PCT), fibrinojen ile tam kan sayımı değerlendirildi ve NLR hesaplandı. Veriler dağılıma göre eşleştirilmiş t testi veya Wilcoxon testi ile analiz edildi. İstatistiksel olarak $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Katılımcıların yaşı 66,5±8,3 yıl, %74,5'i erkekti. PTA sonrası AKİ 0,56±0,13'ten 0,73±0,15'e yükseldi ($p<0,001$). Pro-enflamatuar sitokinlerde belirgin düşüş izlendi: IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8 ve TNF-α anlamlı azaldı (her biri $p<0,001$). IL-10 arttı ($p=0,002$), IL-13 değişmedi ($p=0,998$), TGF-β'de fark yoktu ($p=0,452$). HS-CRP ve fibrinojen azaldı (her ikisi $p<0,001$); PCT hafif arttı ($p=0,018$). Lökosit sayısında azalma eğilimi ($p=0,067$), nötrofilde düşüş ($p=0,001$), lenfositte artış eğilimi ($p=0,117$) izlendi; trombosit değişmedi. NLR 2,8±0,9'dan 2,1±0,5'e düştü ($p<0,001$). ΔAKİ ile ΔHS-CRP ve Δfibrinojen arasında negatif korelasyon saptandı. Erkeklerde AKİ iyileşmesi daha belirgindi ($p=0,022$). İnfrainguinal olgularda TNF-α azalımı daha fazla bulundu ($p=0,031$). Sigara durumuna göre IL-8 ve NLR değişiminde farklılık mevcuttu.

Sonuç: PTA, PAH'lı hastalarda 30 günlük süreçte hem periferik perfüzyonu artırmakta hem de sistemik enflamatuar yükü azaltmaktadır. IL-10 artışı anti-enflamatuar yanıtı desteklerken, TGF-β ve IL-13'te değişiklik olmaması yeniden şekillenme süreçlerinin kısa dönemde sınırlı etkilendiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: AKİ, Balon Anjiyoplasti, HS-CRP, Enflamasyon, NLR, Periferik Arter Hastalığı

THE EFFECT OF PERCUTANEOUS TRANSLUMINAL BALLOON ANGIOPLASTY TREATMENT ON INFLAMMATORY BIOMARKERS IN PATIENTS WITH PERIPHERAL ARTERY DISEASE

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate the 30-day effects of percutaneous transluminal balloon angioplasty (PTA) on inflammatory biomarkers and hematological indicators in individuals with lower-extremity peripheral arterial disease (PAD).

Materials and Methods: This prospective, observational study was conducted at Hatay Mustafa Kemal University and included 47 adults newly diagnosed with PAD, presenting with ≥50% stenosis in lower-extremity arteries and an ABI <0.90. Venous blood samples were obtained before the intervention and on day 30. Plasma levels of IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TGF-β and TNF-α were measured using sandwich ELISA. HS-CRP, procalcitonin (PCT), fibrinogen, complete blood count parameters, and NLR were also evaluated. Data were analyzed using paired t-tests or Wilcoxon tests depending on distribution, with statistical significance set at $p<0.05$.

Results: The mean age of participants was 66.5±8.3 years, and 74.5% were male. Following PTA, ABI increased from 0.56±0.13 to 0.73±0.15 ($p<0.001$). Significant reductions were observed in pro-inflammatory cytokines including IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, and TNF-α (all $p<0.001$). IL-10 increased ($p=0.002$), while IL-13 and TGF-β showed no significant change. HS-CRP and fibrinogen levels decreased (both $p<0.001$), whereas PCT showed a slight increase ($p=0.018$). A trend toward decreased leukocyte count ($p=0.067$), reduced neutrophils ($p=0.001$), and a mild increase in lymphocytes ($p=0.117$) was observed; platelet counts remained unchanged. NLR declined from 2.8±0.9 to 2.1±0.5 ($p<0.001$). ΔABI was negatively correlated with ΔHS-CRP and Δfibrinogen. Greater ABI (Ankle-brakial index) improvement was noted in males ($p=0.022$). Infrainguinal lesions demonstrated greater TNF-α reduction ($p=0.031$). Smoking status influenced IL-8 and NLR changes.

Conclusion: PTA significantly improves peripheral perfusion and reduces systemic inflammatory burden within 30 days in PAD patients. Increased IL-10 suggests an enhanced

anti-inflammatory response, whereas unchanged TGF-β and IL-13 levels may indicate limited short-term effects on vascular remodeling.

Keywords: ABI, Balloon Angioplasty, HS-CRP, Inflammation, NLR, Peripheral Artery Disease

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periferik arter hastalığı (PAH), aterosklerotik süreçlerin alt ekstremite arterlerinde tıkanıklığa yol açmasıyla ortaya çıkan kronik, ilerleyici bir vasküler hastalıktır (1). Hastalığın temel patofizyolojisi, arter duvarında lipid birikimi, enflamasyon ve endotel disfonksiyonu ile karakterizedir. PAH, sıklıkla ileri yaşta, diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara kullanımı gibi risk faktörleriyle birlikte görülmektedir (2). Bu durum, hem yaşam kalitesinde düşüşe hem de kardiyovasküler mortalite artışına neden olmaktadır.

Klinik olarak PAH, asemptomatik seyredebildiği gibi, aralıklı kladikasyo, istirahat ağrısı ve iskemik ülser gibi belirtilerle de kendini gösterebilir (3). Tanıda, ayak bileği kol indeksi (AKİ), Doppler ultrasonografi ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Tedavi yaklaşımı; yaşam tarzı değişiklikleri, farmakolojik tedavi, egzersiz programları ve gerektiğinde invaziv girişimleri içermektedir (4). Hastalığın şiddeti ve hastaya özgü risk faktörleri doğrultusunda bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri belirlenmektedir.

Girişimsel tedavi seçeneklerinden biri olan perkutan transluminal balon anjioplasti (PTBA), özellikle tıkayıcı lezyonların açılmasında sıklıkla tercih edilmektedir (5). Bu yöntem, minimal invaziv özelliği nedeniyle kısa iyileşme süresi ve düşük komplikasyon oranları ile ön plana çıkmaktadır. Ancak, PTBA sonrası damar duvarında meydana gelen mekanik travma, lokal enflamatuar yanıtı tetikleyebilir ve bu durum restenoz riskini artırabilir (6). Dolayısıyla, PTBA'nın sistemik ve lokal enflamatuar yanıt üzerindeki etkilerinin incelenmesi önem arz etmektedir.

İnflamatuar biyobelirteçler, vasküler hastalıkların tanısında, prognoz belirlenmesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde önemli parametrelerdir. Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (HS-CRP), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör-α (TNF-α) ve nötrofil lenfosit oranı (NLR) gibi göstergeler, vasküler enflamasyonun ve endotel hasarının sistemik düzeydeki yansımalarını ortaya koyabilmektedir (7). Girişimsel vasküler işlemler sonrası bu biyobelirteçlerdeki değişimlerin incelenmesi, tedavinin biyolojik etkilerinin anlaşılması açısından değerlidir.

Bu çalışmanın amacı, periferik arter hastalığı nedeniyle perkutan transluminal balon anjioplasti uygulanan hastalarda, tedavi öncesi ve sonrası enflamatuar biyobelirteç düzeylerindeki değişimi değerlendirmek ve bu değişimin klinik sonuçlarla olası ilişkisini incelemektir. Bu sayede, PTBA'nın enflamatuar yanıt üzerine etkisinin ortaya konması ve bu etkinin hasta yönetiminde nasıl kullanılabileceği konusunda bilimsel veri sunulması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FEMORO-POPLİTEAL PERİFERİK ARTER HASTALIĞI

Alt ekstremitenin dolaşımında temel rol oynayan arterler femoral ve popliteal arterlerdir. Bu arterlerdeki tıkanıklık durumunda, lezyonun lokalizasyonuna bağlı olarak klodikasyodan ampütasyona kadar değişebilen geniş bir klinik tabloyla karşılaşmak mümkündür. Periferik arter hastalığında oluşan aterosklerotik plaklar, distal dokulara giden kan akımını azaltarak özellikle egzersiz sırasında bacak kaslarında geçici iskemiye ve buna bağlı ağrıya neden olur. Bu tabloya "kladikasyo" adı verilir. Periferik arter hastalığında (PAH), klinik tablonun ağırlığı; damar daralmasının derecesine, kollateral dolaşımın yeterli doku perfüzyonu sağlayıp sağlamadığına, kanın vizkozitesine ve hastada bulunan ek sistemik hastalıklara bağlıdır (8). Belirti ve semptomlar dolaşım bozukluğunun şiddetini yansıtarak bu sürecin kademeli ve geri dönebilen mi yoksa ani ve kalıcı mı olduğunu ortaya koyar. Doğru bir klinik değerlendirme, hem hastalığın tanısının netleştirilmesi hem de uygun tedavi stratejisinin belirlenmesi açısından büyük önem taşır. Ayrıca, iskemi şiddeti, revaskülarizasyona ihtiyaç duyulup duyulmadığı ve bu işlemin uygulanabilirliği, objektif testlerle belirlenmelidir (9).

2.2. RİSK FAKTÖRLERİ

2.2.1. Hiperkolesterolemi

Hiperkolesterolemi, aterosklerotik sürecin başlamasında ve ilerlemesinde en önemli faktörlerden biridir. Bu durumda, endotel hücrelerinde bulunan intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi adezyon ve kemotaksisle ilişkili moleküllerin ekspresyonunda artış gözlenir. Bu moleküllerin artışı, monositlerin endotel bariyerini aşarak subendotelyal alana göç etmesine olanak tanır (10).

Aterosklerozun oluşumunda enflamasyonun da temel bir rol oynadığı bilinmektedir. Monosit/makrofaj ve T lenfositlerinin, endotel ve düz kas hücreleri ile etkileşime girerek lezyonların ilerlemesine katkı sağladığı araştırmalarla gösterilmiştir. Enflamatuar süreci başlatan başlıca etkenler arasında okside düşük yoğunluklu

lipoprotein (oxLDL), mekanik travmalar, immün yanıtlar, toksik maddeler, enfeksiyöz ajanlar ya da bunların kombinasyonları yer alır. Bu etkiler sonucunda endotel hücre yüzeyinde yapısal değişiklikler ortaya çıkar ve LDL alımı artar. Endotele yerleşen LDL partiküllerinin lipooksijenaz, miyeloperoksidaz veya metal iyonları aracılığıyla oksidasyona uğraması, aterosklerotik sürecin başlamasında önemli bir tetikleyicidir (11).

Hiperkolesterolemi, immün sistemi doğrudan ve dolaylı olarak aktive eden, damar duvarında enflamatuar yanıtı tetikleyen başlıca risk faktörlerinden biridir. LDL partiküllerinin endotele birikimi ve özellikle okside LDL (oxLDL) oluşumu, immün sistemi hem innate (doğal) hem de adaptif (kazanılmış) düzeyde uyarır. oxLDL, endotel hücrelerinde ICAM-1 ve VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır; bu da monositlerin endotel üzerinden geçişini kolaylaştırır. MCP-1 (Monosit kemoatraktan protein-1) gibi kemokinlerin artışı ile monositler subendotelyal alana çekilir (12). Monositler burada makrofajlara farklılaşır ve oxLDL'yi fagosite ederek "foam cell" (köpük hücresi) halini alırlar; bu süreç, aterosklerotik plak oluşumunun temelini oluşturur.

Makrofajlar tarafından tanınan ve fagosite edilen oxLDL, TLR4 (Toll-like reseptör 4) ve CD36 gibi reseptörler üzerinden enflamatuar kaskadı başlatır. Bu uyarı ile makrofajlar başta TNF-α, IL-1β ve IL-6 olmak üzere pek çok pro-enflamatuar sitokin salgılar (13). Salınan bu sitokinler hem lokal enflamasyonu şiddetlendirir hem de endotel hücrelerinde daha fazla adezyon molekülü ve kemokin üretimine yol açar. Aynı zamanda, makrofajlar ve dendritik hücreler aracılığıyla antijen sunumu gerçekleşir; bu da T hücrelerinin (özellikle Th1 ve Th17) aktive olmasını tetikler. Aktive olan T hücreleri, IFN-γ gibi pro-enflamatuar sitokinler salgılayarak makrofajları daha da aktive eder ve enflamatuar döngüyü pekiştirir.

2.2.2. Diabetes Mellitus (DM)

Diabetes Mellitus (DM), kronik hiperglisemiye bağlı olarak damar endoteli ve immün sistem üzerinde çok yönlü etkiler oluşturan sistemik bir hastalıktır. Hiperglisemi, endotel hücrelerinde oksidatif stres ve enflamatuar yanıtı tetiklerken, glikozilasyon son ürünleri (AGEs – Advanced Glycation End-products) oluşumunu artırır (14). AGEs, makrofajlar ve endotel hücrelerinde bulunan RAGE (Receptor for Advanced Glycation End-products) üzerinden NF-κB gibi transkripsiyon faktörlerini aktive ederek, TNF-α, IL-1β, IL-6 gibi pro-enflamatuar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin (ICAM-1,

VCAM-1) ekspresyonunu artırır (15). Bu durum, monositlerin ve nötrofillerin damar duvarına transmigrasyonunu kolaylaştırır ve aterosklerotik plak gelişimini hızlandırır.

Diğer yandan, diyabette insülin direnci ve hiperglisemi, makrofajların M1 (pro-enflamatuar) fenotipe kaymasına neden olur. M1 makrofajlar, yüksek düzeyde TNF-α, IL-6 ve IL-12 üretir; bu da T hücrelerinin özellikle Th1 ve Th17 alt gruplarına yönelmesine yol açar (16). Bu T hücreleri tarafından üretilen IFN-γ ve IL-17 gibi sitokinler, enflamasyonu artırır ve vasküler doku hasarını pekiştirir. Ek olarak, diyabetik ortamda B lenfositlerin de aktivitesi değişmekte, bazı otoantikorlar (örneğin anti-oxLDL antikorları) ve pro-enflamatuar sitokinler (ör. IL-8, IL-18) daha fazla salgılanmaktadır. Diyabette anti-enflamatuar yanıtlar ise baskılanabilir; özellikle Treg (regülatör T hücreleri) ve bunların ürettiği IL-10, TGF-β gibi sitokinlerin etkinliği azalabilir (17).

2.2.3. Hipertansiyon (HT)

Hipertansiyon (HT), sadece hemodinamik bir sorun değil; aynı zamanda damar duvarında kronik, düşük dereceli enflamasyon ve immün sistem aktivasyonu ile karakterize kompleks bir hastalıktır (18). Yüksek kan basıncı, damar endoteli üzerinde mekanik stres oluşturarak endotel hücrelerinde mikrotravmalara ve yüzey bozulmalarına yol açar. Bu hasarlanma, endotel hücrelerinde ICAM-1, VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırırken, MCP-1 ve diğer kemokinlerin üretimini de tetikler (19).

HT'nin immün sistemi nasıl aktive ettiğine dair çalışmalar, damar duvarında biriken immün hücrelerin başta makrofajlar ve T lenfositler olmak üzere, pro-enflamatuar sitokinler (TNF-α, IL-6, IL-17, IFN-γ) salgıladığını göstermektedir (20). T lenfositlerin özellikle Th17 alt grubunun aktivasyonu ve salgıladığı IL-17, damar düz kas hücrelerinde proliferasyonu ve fibrozisi teşvik ederek vasküler yeniden yapılanmayı hızlandırır. Makrofajlar ise, angiotensin II gibi hipertansiyona özgü humoral faktörlerin de etkisiyle, enflamatuar bir fenotipe (M1) kayar ve TNF-α, IL-1β gibi sitokinler üreterek lokal enflamasyonu şiddetlendirir. Dendritik hücreler de damar duvarında antijen sunumu yaparak T hücrelerinin aktivasyonuna katkıda bulunur.

Ayrıca hipertansiyonda, anti-enflamatuar mekanizmaların (örneğin Treg hücrelerinin ve IL-10, TGF-β gibi sitokinlerin) etkinliği azalır; bu da enflamasyonun çözülmesini zorlaştırır (21).

2.2.4. Trombositler

Aterosklerotik plakların yol açtığı endotel hasarı, trombosit agregasyonunu uyarır. Agregasyona uğrayan trombositlerden salınan metabolitler; endotel hücreleri, intima, makrofajlar ve düz kas hücrelerini etkileyerek lezyonun ilerlemesine katkıda bulunur (22). Trombosit hacmi, bu hücrelerin fonksiyonel aktivitesinin belirlenmesinde kritik bir parametredir. Hacimdeki artış, trombositlerin daha yüksek hemostatik aktivite gösterdiğini işaret eder. Trombosit boyut ve aktivitesindeki değişiklikler, periferik vasküler yatakta olduğu gibi koroner arterlerde de trombüs oluşumunu kolaylaştırarak akut miyokard infarktüsü gelişiminde önemli bir rol oynar (23).

2.2.5. Sigara

Sigara dumanına maruz kalan endotel hücreleri, ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu yükselterek monosit ve nötrofillerin damar duvarına tutunmasını kolaylaştırır (24). Bu süreçte başlatıcı bir rol oynayan okside LDL, hem lokal enflamasyonun şiddetlenmesinde hem de makrofajların köpük hücresi haline dönüşümünde anahtar görev üstlenir. Sigara, aynı zamanda makrofajların pro-enflamatuar fenotipini (M1) baskın hale getirir ve bu hücreler tarafından yüksek miktarda TNF-α, IL-1β ve IL-6 salınmasını teşvik eder. Bunun yanında, dendritik hücrelerin fonksiyonu da bozulur; antijen sunumu sırasında T lenfositlerin (özellikle Th1 ve Th17) aktive olmasını sağlar. Bu aktif T hücreleri tarafından üretilen IFN-γ ve IL-17, enflamatuar ortamı güçlendirir ve damar duvarında kronik bir hasar oluşumuna katkıda bulunur (25). Ayrıca sigara kullanımıyla birlikte anti-enflamatuar yanıtın önemli aktörleri olan Treg hücrelerinin sayısında ve IL-10, TGF-β gibi sitokinlerin düzeylerinde düşüş gözlenmiştir (26).

2.2.6. Yaş

Ancak yaşlanma ile birlikte belki de en kritik değişim, “inflamm-aging” olarak adlandırılan düşük düzeyli kronik enflamasyonun ortaya çıkmasıdır (27). Yaşlılarda, hem medyada hem de damar endotelinde sürekli olarak IL-6, TNF-α, IL-1β gibi pro-enflamatuar sitokinlerin bazal düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni, yaşlanan hücrelerden salınan “senescent-associated secretory phenotype” (SASP) bileşenleri ile hem makrofajlar hem de T hücrelerinin sürekli hafif aktive halde tutulmasıdır (28). Endotel hücreleri, yaşla birlikte daha fazla adezyon molekülü (ör.

ICAM-1, VCAM-1) ve kemokin (MCP-1 gibi) üretir; bu, monosit ve diğer immün hücrelerin damar duvarında birikimini hızlandırır. Ayrıca, anti-enflamatuar yanıtı düzenleyen Treg hücrelerinde ve IL-10, TGF-β gibi sitokinlerde de belirgin azalmalar yaşanır (29).

2.2.7. Cinsiyet

Epidemiyolojik olarak periferik arter hastalığı (PAH), erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksek oranda görülmektedir; bu farkın temelinde enflamasyonun cinsiyetler arasında farklı şekilde düzenlenmesi yatar. Erkeklerde östrojen düzeyinin düşük, testosteronun ise yüksek olması, damar duvarında anti-enflamatuar koruyucu mekanizmaların zayıf olmasına neden olur (30). Testosteronun bazı immün hücreler üzerindeki baskılayıcı etkisine rağmen, genel olarak erkek damarlarında, özellikle endotelde oksidatif stres ve enflamatuar yanıt (TNF-α, IL-6, IL-1β üretimi gibi) daha baskın seyredebilir (31).

Ayrıca erkeklerde anti-enflamatuar sitokinlerin (ör. IL-10, TGF-β) ekspresyonu ve Treg hücre aktivitesi görece düşük olabilir (32). Endotel hasarı sonrası erkeklerde monosit, makrofaj ve T lenfositlerin damar duvarına göçü ve aktivasyonu kolaylaşır; bu hücrelerden salınan pro-enflamatuar sitokinler aterosklerotik plak oluşumunu hızlandırır. Kadınlarda ise östrojenin hem direkt hem de indirekt anti-enflamatuar etkileri (daha güçlü Treg yanıtı, artmış IL-10 üretimi, oksidatif stresin baskılanması) PAH gelişimini geciktirir (33).

2.3. AYAK BİLEĞİ-KOL İNDEKSİ (AKİ)

Alt ekstremite arterlerinde tıkanıklık şüphesi bulunan bireylerde tarama ve tanı amacıyla sıklıkla kullanılan, pratik ve önemli bir değerlendirme yöntemidir. Bu yöntemde, öncelikle üst ekstremitedeki brakiyal arterlerden sistolik kan basıncı ölçülür ve elde edilen değerler not edilir. Ardından, alt ekstremitede, ayak bileği seviyesinden sistolik kan basıncı ölçümü gerçekleştirilir. Üst ekstremite ölçümünde iki koldan elde edilen değerler arasında yüksek olan tercih edilir (Şekil 2.1.). Ayak bileği sistolik basıncının, üst ekstremite (brakiyal) sistolik basınca oranlanması ile Ayak Bileği-Kol İndeksi (AKİ) değeri elde edilir (34).

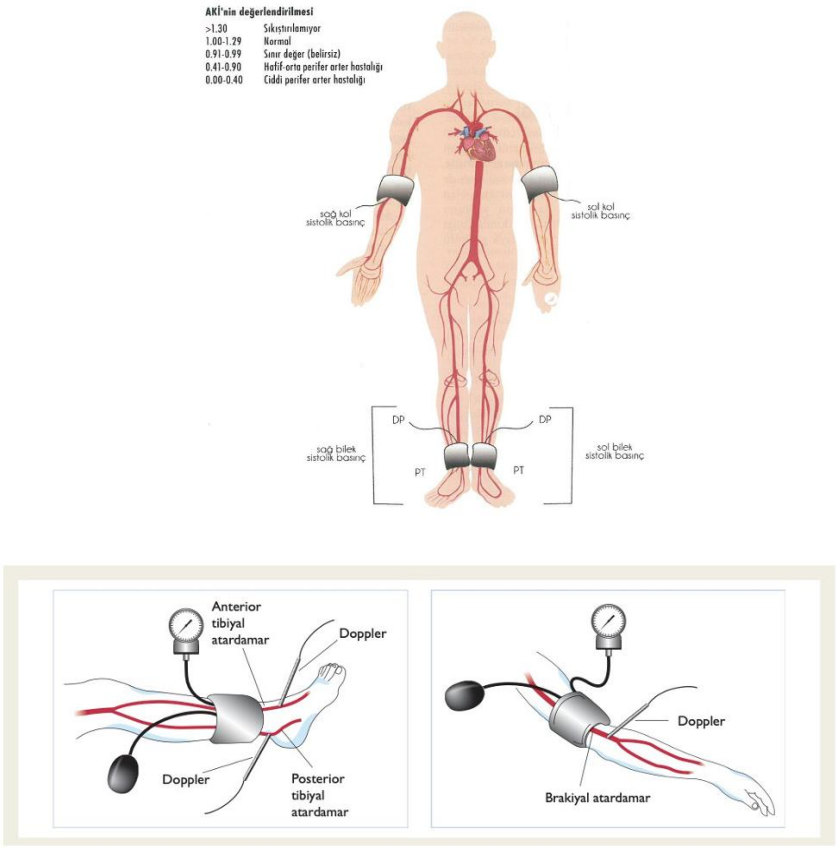
Elde edilen AKİ değerinin yorumlanması şu şekildedir:

AKİ ≥ 1,4 → Anormal (damar sertliği şüphesi)

AKİ 1,0 – 1,4 → Normal

AKİ 0,9 – 1,0 → Sınır değer

AKİ ≤ 0,9 → Anormal (periferik arter hastalığı göstergesi) (34)



Şekil 2.1. Ayak bileği kol indeksi ölçümü (35)

2.4. İNFLAMATUAR BİYOBELİRTEÇLER VE PERİFERİK ARTER HASTALIĞI

Ateroskleroz temelli periferik arter hastalığında (PAH), enflamasyonun temel patogenetik rol oynadığı bilinmektedir. Özellikle subklinik enflamasyonun, hem plak gelişiminde hem de plak stabilitesinin bozulmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Bu

nedenle enflamatuar biyobelirteçler, hastalığın hem tanı hem de prognozunda önemli bir yer tutmaktadır (36).

PAH'da en sık araştırılan biyobelirteçler arasında yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (HS-CRP), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α), nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve monosit-lenfosit oranı (MLR) yer almaktadır. Bu göstergeler, sistemik enflamasyonun kantitatif belirleyicileri olup, vasküler hasarın ciddiyetiyle korelasyon gösterebilirler. Özellikle yüksek hassasiyetli HS-CRP düzeyleri, semptomatik PAH hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ve revaskülarizasyon sonrası bu düzeylerde düşüş saptanması, tedaviye yanıtı değerlendirmede yol gösterici olabilir (37).

2.4.1. İnflamatuar Sitokinler ve Kaskad Mekanizmaları

2.4.1.1. Genel enflamasyon ve sitokin kaskadı: İnflamasyon, dokuların enfeksiyon, toksik kimyasallar veya travma gibi zararlı uyaranlara maruziyetinden sonra tetiklenen karmaşık bir savunma yanıtıdır. Bu yanıtın amacı hasarlı dokuyu korumak ve iyileşmeyi başlatmaktır. Sürecin erken safhalarında damar duvarındaki geçirgenlik artar, kan akımı yükselir ve rubor (kızarıklık), calor (ısı), tumor (şişlik), dolor (ağrı) ve functio laesa (fonksiyon kaybı) gibi klasik enflamasyon belirtileri ortaya çıkar (38). Bu değişimler sırasında makrofajlar ve endotel hücreleri tarafından salgılanan kimyasal mediatörler (vazoaktif aminler, eikosanoidler, komplement molekülleri) ve akut faz proteinleri hasar bölgesine lökositlerin göçünü sağlar (38). Pro-enflamatuar sitokinler (ör. TNF-α, IL-1β, IL-6), kemokinler ve büyüme faktörleri enflamatuar sürecin başlatılması, amplifikasyonu ve düzenlenmesinde merkezî rol oynar (39).

İnflamatuvar kaskad, dokusal hasarın tanınması ile başlayan ve ardışık sitokin üretimleriyle ilerleyen bir olaylar zinciridir. Patolojinin tanınması, makrofaj ve dendritik hücreler üzerindeki pattern tanıma reseptörleri aracılığıyla olur; bu reseptörler tehlike sinyallerini algıladıklarında nükleer faktör-κB (NF-κB) gibi transkripsiyon faktörlerini aktive ederek TNF-α ve IL-1β gibi erken sitokinlerin de novo sentezini başlatırlar (40). Bu "ilk dalga" sitokinler, IL-6 ve IL-8 gibi sekonder sitokinlerin üretimini teşvik eder ve endotel hücreleri ile fibroblastlardan kemokin salınmasına neden olur; böylece nötrofil ve monositlerin hasar bölgesine kemotaksisi hızlanır (38). Sitokinler küçük molekül ağırlıklı (5–20 kDa) polipeptitlerdir ve makrofajlar, T-lenfositler, B-lenfositler, mast

hücreleri, fibroblastlar ve endotel hücreleri gibi birçok hücre tarafından sentezlenir (41). Depolanmazlar; immun uyarıya yanıt olarak kısa sürede sentezlenirler ve çok düşük konsantrasyonlarda bile etkilidirler (42). Pleiotropik ve yer yer birbirinin yerine geçebilir (redundant) özellikte olup spesifik membran reseptörlerine bağlanarak tirozin kinaz gibi ikincil haberci sistemlerini aktive ederler. Bu pozitif geri bildirim döngüleriyle enflamatuar kaskad hızlanır; buna karşılık IL-10 ve TGF-β gibi anti-enflamatuar sitokinler kaskadın sonlarında devreye girerek yanıtı sınırlamaya çalışır ve dokunun iyileşmesini kolaylaştırır.

2.4.1.2. IL-1β: İnterlökin-1 ailesi 11 üyeden oluşan pro-enflamatuar sitokinler grubudur ve bu ailesinin iki temel üyesi IL-1α ve IL-1β'dir. IL-1β, özellikle monositler, makrofajlar, dendritik hücreler, B-lenfositleri ve doğal öldürücü (NK) hücreler gibi bağışıklık hücrelerinden üretilen güçlü bir enflamatuar mediatördür (43). Sitokin ailesinin diğer üyesi IL-1α epitel ve keratinosit gibi non-immün hücrelerde de üretilmesine rağmen IL-1β daha çok dolaşan bağışıklık hücrelerine özgüdür. IL-1β sekresyonu inflamazom benzeri sensör protein kompleksleri tarafından kontrol edilir; pro-IL-1β'nin kaspaz-1 tarafından proteolitik yıkımı ile aktif forma dönüşür ve IL-1 reseptörü tip I (IL-1R1) ile bağlanarak NF-κB ve MAPK yolaklarını aktive eder. Bu aktivasyon ateş, ağrı, damar geçirgenliği artışı ve akut faz proteinlerinin sentezini içeren sistemik enflamatuar yanıtın ana tetikleyicisidir.

Periferik arter hastalığında vasküler duvarın kronik enflamasyonu önemli yer tutar ve anjiyoplasti gibi endovasküler işlemler sırasında mekanik travma ilave enflamatuar yanıtı başlatabilir. Endotelyal hasar sırasında IL-1β salınımı, damar düz kas hücrelerinde adezyon molekülleri ve matriks metalloproteinaz ekspresyonunu artırarak restenoz gelişimini kolaylaştırabilir. IL-1β, IL-6 üretimini de tetikleyerek C-reaktif protein ve serum amiloid A gibi akut faz reaktanlarının hepatik sentezine katkı sağlar; böylece işlem sonrası saptanan yüksek IL-1β düzeyleri geniş çaplı enflamasyonun ve vasküler yara iyileşmesinin biyobelirteci olarak değerlendirilmektedir (44). Bu nedenle periferik arter hastalarına uygulanan perkütan transluminal balon anjiyoplasti (PTBA) sonrası IL-1β düzeylerindeki değişimin takibi, işlemle ilişkili enflamatuar yükü ve olası komplikasyon riskini değerlendirmek açısından önemlidir.

2.4.1.3. IL-2: İnterlökin-2 (IL-2) adaptif immün yanıtın merkezî düzenleyicisidir. Aktive T-lenfositler tarafından üretilen IL-2, T-hücrelerinin çoğalması ve farklılaşması için gereklidir; timusta naif T-hücrelerinin düzenleyici T-hücrelere (Treg) farklılaşmasını teşvik ederek otoimmünitenin önlenmesinde rol oynar (45). Antijenle uyarılan T-lenfositlerde IL-2 üretimi, bu hücrelerin efektör ve hafıza T-hücresi fenotiplerine dönüşümünü destekler ve NK hücreleri ile sitotoksik T-lenfositlerin öldürme kapasitesini artırır. IL-2, sinyalini üç alt birimden oluşan yüksek afiniteli IL-2R aracılığıyla iletir ve JAK/STAT ve PI3K/AKT/mTOR gibi yolları aktive eder. Bu sinyalleme hem pozitif hem de negatif geri bildirim döngüleri içerir; örneğin IL-2, T-yardımcı hücre alt kümelerinin (Th1, Th2) farklılaşmasını teşvik ederken Th17 ve Tfh hücrelerinin oluşumunu baskılar (46).

İnflamatuvar süreçte IL-2, T-lenfosit proliferasyonunu uyararak lokal immün hücre popülasyonunun genişlemesine katkıda bulunur. Vasküler hasar sonrası antijen sunumu artış gösterdiğinde T-lenfosit aktivasyonu ve IL-2 salınımı da artar; bu durum damar duvarında immün hücre infiltrasyonunu ve sitokin üretimini pekiştirerek enflamasyonun devamlılığını sağlayabilir. Öte yandan IL-2, Treg hücrelerinin gelişimini desteklediği için uzun dönemde enflamatuar yanıtı sınırlayan bir rol de oynar (47). PTBA sonrası IL-2 düzeylerindeki değişiklikler hem pro-enflamatuar hem de immün düzenleyici süreçler açısından bilgi verebilir; örneğin anjiyoplasti sonrası IL-2 artışı adaptif yanıtın kuvvetlenmesi ile ilişkilendirilebilirken, IL-2 kaynaklı Treg hücre aktivitesi vasküler iyileşmeye katkıda bulunabilir.

2.4.1.4. IL-6: İnterlökin-6 (IL-6) enfeksiyon ve doku hasarı gibi uyarılara karşı hızla ve geçici olarak üretilen pleiotropik bir sitokindir. Erken pro-enflamatuar sitokinlerin (örneğin TNF-α ve IL-1β) indüklediği IL-6, konak savunmasında akut faz yanıtı, hematopoez ve immün reaksiyonları tetikler (48). Hepatositlerde C-reaktif protein, serum amiloid A, fibrinojen ve hepsidin gibi bir dizi akut faz proteininin sentezini uyarır; buna karşın albumin üretimini azaltır (49). Hepsidin artışı serum demir düzeylerini düşürerek hipoferrömiaya yol açar; IL-6 ayrıca çinko metabolizmasını ve trombopoetin üzerinden megakaryosit olgunlaşmasını etkiler (50). T-lenfositler üzerinde IL-6, TGF-β ile birlikte Th17 hücrelerinin farklılaşmasını desteklerken, T-yardımcı 1 ve 2 hücrelerine farklılaşmayı düzenler; B-lenfositlerin plazma hücresine dönüşümünü ve antikor üretimini arttırır.

IL-6'nın damar patolojilerindeki rolü geniş kapsamlıdır. Arteriyel duvardaki enflamasyon sırasında IL-1β ve TNF-α salınımının ardından IL-6 üretimi artar; bu artış hepatik akut faz yanıtını tetikleyerek C-reaktif protein düzeyini yükseltir ve sistemik enflamasyonun göstergesi olur (51). IL-6 ayrıca endotelyal hücrelerde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu güçlendirir, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve trombosit oluşumunu teşvik eder; bu etkiler aterosklerotik plak gelişimini ve restenozu destekleyebilir. PTBA sonrası IL-6 düzeylerinin yüksekliği işlem kaynaklı doku hasarı ve trombotik yanıtın immünolojik bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir ve prognozun izlenmesinde önemlidir.

2.4.1.5. IL-8: İnterlökin-8 (IL-8, CXCL8) esas olarak nötrofil ve diğer granülositlerde kemotaksi yapan ve onların fagositoz aktivitesini artıran bir kemokindir (52). Vücutta iki temel fonksiyonu vardır: hedef hücrelerde kemotaksi uyandırarak başlıca nötrofillerin enfeksiyon bölgesine göçünü sağlamak ve bu hücreler hedefe ulaştığında fagositozu ve solunum patlamasını teşvik etmek. Ayrıca IL-8 güçlü bir anjiyojenik faktördür ve yeni damar oluşumunu destekleyebilir (53). Bu sitokin toll-benzeri reseptörlere sahip tüm hücreler tarafından salgılanabilir; genellikle enfeksiyonun erken fazında makrofajlar tarafından salıverilir ve CXCR1 ile CXCR2 reseptörlerine bağlanır. Homodimer formu tekli formdan daha etkilidir ve hedef hücrelerde kalsiyum artışı, histamin salınımı ve oksidatif patlama gibi yanıtları tetikler.

IL-8, enflamatuar süreçte özellikle nötrofil hareketi ve degranülasyonunda anahtar rol oynar; nötrofiller IL-8 etkisiyle endotele daha sıkı bağlanarak diapedesis yapar ve patojenleri yok eder (54). Vasküler hasar veya anjiyoplasti sırasında endotel hücreleri ve trombositler tarafından üretilen IL-8, yaralanma bölgesine yoğun nötrofil göçüne neden olabilir ve reperfüzyon hasarını artırabilir. Ayrıca anjiyojenik etkileri nedeniyle IL-8 düzeyleri damar iyileşmesini etkileyebilir; yüksek IL-8 konsantrasyonları restenoz riskini artıran aşırı neovaskülarizasyon ve enflamasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir.

2.4.1.6. IL-10: İnterlökin-10 (IL-10) güçlü anti-enflamatuar özelliği ile bilinen bir sitokindir. Başlangıçta Th2 kaynaklı olduğu düşünülen IL-10'un neredeyse tüm lökosit türleri tarafından, ayrıca epitel ve keratinosit gibi non-immün hücreler tarafından da üretilebildiği gösterilmiştir (55). IL-10, heterodimerik IL-10R1/IL-10R2 reseptör kompleksine bağlanarak JAK/STAT sinyal yolunu aktive eder; bu sinyal, pro-enflamatuar

sitokinlerin salınımını azaltır, antijen sunumunu baskılar ve tolerans gelişimini destekler (56). Monosit ve makrofajlar IL-10'a duyarlıdır; bu hücrelerde NO, IL-1β, TNF-α ve IL-6 gibi mediatörlerin üretimini azaltırken fagositoz ve ölü hücre temizliğini artırır. IL-10 ayrıca Treg hücrelerinin fonksiyonunu güçlendirir ve Th1 ile Th2 yanıtlarını baskılar (57).

Bu güçlü immün baskılayıcı etkinin yanında IL-10, mast hücreleri, CD8+ T-lenfositleri, NK hücreleri ve B-lenfositlerin proliferasyonunu arttırarak belirli bağışıklık yanıtlarını da güçlendirebilir (58). Damar hastalıklarında IL-10'un yüksek düzeyleri enflamasyonun kontrol altına alındığını ve iyileşme sürecinin başladığını gösterebilir. PTBA sonrası IL-10 artışı, prosedür kaynaklı enflamatuar yanıtı sınırlayan anti-enflamatuar mekanizmaların aktive olduğunu düşündürür; düşük veya geç yanıt veren IL-10 düzeyleri ise aşırı enflamasyon ve restenoz riskine işaret edebilir.

2.4.1.7. IL-13: İnterlökin-13 (IL-13) pleiotropik bir sitokindir ve IL-4 geninin duplikasyonu sonucu ortaya çıkmış olup her iki sitokin de 5q31-33 kromozom bölgesinde kodlanır. IL-13, aktive Th2 hücreleri, B-lenfositler, CD8+ hücreler, tip 2 doğal lenfoid hücreler (ILC2), alveoler makrofajlar, mast hücreleri ve bazofiller tarafından sentezlenir (59). IL-4'ün aksine yalnızca tip II reseptör kompleksi (IL-4Rα/IL-13Rα1) üzerinden sinyal iletir ve JAK1, JAK2 veya TYK2 kinazlarını aktive ederek STAT6 ve STAT3 transkripsiyon faktörlerinin nükleusa geçmesini sağlar.

IL-13 özellikle astım patofizyolojisinde önemli rol oynar: hava yolu hiperreaktivitesi, mukus hiperprodüksiyonu, eotaksin üretimi, subepitelyal fibrozis ve eozinofil infiltrasyonuna katkıda bulunur (60). Fare modellerinde IL-13 veya IL-13Rα blokajı, eozinofil göçünü ve goblet hücre hiperplazisini azaltır. Astımlı hastaların kan, balgam ve bronşiyal lavaj sıvılarında IL-13 düzeylerinin artmış olduğu ve hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (61). Periferik arter hastalığı bağlamında IL-13, Th2 yanıtlarını güçlendirerek enflamatuar ortamın karakterini değiştirebilir ve vasküler düz kas hücrelerinde fibrotik dönüşüme yol açabilir. Ayrıca IL-13'ün anjiyojenik etkileri ve fibroblast aktivasyonunu artırması nedeniyle PTBA sonrası damar iyileşmesini etkileyebileceği, hatta aşırı fibrozise yol açarak restenoz riskini artırabileceği düşünülmektedir.

2.4.1.8. TGF-β: Dönüştürücü büyüme faktörü-β (TGF-β) ailesinin en iyi tanımlanan üyesi olan TGF-β1, immün toleransın ve doku onarımının temel

düzenleyicilerinden biridir. FoxP3^{+} düzenleyici T-hücreleri (Treg) latent TGF-β1 üretir ve onu aktif hâle getirebilir; bu sitokin sinyali timusta ve periferde Treg gelişimi için zorunludur ve diğer T-hücre alt tiplerinin, özellikle Th17 hücrelerinin, farklılaşmasını yönlendirir (62). Latent TGF-β1 hemen hemen tüm hücreler tarafından üretilebilir ve TGF-β reseptörleri geniş bir hücre yelpazesinde eksprese edilir; bu nedenle çoğu hücre aktif TGF-β sinyaline yanıt verebilir (63). TGF-β1 geninin fonksiyon kaybı deneysel modellerde multisistem enflamasyon ve otoimmünite ile sonuçlanarak bu sitokinin immün dengeyi sağlamadaki kritik rolünü göstermiştir.

TGF-β1 sinyalinin başlatılması, yara iyileşmesinde gerekli olan kollajen ve fibronektin birikimini artırırken sürekli ve düzenlenmemiş sinyal fibroza neden olur. Aktif TGF-β1, epitel ve mezenkimal hücrelerde kolajen I ve III gen transkripsiyonunu uyarır; subkutanöz TGF-β1 enjeksiyonu kollajen birikimi ve fibrotik doku yanıtını kuvvetle indükler. Bu nedenle TGF-β1 ekstrasellüler matriks birikiminin "ana düzenleyicisi" ve birçok organ fibrozisinin başlıca sürücüsü olarak kabul edilir (64). Damar duvarındaki yaralanma sonrasında TGF-β düzeylerinin artması, düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve damar duvarında fibrotik yeniden şekillenmeye yol açabilir. Öte yandan TGF-β1'in immün baskılayıcı özellikleri, pro-enflamatuar sitokin üretimini azaltarak iyileşmeyi destekleyebilir. Bu çift yönlü etki, PTBA sonrası TGF-β1 düzeylerinin klinik yorumlanmasını karmaşık hâle getirir; yükselmiş TGF-β1 hem fibrotik restenoz riskini hem de enflamasyonun düzenlenmesini gösterebilir.

2.4.1.9. TNF-α: Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) TNF süper ailesine ait, transmembran veya çözünebilir formda bulunabilen pleiotropik bir sitokindir. İki doğal reseptörü vardır: TNF-α reseptör 1 (TNFR1) ve reseptör 2 (TNFR2). Sitokin formu (transmembran veya çözünebilir), hedef reseptör ve konsantrasyonu, TNF-α'nın hücresel yanıtlarını belirler (65). TNF-α, başlıca doğuştan bağışıklık sisteminin hücreleri (makrofajlar, NK hücreleri) ve aktive T-lenfositler tarafından üretilir ve normal fizyolojide bile çok yönlü roller üstlenir; ancak aşırı üretimi akut ve kronik enflamasyonun temel sürücülerinden olup apoptotik veya nekroptotik hücre ölümüne neden olabilir (66). Merkezi sinir sisteminde TNF-α, nörogenez, miyelin oluşumu ve kan–beyin bariyeri geçirgenliği gibi homeostatik işlevleri düzenlerken yüksek seviyelerde nörotoksisite ve enflamasyona yol açabilir (67).

TNFR1 hemen hemen tüm hücrelerde eksprese edilir ve hem transmembran hem de çözünebilir TNF-α ile aktive olabilir; TNFR2 ise sadece belirli hücrelerde (myeloid hücreler, bazı B ve T hücre alt tipleri, endotel hücreleri, kardiyomiyositler, nöronlar) bulunur ve yalnızca transmembran TNF-α tarafından aktive edilir. TNFR1 aktivasyonu TRADD, RIPK1, TRAF2/5 ve cIAP1/2 gibi adaptörlerin bir araya geldiği çoklu kompleksler oluşturarak NF-κB ve MAPK sinyal yollarını tetikler; bu sinyal hem hücre sağkalımı ve proliferasyonu hem de enflamatuar yanıt için önemlidir (68). Aktivasyonu IL-6, IL-1β ve TNF-α genlerinin transkripsiyonunu artırır ve TNF-α ile NF-κB arasında pozitif bir geri bildirim döngüsü oluşur. Kompleks IIa ve IIb'nin oluşumu kaspaz-8 aktivasyonu ile apoptozu, kompleks IIc'nin oluşumu ise RIPK1/3 ve MLKL üzerinden nekroptozu uyarır. TNFR2 aktivasyonu ise genellikle hücre sağkalımı ve proliferasyonunu destekleyen PI3K/AKT ve NF-κB yolaklarını tetikler (69).

Vasküler enflamasyon ve aterosklerozda TNF-α, endotelyal hücrelerde adezyon moleküllerini ve pro-koagülan faktörleri artırarak monosit ve T-lenfositlerin damar duvarına tutunmasını kolaylaştırır (70,71). PTBA sırasında oluşan mekanik travma, endotelyal ve makrofaj kaynaklı TNF-α salınımını artırabilir; bu artış diğer sitokinlerin (IL-1β ve IL-6) üretimini tetikleyerek enflamatuar kaskadı güçlendirir ve olası restenoz riskini yükseltir. Bu nedenle TNF-α düzeylerinin izlenmesi, periferik arter hastalarında anjiyoplasti sonrası enflamatuar yanıtın değerlendirilmesinde önemli bir biyobelirteçtir.

2.5. PTBA İŞLEMİ VE İNFLAMATUAR YANIT

Perkutan transluminal balon anjioplasti işlemi, damar lümeninde mekanik genişleme sağlarken aynı zamanda endotel tabakasında mikroskobik hasara neden olur. Bu hasar, lokal enflamatuar hücrelerin aktivasyonu ve pro-enflamatuar medyatörlerin salınımıyla sonuçlanır. Mekanik travmaya bağlı gelişen reperfüzyon yanıtı, özellikle işlem sonrası erken dönemde enflamatuar belirteçlerde artışa neden olabilir. Hayvan deneyleri ve insan klinik çalışmaları, balon anjiyoplasti sonrası IL-6, TNF-α gibi sitokin düzeylerinde artış yaşandığını göstermiştir. Bunun yanı sıra, NLR ve PLR gibi hematolojik oranların da revaskülarizasyon sonrası kısa sürede değiştiği rapor edilmiştir. Bu bulgular, PTBA'nın sadece mekanik değil, aynı zamanda immünolojik bir süreç olduğunu ortaya koymaktadır (72).

İnflamatuar yanıtın derecesi; lezyonun uzunluğu, balon basıncı, işlem süresi ve eşlik eden sistemik enflamatuar yük ile ilişkilidir. Bu nedenle PTBA sonrası enflamatuar

belirteçlerdeki değişimlerin izlenmesi, tedavinin etkinliğini ve olası komplikasyonları öngörmede yardımcı olabilir (73).

2.5.1. PTBA İşlemi ve Endotel Hasarı

Perkutan transluminal balon anjioplasti (PTBA), periferik arter hastalıklarının tedavisinde sıkça başvurulan minimal invaziv bir revaskülarizasyon yöntemidir. Bu işlem sırasında, arteriyel lümende yer alan aterosklerotik plağa balon kateter aracılığıyla mekanik dilatasyon uygulanmakta ve damar açıklığı yeniden sağlanmaktadır. Ancak bu mekanik genişletme işlemi sırasında, balonun arter duvarına yaptığı basınç sonucunda damar endotelinde mikroskobik düzeyde travma meydana gelir. Bu travma, yalnızca plağın kompresyonu ile sınırlı kalmaz; aynı zamanda endotelyal bütünlüğün bozulmasına, subendotelyal dokuların açığa çıkmasına ve lokal enflamatuar sürecin başlamasına yol açar (74,75).

Endotel, damar duvarında hemostaz, vasküler tonus ve enflamatuar yanıtın düzenlenmesinden sorumlu olan kritik bir yapıdır. PTBA sırasında oluşan endotel hasarı, trombosit adezyonu ve aktivasyonunu tetikleyerek, enflamatuar medyatörlerin salınımına zemin hazırlar. Bu süreçte özellikle vasküler adezyon moleküllerinin (VCAM-1, ICAM-1), sitokinlerin (IL-6, TNF-α) ve kemokinlerin (MCP-1) ekspresyonunda artış gözlenmektedir. Aynı zamanda, endotel travması nitrik oksit (NO) üretiminin azalmasına neden olarak vazodilatasyonun bozulmasına ve vazokonstriksiyonun artmasına katkıda bulunur (76,77).

Endotel hasarının derecesi, uygulanan balon basıncı, lezyonun uzunluğu, balonun çapı ve enflamasyon süresi gibi birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Ayrıca PTBA uygulaması sırasında ortaya çıkan lokal diseksiyon, elastik recoiling ve trombüs oluşumu gibi komplikasyonlar da enflamatuar yanıtın şiddetini artıran diğer önemli etkenler arasında yer alır. Bu nedenle PTBA işleminin yalnızca mekanik bir damar açma yöntemi değil, aynı zamanda kompleks bir immünolojik yanıtı tetikleyen bir süreç olduğu kabul edilmektedir (78).

Literatürde, PTBA sonrasında gelişen bu endotel hasarının, restenoz ve geç dönem damar açıklık oranları üzerinde belirleyici bir rol oynadığı vurgulanmaktadır. Bu nedenle, endotel bütünlüğünün korunması ve enflamatuar sürecin baskılanması amacıyla ilaç kaplı

balonlar ve stentler gibi farmakolojik destekli endovasküler stratejiler geliştirilmektedir (79).

2.5.2. Enflamatuar Biyobelirteçler

İnflamasyon, vücudun doku hasarına karşı verdiği kompleks immün yanıt sürecidir ve bu süreçte hücresel sinyalleme yolakları ile birlikte çeşitli biyolojik kimyasal mediyatörler aktive olur. Bu biyolojik süreç sırasında salınan veya modifiye edilen moleküller, enflamatuar yanıtın objektif şekilde değerlendirilmesine olanak tanır. Bu tür moleküller "enflamatuar biyobelirteçler" olarak adlandırılmakta olup, hem sistemik enflamasyonun derecesini saptamak hem de hastalığın seyri, tedaviye yanıt ve prognoz hakkında öngörüde bulunmak amacıyla klinik pratikte yaygın şekilde kullanılmaktadır (80).

PTBA gibi girişimsel vasküler işlemler, damar endotelinde hasara yol açarak enflamatuar süreci tetikler. Bu bağlamda, periferik arter hastalığı (PAH) tedavisinde kullanılan PTBA sonrası enflamatuar biyobelirteçlerin dinamik takibi, hem işlemin biyolojik etkilerini anlamak hem de uzun dönem sonuçları öngörebilmek açısından önem taşımaktadır. En sık kullanılan belirteçler arasında yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (HS-CRP), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) gibi pro-enflamatuar sitokinler ile nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve monosit-lenfosit oranı (MLR) gibi hematolojik oranlar yer almaktadır (81, 82).

HS-CRP, hepatositler tarafından sentezlenen akut faz reaktanı olup enflamasyonun erken ve duyarlı bir göstergesidir. PTBA sonrası endotel hasarı ve ardından gelen enflamatuar yanıt, HS-CRP düzeylerinde hızlı bir artışa neden olabilir. IL-6 ve TNF-α, özellikle vasküler enflamasyonun düzenlenmesinde merkezi rol oynayan sitokinlerdir ve PTBA sonrası hem lokal hem de sistemik düzeyde artış gösterdikleri saptanmıştır (77).

Hematolojik parametreler olan NLR, PLR ve MLR, rutin tam kan sayımı sonuçlarından kolaylıkla elde edilebilen, düşük maliyetli ve klinik uygulanabilirliği yüksek göstergelerdir. Nötrofil ve monosit artışı, enflamasyonun aktif fazını temsil ederken; lenfosit sayısındaki relatif azalma, immün düzenleyici sistemin baskılanmasını yansıtır. Bu oranlardaki değişimler, vasküler enflamasyonun şiddetini dolaylı olarak göstermektedir (83).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI

Bu araştırma, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından yürütülen, prospektif, gözlemsel bir klinik çalışma olarak planlanmıştır. Çalışma popülasyonunu, alt ekstremite arterlerine yönelik perkütan transluminal balon anjiyoplasti (PTA) tedavisi planlanan periferik arter hastaları oluşturmuştur. Çalışma süresi 18 ay olarak öngörülmüş ve tüm katılımcılardan yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır. (Ek-1) Etik onay ilgili üniversitenin etik kurulundan temin edilmiştir. (Ek-2)

3.2. KATILIMCI SEÇİMİ

Kardiyovasküler cerrahi polikliniğine intermittan kladikasyo, açık yara ya da kronik iskemi bulguları ile başvuran; Doppler ultrasonografi, BT anjiyografi veya MR anjiyografi ile alt ekstremite arterlerinde %50'nin üzerinde darlık saptanan ve ayak bileği/kol basınç indeksi (ABI) <0,90 olan, ilk kez periferik arter hastalığı tanısı alan erişkin bireyler çalışmaya dâhil edildi. G*Power analizine göre %90 güç ve %5 anlamlılık düzeyinde en az 45 hastanın istatistiksel olarak yeterli olduğu öngörüldü; örneklem hedefi 50 hasta olarak planlandı. Nihai analiz, dâhil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan toplam 47 hastadan elde edilen veriler üzerinden gerçekleştirildi.

3.3. DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

Çalışmaya; 18 yaş üstü, periferik arter hastalığı tanısı doğrulanan, endovasküler balon anjiyoplasti planlanan ve yazılı onam veren hastalar alınmıştır. Dışlanma kriterleri arasında; daha önce revaskülarizasyon öyküsü bulunması, iskemik ülser veya istirahat ağrısının varlığı, yürüme yeteneğini kısıtlayan ek sağlık sorunları (ileri kalp yetmezliği, KOAH, ileri böbrek yetmezliği, nöromüsküler hastalık, artrit), tekrar eden anjiyoplasti veya cerrahi revaskülarizasyon ihtiyacı, anjiyoplasti sırasında stent implantasyonu yer almıştır.

3.4. KLİNİK VE DEMOGRAFİK VERİLER

Hastaların yaşı, cinsiyeti, vücut kitle indeksi, eşlik eden hastalıkları (diyabet, hipertansiyon vb.) ve sigara kullanım öyküsü kayıt altına alınmıştır. Lezyon düzeyi (suprainguinal veya infrainguinal) ayrımı yapılmış ancak analizlerde tüm hastalar bütüncül olarak değerlendirilmiştir.

3.5. KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI VE SAKLANMASI

Mustafa Kemal Üniversitesi Kalp ve damar cerrahisi polikliniğine başvuran periferik arter hastalığı tanısı almış ve endovasküler balon anjioplasti planlanan çalışma kriterlerini sağlayan hastalardan, onamları alındıktan sonra girişimden bir hafta önce ve girişim sonrası 30. günde periferik 5 ml venöz kan örneği plazma sitokin düzeylerini tespit etmek amacıyla K2 EDTA (Dipotasyum etilendiamintetra asetik asit)'lı tüplere alınmıştır. Alınan örnekler 10–20 dakika içerisinde Nüve NF 1200 cihazında 1337 x g hızında (2700 rpm) 20 dakika santrifüj edilerek plazma kısmı ayrılmış ve analiz anına kadar -80 °C'de saklanmıştır.

3.6. SİTOKİN ÖLÇÜMLERİ (ELISA YÖNTEMİ)

Plazma örneklerinde IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TGF-β ve TNF-α düzeyleri, sandviç-ELISA yöntemi esas alınarak, insan sitokinlerine özgü antikorlarla kaplı mikrotitre plaklar (Bioassay Technology Laboratuary, Shangai, China) IL-1β için (Code:E0143Hu), IL-2 için (Code:E0094Hu), IL-6 için (Code:E0090Hu), IL-8 için (Code:E0089Hu), IL-10 için (Code:E0102Hu), IL-13 için (Code:E0098Hu), TGF-β için (Code:E0134Hu) ve TNF-α için (Code:E0082Hu) ticari kitleri, üretici firma protokolüne uygun) Thermo Fisher Scientific Multiskan GO (Thermo Fisher Scientific, Vantaa, Finland) cihazı kullanılarak ölçüldü.

3.6.1. Plazma IL-1 β Tayini

Sandviç-ELİSA yöntemi ile insan IL-1 β'ya özgü antikorlar ile kaplanmış plaklar kullanılmıştır. Örnekler kullanımdan önce oda ısısına getirilip sonrasında vorteks ile karıştırılmıştır. Kit içerisinde yer alan standart kuyuya 50ul standart eklenmiştir. Numune kuyularına 40ul numune eklenmiş ve ardından numune kuyularına 10ul İnsan IL1-β antikoru eklenmiştir, ardından numune kuyularına ve standart kuyulara 50ul streptavidin-HRP eklenip, iyice karıştırılmıştır. Plaka bir kapatıcı ile örtülüp. 37°C'de 60 dakika inkübe

edilmiştir. Kapatıcı çıkarılıp, plakayı yıkama tamponu ile 5 kez yıkanmıştır. Kuyular her yıkama için 30 saniye ila 1 dakika arasında 300ul yıkama tamponu ile ıslatılmıştır. Otomatik yıkama için, her kuyu boşaltılmış ve yıkama tamponu ile 5 kez yıkanmıştır. Plaka emici bir malzeme ile kurulanmıştır. Her kuyuya kit protokolüne uygun olarak 50ul substrat solüsyonu A eklenmiş ve ardından her kuyuya 50ul substrat solüsyonu B eklenmiştir. Karanlıkta 37°C'de 10 dakika boyunca yeni bir kapatıcı ile kaplanmış plak inkübe edilmiştir. Her kuyuya 50ul durdurma solüsyonu eklenmiştir. Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroplaka okuyucu kullanarak hemen her kuyunun optik yoğunluğunu (OD değeri) ölçülmüştür.

3.6.2 Plazma IL-2 Tayini

Sandviç-ELİSA yöntemi ile insan IL-2'ye özgü antikorlar ile kaplanmış plaklar kullanılmıştır. Örnekler kullanımdan önce oda ısısına getirilip sonrasında vorteks ile karıştırılmıştır. Kit içerisinde yer alan standart kuyuya 50ul standart eklenmiştir. Numune kuyularına 40ul numune eklenmiş ve ardından numune kuyularına 10ul İnsan IL-2 antikoru eklenmiştir, ardından numune kuyularına ve standart kuyulara 50ul streptavidin-HRP eklenip, iyice karıştırılmıştır. Plaka bir kapatıcı ile örtülüp. 37°C'de 60 dakika inkübe edilmiştir. Kapatıcı çıkarılıp, plakayı yıkama tamponu ile 5 kez yıkanmıştır. Kuyular her yıkama için 30 saniye ila 1 dakika arasında 300ul yıkama tamponu ile ıslatılmıştır. Otomatik yıkama için, her kuyu boşaltılmış ve yıkama tamponu ile 5 kez yıkanmıştır. Plaka emici bir malzeme ile kurulanmıştır. Her kuyuya kit protokolüne uygun olarak 50ul substrat solüsyonu A eklenmiş ve ardından her kuyuya 50ul substrat solüsyonu B eklenmiştir. Karanlıkta 37°C'de 10 dakika boyunca yeni bir kapatıcı ile kaplanmış plak inkübe edilmiştir. Her kuyuya 50ul Durdurma Solüsyonu eklenmiştir. Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroplaka okuyucu kullanarak hemen her kuyunun optik yoğunluğunu (OD değeri) ölçülmüştür.

3.6.3. Plazma IL-6 Tayini

Sandviç-ELİSA yöntemi ile insan IL-6'ya özgü antikorlar ile kaplanmış plaklar kullanılmıştır. Örnekler kullanımdan önce oda ısısına getirilip sonrasında vorteks ile karıştırılmıştır. Kit içerisinde yer alan standart kuyuya 50ul standart eklenmiştir. Numune kuyularına 40ul numune eklenmiş ve ardından numune kuyularına 10ul İnsan IL-6 antikoru eklenmiştir, ardından numune kuyularına ve standart kuyulara 50ul streptavidin-HRP eklenip, iyice karıştırılmıştır. Plaka bir kapatıcı ile örtülüp. 37°C'de 60 dakika inkübe

edilmiştir. Kapatıcı çıkarılıp, plakayı yıkama tamponu ile 5 kez yıkanmıştır. Kuyular her yıkama için 30 saniye ila 1 dakika arasında 300ul yıkama tamponu ile ıslatılmıştır. Otomatik yıkama için, her kuyu boşaltılmış ve yıkama tamponu ile 5 kez yıkanmıştır. Plaka emici bir malzeme ile kurulanmıştır. Her kuyuya kit protokolüne uygun olarak 50ul substrat solüsyonu A eklenmiş ve ardından her kuyuya 50ul substrat solüsyonu B eklenmiştir. Karanlıkta 37°C'de 10 dakika boyunca yeni bir kapatıcı ile kaplanmış plak inkübe edilmiştir. Her kuyuya 50ul durdurma solüsyonu eklenmiştir. Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroplaka okuyucu kullanarak hemen her kuyunun optik yoğunluğunu (OD değeri) ölçülmüştür.

3.6.4. Plazma IL-8 Tayini

Sandviç-ELİSA yöntemi ile insan IL-8'e özgü antikorlar ile kaplanmış plaklar kullanılmıştır. Örnekler kullanımdan önce oda ısısına getirilip sonrasında vorteks ile karıştırılmıştır. Kit içerisinde yer alan standart kuyuya 50ul standart eklenmiştir. Numune kuyularına 40ul numune eklenmiş ve ardından numune kuyularına 10ul İnsan IL-8 antikoru eklenmiştir, ardından numune kuyularına ve standart kuyulara 50ul streptavidin-HRP eklenip, iyice karıştırılmıştır. Plaka bir kapatıcı ile örtülüp. 37°C'de 60 dakika inkübe edilmiştir. Kapatıcı çıkarılıp, plakayı yıkama tamponu ile 5 kez yıkanmıştır. Kuyular her yıkama için 30 saniye ila 1 dakika arasında 300ul yıkama tamponu ile ıslatılmıştır. Otomatik yıkama için, her kuyu boşaltılmış ve yıkama tamponu ile 5 kez yıkanmıştır. Plaka emici bir malzeme ile kurulanmıştır. Her kuyuya kit protokolüne uygun olarak 50ul substrat solüsyonu A eklenmiş ve ardından her kuyuya 50ul substrat solüsyonu B eklenmiştir. Karanlıkta 37°C'de 10 dakika boyunca yeni bir kapatıcı ile kaplanmış plak inkübe edilmiştir. Her kuyuya 50ul durdurma solüsyonu eklenmiştir. Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroplaka okuyucu kullanarak hemen her kuyunun optik yoğunluğunu (OD değeri) ölçülmüştür.

3.6.5. Plazma IL-10 Tayini

Sandviç-ELİSA yöntemi ile insan IL-10'a özgü antikorlar ile kaplanmış plaklar kullanılmıştır. Örnekler kullanımdan önce oda ısısına getirilip sonrasında vorteks ile karıştırılmıştır. Kit içerisinde yer alan standart kuyuya 50ul standart eklenmiştir. Numune kuyularına 40ul numune eklenmiş ve ardından numune kuyularına 10ul İnsan IL-10 antikoru eklenmiştir, ardından numune kuyularına ve standart kuyulara 50ul streptavidin-HRP eklenip, iyice karıştırılmıştır. Plaka bir kapatıcı ile örtülüp. 37°C'de 60 dakika inkübe

edilmiştir. Kapatıcı çıkarılıp, plakayı yıkama tamponu ile 5 kez yıkanmıştır. Kuyular her yıkama için 30 saniye ila 1 dakika arasında 300ul yıkama tamponu ile ıslatılmıştır. Otomatik yıkama için, her kuyu boşaltılmış ve yıkama tamponu ile 5 kez yıkanmıştır. Plaka emici bir malzeme ile kurulanmıştır. Her kuyuya kit protokolüne uygun olarak 50ul substrat solüsyonu A eklenmiş ve ardından her kuyuya 50ul substrat solüsyonu B eklenmiştir. Karanlıkta 37°C'de 10 dakika boyunca yeni bir kapatıcı ile kaplanmış plak inkübe edilmiştir. Her kuyuya 50ul durdurma solüsyonu eklenmiştir. Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroplaka okuyucu kullanarak hemen her kuyunun optik yoğunluğunu (OD değeri) ölçülmüştür.

3.6.6. Plazma IL-13 Tayini

Sandviç-ELİSA yöntemi ile insan IL-13'e özgü antikorlar ile kaplanmış plaklar kullanılmıştır. Örnekler kullanımdan önce oda ısısına getirilip sonrasında vorteks ile karıştırılmıştır. Kit içerisinde yer alan standart kuyuya 50ul standart eklenmiştir. Numune kuyularına 40ul numune eklenmiş ve ardından numune kuyularına 10ul İnsan IL-13 antikoru eklenmiştir, ardından numune kuyularına ve standart kuyulara 50ul streptavidin-HRP eklenip, iyice karıştırılmıştır. Plaka bir kapatıcı ile örtülüp. 37°C'de 60 dakika inkübe edilmiştir. Kapatıcı çıkarılıp, plakayı yıkama tamponu ile 5 kez yıkanmıştır. Kuyular her yıkama için 30 saniye ila 1 dakika arasında 300ul yıkama tamponu ile ıslatılmıştır. Otomatik yıkama için, her kuyu boşaltılmış ve yıkama tamponu ile 5 kez yıkanmıştır. Plaka emici bir malzeme ile kurulanmıştır. Her kuyuya kit protokolüne uygun olarak 50ul substrat solüsyonu A eklenmiş ve ardından her kuyuya 50ul substrat solüsyonu B eklenmiştir. Karanlıkta 37°C'de 10 dakika boyunca yeni bir kapatıcı ile kaplanmış plak inkübe edilmiştir. Her kuyuya 50ul Durdurma Solüsyonu eklenmiştir. Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroplaka okuyucu kullanarak hemen her kuyunun optik yoğunluğunu (OD değeri) ölçülmüştür.

3.6.7. Plazma TGF- β Tayini

Sandviç-ELİSA yöntemi ile insan TGF- β'ya özgü antikorlar ile kaplanmış plaklar kullanılmıştır. Örnekler kullanımdan önce oda ısısına getirilip sonrasında vorteks ile karıştırılmıştır. Kit içerisinde yer alan standart kuyuya 50ul standart eklenmiştir. Numune kuyularına 40ul numune eklenmiş ve ardından numune kuyularına 10ul İnsan TGF- β antikoru eklenmiştir, ardından numune kuyularına ve standart kuyulara 50ul streptavidin-HRP eklenip, iyice karıştırılmıştır. Plaka bir kapatıcı ile örtülüp. 37°C'de 60 dakika inkübe

edilmiştir. Kapatıcı çıkarılıp, plakayı yıkama tamponu ile 5 kez yıkanmıştır. Kuyular her yıkama için 30 saniye ila 1 dakika arasında 300ul yıkama tamponu ile ıslatılmıştır. Otomatik yıkama için, her kuyu boşaltılmış ve yıkama tamponu ile 5 kez yıkanmıştır. Plaka emici bir malzeme ile kurulanmıştır. Her kuyuya kit protokolüne uygun olarak 50ul substrat solüsyonu A eklenmiş ve ardından her kuyuya 50ul substrat solüsyonu beklenmiştir. Karanlıkta 37°C'de 10 dakika boyunca yeni bir kapatıcı ile kaplanmış plak inkübe edilmiştir. Her kuyuya 50ul durdurma solüsyonu eklenmiştir. Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroplaka okuyucu kullanarak hemen her kuyunun optik yoğunluğunu (OD değeri) ölçülmüştür.

3.6.8. Plazma TNF-α Tayini

Sandviç-ELİSA yöntemi ile insan TNF-α'ya özgü antikorlar ile kaplanmış plaklar kullanılmıştır. Örnekler kullanımdan önce oda ısısına getirilip sonrasında vorteks ile karıştırılmıştır. Kit içerisinde yer alan standart kuyuya 50ul standart eklenmiştir. Numune kuyularına 40ul numune eklenmiş ve ardından numune kuyularına 10ul İnsan TNF-α antikoru eklenmiştir, ardından numune kuyularına ve standart kuyulara 50ul streptavidin-HRP eklenip, iyice karıştırılmıştır. Plaka bir kapatıcı ile örtülüp. 37°C'de 60 dakika inkübe edilmiştir. Kapatıcı çıkarılıp, plakayı yıkama tamponu ile 5 kez yıkanmıştır. Kuyular her yıkama için 30 saniye ila 1 dakika arasında 300ul yıkama tamponu ile ıslatılmıştır. Otomatik yıkama için, her kuyu boşaltılmış ve yıkama tamponu ile 5 kez yıkanmıştır. Plaka emici bir malzeme ile kurulanmıştır. Her kuyuya kit protokolüne uygun olarak 50ul substrat solüsyonu A eklenmiş ve ardından her kuyuya 50ul substrat solüsyonu beklenmiştir. Karanlıkta 37°C'de 10 dakika boyunca yeni bir kapatıcı ile kaplanmış plak inkübe edilmiştir. Her kuyuya 50ul durdurma solüsyonu eklenmiştir. Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroplaka okuyucu kullanarak hemen her kuyunun optik yoğunluğunu (OD değeri) ölçülmüştür.

Her parametre için elde edilen absorbans değerleri, kitlerde belirtilen standart eğriler kullanılarak konsantrasyon cinsinden (pg/mL) hesaplandı. Analizler çift örneklem üzerinden gerçekleştirildi ve intra-assay ile inter-assay varyasyon katsayıları üretici protokolüne uygunluk açısından kontrol edildi.

3.7. HEMATOLOJİK PARAMETRELER

Tüm katılımcılardan elde edilen venöz kan örneklerinde K2 EDTA içeren mor kapaklı tüpte tam kan sayımı Mindray BC-6200 otomatik hematoloji analizer (Mindray Bio-Medical Electronic Company, Shenzen, China) cihazında çalışıldı. Tam kan sayımı için lazer saçılımı, floresan ve 3 boyutlu analiz tabanlı özel bir yöntem kullanılarak lökositler beş popülasyona ayrıldı ve ayrıştırma kanalında kırmızı kan hücreleri lizise uğratıldı ve ardından hücrelerde bulunan nükleik asitler floresan boya ile işaretlendi. Lökosit ayrımı, hücrenin nükleik asit içeriğine bağlı olarak hücre boyutuna, hücre içi granülarite içeriğine ve floresan sinyal yoğunluğuna dayanarak yapıldı. Eritrosit ve trombosit sayısı (PLT) ölçümünde empedans yöntemi kullanıldı. Bu analizlerde lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit değerleri kaydedildi. Çalışmada nötrofil/lenfosit oranı (NLR), mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edildi. Böylece NLR, enflamatuar yanıtın derecesini yansıtan ek bir hematolojik immünobelirteç olarak değerlendirmeye alındı.

Serum HS-CRP düzeyi ölçümü için hastalardan alınan venöz kan örnekleri pıhtı aktivatörlü jel içeren biyokimya tüpüne konuldu. HS-CRP düzeylerinin kantitatif tayini nefelometrik yöntem kullanılarak Siemens BN2 (Siemens Healthcare Diagnostics Products, Marburg, Germany) cihazı ile yapıldı. Sağlıklı insanlardaki normal kabul edilen referans değer aralığı 0,00-5,00 mg/l idi. Serum prokalsitonin düzeyi ölçümü için hastalardan alınan venöz kan örnekleri pıhtı aktivatörlü jel içeren biyokimya tüpüne konuldu. Prokalsitonin düzeyinin ölçümü elektrokemilüminesans immünassay yöntemi ile Biomerıeux Vidas cihazı kullanılarak belirlendi. Sağlıklı insanlardaki normal kabul edilen referans değer aralığı 0,0-0,9 ng/ml idi. Plazma fibrinojen düzeyi ölçümü için alınan venöz kan örnekleri; sodyum sitrat tampon içeren tüpe konuldu. Fibrinojen düzeyi tayini koagülometrik yöntem ile Stago STA COMPACT (Stago Compact, ABD) cihazı kullanılarak yapıldı. Sağlıklı insanlardaki normal kabul edilen referans değer aralığı 1,8-3,5 g/l idi.

3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin dağılımı Shapiro–Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılan veriler ortalama±standart sapma, normal dağılmayan veriler ise medyan (çeyrekler arası aralık) şeklinde ifade edildi. İşlem öncesi ve sonrası ölçümlerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametreler için eşleştirilmiş örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için ise Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. İki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalarda dağılıma bağlı olarak bağımsız örneklem t testi veya Mann–Whitney U testi; üç grup karşılaştırmalarında ise uygun durumlarda tek yönlü ANOVA, dağılım varsayımı sağlanmadığında Kruskal–Wallis testi tercih edildi. Ayrıca ΔAKİ ile sitokinler, akut faz reaktanları ve hematolojik parametrelerdeki değişimler arasındaki ilişkiler, dağılıma göre Pearson veya Spearman korelasyonu ile incelendi. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. TEMEL KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya toplam 47 hasta dâhil edilmiştir. Ortalama yaş 66,5 ± 8,3 yıl olup, katılımcıların büyük çoğunluğu erkekti (%74,5, n=35). Ortalama vücut kitle indeksi 27,6 ± 2,9 kg/m² olarak hesaplanmıştır. Hastalarda kardiyovasküler risk faktörü yükü belirgindir; olguların %51,1'inde (n=24) diyabet mellitus, %74,5'inde (n=35) hipertansiyon mevcuttur. Sigara kullanımına göre dağılım incelendiğinde; hastaların %29,8'i (n=14) hiç sigara içmemiş, %40,4'ü (n=19) aktif sigara içicisi, %29,8'i (n=14) eski içici olarak kaydedilmiştir. Anatomik olarak, olguların %53,2'sinde (n=25) infrainguinal, %46,8'inde (n=22) suprainguinal lezyonlar tespit edilmiştir. Ortalama başlangıç AKİ değeri 0,56 ± 0,13 olup ağır hemodinamik bozulmaya işaret etmektedir. Temel klinik ve dermografik bilgilere Tablo 4.1'de yer verilmiştir.

Tablo 4.1: Demografik veriler ve klinik bulgular

Yaş (yıl)		66,5±8,3
VKİ (kg/m²)		27,6±2,9
Cinsiyet	Kadın	12 (25,5)
	Erkek	35 (74,5)
Diyabetes Mellitus	Hayır	23 (48,9)
	Evet	24 (51,1)
Hipertansiyon	Hayır	12 (25,5)
	Evet	35 (74,5)
Sigara Kullanımı	Hiç İçmemiş	14 (29,8)
	Aktif İçiyor	19 (40,4)
	Bırakmış	14 (29,8)
Lezyon Lokasyonu	İnfrainguinal	25 (53,2)
	Suprainguinal	22 (46,8)

VKİ: Vücut kitle indeksi

PTA işlemi öncesi hemodinamik parametreler ile beraber pro/anti-enflamatuar sitokinler, akut faz reaktanları ve hematolojik göstergelerdeki değişiklikler Tablo 4.2'de belirtilmiştir.

Tablo 4.2: Periferik arteryel hastalık transluminal anjioplasti uygulama öncesi kan serum enflamatuar / antiinlamatuar belirteçler ve AKİ ortalama değerleri

	Ortalama±S.D.
AKİ (pre)	0,56±0,13
IL-1β Pre (pg/mL)	3,08±0,95
IL-2 Pre (pg/mL)	2,15±0,61
IL-6 Pre (pg/mL)	7,52±1,81
IL-8 Pre (pg/mL)	12,95±3,96
IL-10 Pre (pg/mL)	4,28±1,44
IL-13 Pre (pg/mL)	5,6±1,25
TGF-β Pre (pg/mL)	30,59±6,01
TNF-α Pre (pg/mL)	8,0±2,23
HS-CRP Pre (mg/L)	8,0±2,35
Prokalsitonin Pre (ng/mL)	0,08±0,03
Fibrinojen Pre (mg/dL)	416,2±57,0
WBC Pre (10^3/μL)	7,9±1,8
Nötrofil Pre (10^3/μL)	5,1±1,2
Lenfosit Pre (10^3/μL)	1,9±0,6
Trombosit Pre (10^3/μL)	273,0±54,7
NLR Pre	2,8±0,9

AKİ: Ayak bileği-kol indeksi, IL-1β: İnterlökin-1βeta, IL-2: İnterlökin-2, IL-6: İnterlökin-6, IL-8: İnterlökin-8, IL-10: İnterlökin-10, IL-13: İnterlökin-13, TNF- α: Tümör Nekroz Faktörü-alfa, TGF-β: Dönüştürücü büyüme faktörü- βeta, HS-CRP: C-reaktif protein, NLR: Nötrofil lenfosit oranı

Hastaların ortalama AKİ değeri 0.56 olup, bu değer ciddi düzeyde periferik iskemi varlığını göstermektedir. Pro-enflamatuar sitokin düzeyleri: IL-6 ortalaması 7,52 pg/mL, IL-8 ortalaması 12,95 pg/mL, TNF-α 8,0 pg/mL, IL-1β 3,08 pg/mL ve IL-2 2,15 pg/mL olarak ölçülmüştür. Anti-enflamatuar belirteçlerden IL-10'un ortalama değeri 4,28 pg/mL, IL-13 5,6 pg/mL ve TGF-β 30,59 pg/mL olarak ölçüldü. Akut faz reaktanları incelendiğinde, HS-CRP düzeyi 8,0 mg/L ve fibrinojen düzeyi 416 mg/dL olup her ikisi de referans aralığın üzerindedir. Prokalsitonin ortalaması 0,08 ng/mL olup, bu değer aktif enfeksiyonu dışlamaktadır.

Tam kan parametreleri değerlendirildiğinde, lökosit 7,9×10^3/μL, nötrofil 5,1×10^3/μL, lenfosit 1,9×10^3/μL, trombosit 273×10^3/μL olarak saptanmıştır. Bu dağılıma göre hesaplanan nötrofil/lenfosit oranı (NLR) 2,8' dir. (Tablo 4.2)

4.2. PTA SONRASI HEMODİNAMİK YANIT

PTA uygulaması sonrasında anlamlı bir hemodinamik iyileşme gözlenmiştir. AKİ değeri başlangıçtaki 0,56 ± 0,13 seviyesinden 30. gün kontrolünde 0,73 ± 0,15'e yükselmiştir ($p<0,001$). Ortalama AKİ değişimi (ΔAKİ) +0,17 ± 0,06 olup işlem sonrası belirgin fonksiyonel iyileşmeyi doğrulamaktadır (95% GA: 2,4–3,6). Tüm olgularda

teknik başarı elde edilmiş ve hiçbir hastada anlamlı periprosedürel komplikasyon gelişmemiştir. (Tablo 4.3 ve Tablo 4.4)

4.3. PRO-ENFLAMATUAR SİTOKİNLERDE DEĞİŞİKLİKLER

PTA sonrasında 30. günde ölçülen tüm pro-enflamatuar sitokinlerde dikkate değer ve istatistiksel olarak anlamlı azalmalar saptanmıştır. IL-1β düzeyi 3,08 ± 0,95 pg/mL'den 2,3 ± 0,7 pg/mL'ye düşmüştür ($p<0,001$). IL-2 düzeyi 2,15 ± 0,61 pg/mL'den 1,7 ± 0,5 pg/mL'ye gerilemiştir ($p<0,001$). Akut faz yanıtının merkezi belirteci IL-6, 7,52 ± 1,81 pg/mL'den 5,0 ± 1,3 pg/mL'ye düşmüştür ($p<0,001$). Nötrofil kemotaksisinde rol alan IL-8 düzeyi 12,95 ± 3,96 pg/mL'den 9,2 ± 2,8 pg/mL'ye gerilemiş ve ortalama 3,75 mg/mL azalma göstermiştir ($p<0,001$). TNF-α seviyeleri ise 8,0 ± 2,23 pg/mL'den 5,8 ± 1,6 pg/mL'ye düşmüştür ($p<0,001$). (Tablo 4.3 ve Tablo 4.4)

4.4. ANTİ-ENFLAMATUAR VE DÜZENLEYİCİ SİTOKİNLERDE DEĞİŞİKLİKLER

Anti-enflamatuar sitokin IL-10 düzeylerinde anlamlı artış gözlenmiştir (4,28 ± 1,44 pg/mL → 5,4 ± 1,8 pg/mL; $p=0,002$). Ortalama artış 1,12 pg/mL olup düzenleyici immün yanıtın güçlendiğini düşündürmektedir. Buna karşılık, IL-13 ($p=0,998$) ve TGF-β ($p=0,452$) düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Bu bulgu, PTA'nın fibrotik süreçler ve doku yeniden yapılanması üzerinde kısa vadede belirgin etkisinin olmadığını desteklemektedir. (Tablo 4.3 ve Tablo 4.4)

4.5. AKUT FAZ REAKTANLARINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER

HS-CRP düzeyleri işlem sonrası anlamlı şekilde azalmıştır (8,0 ± 2,35 mg/L → 5,0 ± 1,5 mg/L; $p<0,001$). Ortalama 3,0 mg/L'lik azalma (95% GA: 2,4–3,6), sistemik enflamatuar yükte belirgin düşüşü göstermektedir. Fibrinojen düzeyi 416,2 ± 57,0 mg/dL'den 354,6 ± 47,9 mg/dL'ye gerilemiş ($p<0,001$) ve ortalama 61,6 mg/dL azalma kaydedilmiştir. Prokalsitonin düzeyinde hafif fakat istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüş olup (0,08 ± 0,03 → 0,1 ± 0,0 ng/mL; $p=0,018$), bu artışın enfeksiyon değil işlem kaynaklı fizyolojik stres ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

4.6. HEMATOLOJİK PARAMETRELER VE ENFLAMATUVAR ORANLAR

Toplam lökosit sayısı anlamlılığa yakın bir azalma göstermiştir (7,9 ± 1,8 → 7,2 ±1,7×10³/μL;p=0,067). Nötrofil sayısında belirgin azalma saptanmıştır (5,1 ± 1,2 → 4,3 ±1,1×10³/μL;p=0,001). Lenfosit sayısı artma eğiliminde olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır(p=0,117). Trombosit sayısı stabil seyretmiştir (p=0,878). NLR değeri 2,8 ± 0,9'dan 2,1 ± 0,5'e düşmüş ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Bu değişim, enflamatuar yanıtın sistemik düzeyde gerilediğini göstermektedir. Tablo 4.3 ve Tablo 4.4 de yer verilmiştir

Tablo 4.3: Periferik arteryel hastalık transluminal anjioplasti uygulama sonrası kan serum enflamatuar / anti-enflamatuar belirteçler ve AKİ ortalama değerleri

	Ortalama±S.D.
AKİ (post)	0,73±0,15
IL-1β Post (pg/mL)	2,3±0,7
IL-2 Post (pg/mL)	1,7±0,5
IL-6 Post (pg/mL)	5,0±1,3
IL-8 Post (pg/mL)	9,2±2,8
IL-10 Post (pg/mL)	5,4±1,8
IL-13 Post (pg/mL)	5,6±1,3
TGF-β Post (pg/mL)	29,7±5,4
TNF-α Post (pg/mL)	5,8±1,6
HS-CRP Post (mg/L)	5,0±1,5
Prokalsitonin Post (ng/mL)	0,1±0,0
Fibrinojen Post (mg/dL)	354,6±47,9
WBC Post (10³/μL)	7,2±1,7
Nötrofil Post (10³/μL)	4,3±1,1
Lenfosit Post (10³/μL)	2,1±0,7
Trombosit Post (10³/μL)	271,3±52,9
NLR Post	2,1±0,5

AKİ: Ayak bileği-kol indeks, IL-1β: İnterlökin-1βeta, IL-2: İnterlökin-2, IL-6: İnterlökin-6, IL-8: İnterlökin-8, IL-10: İnterlökin-10, IL-13: İnterlökin-13, TNF- α: Tümör Nekroz Faktörü-alfa, TGF-β: Dönüştürücü büyüme faktörü- βeta, HS-CRP: C-reaktif protein, NLR: Nötrofil lenfosit oranı

Tablo 4.4: Transluminal anjioplasti uygulama öncesi ve sonrası enflamatuar / anti-enflamatuar belirteçlerin ve AKİ ortalama değerlerinin istatistiksel analizi

	Pre Balon Ortalama±S.D.	Post Balon Ortalama±S.D.	p değeri
AKİ	0,56±0,13	0,73±0,15	**<0,001** [a]
IL-1β (pg/mL)	3,08±0,95	2,3±0,7	**<0,001** [a]
IL-2 (pg/mL)	2,15±0,61	1,7±0,5	**<0,001** [a]
IL-6 (pg/mL)	7,52±1,81	5,0±1,3	**<0,001** [a]
IL-8 (pg/mL)	12,95±3,96	9,2±2,8	**<0,001** [a]
IL-10 (pg/mL)	4,28±1,44	5,4±1,8	0,002 [a]
IL-13 (pg/mL)	5,6±1,25	5,6±1,3	0,998 [a]
TGF-β (pg/mL)	30,59±6,01	29,7±5,4	0,452 [b]
TNF-α (pg/mL)	8,0±2,23	5,8±1,6	**<0,001** [a]
HS-CRP (mg/L)	8,0±2,35	5,0±1,5	**<0,001** [a]
Prokalsitonin (ng/mL)	0,08±0,03	0,1±0,0	0,018 [b]
Fibrinojen (mg/dL)	416,2±57,0	354,6±47,9	**<0,001** [a]
WBC ($10^3/\mu L$)	7,9±1,8	7,2±1,7	0,067 [a]
Nötrofil ($10^3/\mu L$)	5,1±1,2	4,3±1,1	0,001 [a]
Lenfosit ($10^3/\mu L$)	1,9±0,6	2,1±0,7	0,117 [a]
Trombosit ($10^3/\mu L$)	273,0±54,7	271,3±52,9	0,878[a]
NLR	2,8±0,9	2,1±0,5	**<0,001**[b]

a:Bağımsız örneklem t testi, b:Mann Whitney U testi.

AKİ: Ayak bileği-kol indeks, IL-1β: İnterlökin-1βeta, IL-2: İnterlökin-2, IL-6: İnterlökin-6, IL-8: İnterlökin-8, IL-10: İnterlökin-10, IL-13: İnterlökin-13, TNF- α: Tümör Nekroz Faktörü-alfa, TGF-β: Dönüştürücü büyüme faktörü- βeta, HS-CRP: C-reaktif protein, NLR: Nötrofil lenfosit oranı

4.7. HEMODİNAMİK İYİLEŞME İLE İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

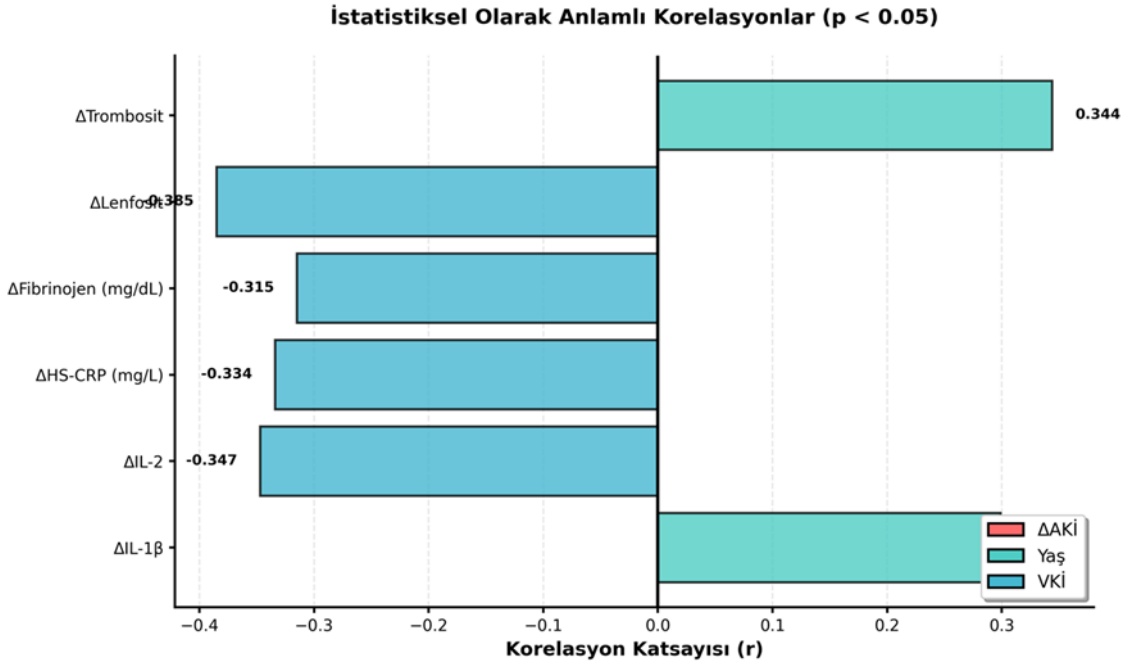
Korelasyon analizinde, ΔAKİ değerinin hem ΔHS-CRP ($r=-0,334$; $p=0,022$) hem de Δfibrinojen ($r=-0,315$; $p=0,031$) ile ters yönde ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu, hemodinamik iyileşme arttıkça enflamatuar yükün daha fazla azaldığını göstermektedir. Ayrıca, ΔHS-CRP ve Δfibrinojen ile VKİ arasında negatif korelasyon mevcuttur. IL-2 değişimi ($r=-0,347$; $p=0,017$) ve lenfosit değişimi ($r=-0,385$; $p=0,008$) de VKİ ile ters ilişkili bulunmuştur. (Tablo 4.5)

Korelasyon analizinde, VKİ ile enflamatuar parametreler arasında negatif (r=-0,315 ile -0,385 arası, $p<0,05$), yaş ile ΔTrombosit ve ΔIL-1β arasında pozitif korelasyon ($r=0,299$ ve $r=0,344$, $p<0,05$) tespit edildi (Şekil 4.1).

Tablo 4.5: Sitokin, akut faz ve hematolojik parametre değişimlerinin (Δ) AKİ, yaş ve VKİ ile korelasyonu

		ΔAKİ	Yaş (yıl)	VKİ (kg/m²)
ΔIL-1β (pg/mL)	Korelasyon(r)	0,213	0,299	0,205
	p değeri	0,151	0,041	0,168
	N	47	47	47
ΔIL-2 (pg/mL)	Korelasyon(r)	-0,015	-0,030	**-0,347**
	p değeri	0,919	0,839	**0,017**
	N	47	47	47
ΔIL-6 (pg/mL)	Korelasyon(r)	0,123	-0,052	0,096
	p değeri	0,408	0,726	0,523
	N	47	47	47
ΔIL-8 (pg/mL)	Korelasyon(r)	-0,034	0,187	-0,040
	p değeri	0,818	0,207	0,791
	N	47	47	47
ΔIL-10 (pg/mL)	Korelasyon(r)	-0,160	-0,107	0,046
	p değeri	0,282	0,474	0,757
	N	47	47	47
ΔIL-13 (pg/mL)	Korelasyon(r)	-0,078	0,069	0,085
	p değeri	0,602	0,645	0,570
	N	47	47	47
ΔTGF-β (pg/mL)	Korelasyon(r)	0,084	-0,203	-0,005
	p değeri	0,574	0,171	0,973
	N	47	47	47
ΔTNF-α (pg/mL)	Korelasyon(r)	0,079	-0,039	0,145
	p değeri	0,598	0,793	0,331
	N	47	47	47
ΔHS-CRP (mg/L)	Korelasyon(r)	-0,042	0,253	**-0,334**
	p değeri	0,781	0,086	**0,022**
	N	47	47	47
ΔPCT (ng/mL)	Korelasyon(r)	-0,239	-0,152	0,058
	p değeri	0,106	0,307	0,700
	N	47	47	47
ΔFibrinojen (mg/dL)	Korelasyon(r)	-0,133	0,112	-0,315
	p değeri	0,372	0,455	0,031
	N	47	47	47
ΔWBC ($10^3/\mu L$)	Korelasyon(r)	-0,181	-0,115	-0,204
	p değeri	0,224	0,440	0,170
	N	47	47	47
ΔNötrofil ($10^3/\mu L$)	Korelasyon(r)	-0,229	-0,052	0,000
	p değeri	0,122	0,730	0,999
	N	47	47	47
ΔLenfosit ($10^3/\mu L$)	Korelasyon(r)	-0,074	-0,199	-0,385
	p değeri	0,620	0,180	0,008
	N	47	47	47
ΔTrombosit ($10^3/\mu L$)	Korelasyon(r)	-0,071	0,344	-0,258
	p değeri	0,633	0,018	0,080
	N	47	47	47
ΔNLR	Korelasyon(r)	0,030	-0,099	0,090
	p değeri	0,841	0,509	0,547
	N	47	47	47

Sperman Korelasyon testi kullanılmıştır. p:anlamlılık, N: kişi sayısı
AKİ: Ayak bileği-kol indeks, VKİ: Vücut kitle indeksi, IL-1β: İnterlökin-1βeta, IL-2: İnterlökin-2, IL-6: İnterlökin-6, IL-8: İnterlökin-8, IL-10: İnterlökin-10, IL-13: İnterlökin-13, TNF- α: Tümör Nekroz Faktörü-alfa, TGF-β: Dönüştürücü büyüme faktörü- βeta, HS-CRP: C-reaktif protein, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, WBC: Lökosit miktarı



Şekil 4.1. Parametre değişimlerinin (Δ) AKİ, yaş ve VKİ ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyonları. Grafik, PTBA öncesi ve sonrası ölçülen parametrelerin değişim miktarları (Δ) ile AKİ değişimi (ΔAKİ), yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasındaki istatistiksel olarak anlamlı korelasyonları (p<0,05) göstermektedir. Horizontal çubuklar korelasyon katsayılarını (r), renkler ise karşılaştırılan değişkeni temsil etmektedir (ΔAKİ: kırmızı, Yaş: turkuaz, VKİ: mavi). Pozitif korelasyonlar sağa, negatif korelasyonlar sola doğru uzanmaktadır. VKİ ile ΔIL-2, ΔHS-CRP, ΔFibrinojen ve ΔLenfosit arasında negatif korelasyonlar (r=-0,315 ile -0,385 arası) tespit edilirken, yaş ile ΔIL-1β ve ΔTrombosit arasında pozitif korelasyonlar (r=0,299 ve r=0,344) gözlenmiştir. IL: interlökin; HS-CRP: yüksek duyarlıklı C-reaktif protein; Δ: post-pre farkı.

4.8. ALT GRUP ANALİZLERİ

Erkeklerde AKİ artışı kadınlara kıyasla daha fazladır (p=0,022). Erkeklerde başlangıç ve işlem sonrası lökosit ve nötrofil düzeyleri daha yüksektir. Kadınlarda hem başlangıç hem de işlem sonrası HS-CRP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Fibrinojen azalması kadınlarda daha belirgindir (p=0,004).(Tablo 4.6)

Tablo 4.6: Cinsiyete göre sitokin, akut faz reaktanı ve hematolojik parametrelerin PTBA öncesi ve sonrası değişimi

	Kadın Ort.±S.D.	Erkek Ort.±S.D.	p değeri
Yaş (yıl)	67,9±8,1	66,0±8,5	0,498 [a]
VKİ (kg/m²)	27,4±4,7	27,7±2,1	0,723 [b]
AKİ (pre)	0,58±0,12	0,56±0,14	0,720 [a]
IL-1β Pre (pg/mL)	3,31±0,51	3,0±1,05	0,325 [a]
IL-2 Pre (pg/mL)	2,22±0,8	2,13±0,55	0,665 [a]
IL-6 Pre (pg/mL)	6,75±2,03	7,78±1,68	0,087 [a]
IL-8 Pre (pg/mL)	11,66±3,7	13,39±4,0	0,194 [a]
IL-10 Pre (pg/mL)	4,91±1,11	4,06±1,49	0,078 [a]
IL-13 Pre (pg/mL)	5,42±1,21	5,67±1,28	0,555 [a]
TNF-α Pre (pg/mL)	8,04±1,88	7,99±2,36	0,954 [a]
HS-CRP Pre (mg/L)	9,33±3,28	7,55±1,77	**0,021 [a]**
Prokalsitonin Pre (ng/mL)	0,067±0,026	0,086±0,029	0,029 [b]
Fibrinojen Pre (mg/dL)	441,8±54,7	407,4±55,8	0,070 [a]
WBC Pre (10³/µL)	6,9±1,74	8,25±1,7	0,023 [a]
Nötrofil Pre (10³/µL)	4,48±1,34	5,31±1,13	0,042 [a]
Lenfosit Pre (10³/µL)	1,79±0,65	1,97±0,63	0,406 [a]
Trombosit Pre (10³/µL)	270±51	274±57	0,803 [a]
NLR Pre	2,71±1,17	2,87±0,8	0,179 [b]
AKİ (post)	0,71±0,13	0,74±0,16	0,549 [b]
IL-1β Post (pg/mL)	2,45±0,37	2,21±0,83	0,339 [a]
IL-2 Post (pg/mL)	1,76±0,62	1,67±0,43	0,610 [a]
IL-6 Post (pg/mL)	4,34±1,44	5,26±1,25	0,041 [a]
IL-8 Post (pg/mL)	8,52±2,49	9,4±2,92	0,251 [b]
IL-10 Post (pg/mL)	6,07±1,17	5,1±1,93	0,110 [a]
IL-13 Post (pg/mL)	5,46±1,11	5,65±1,35	0,658 [a]
TGF-β Post (pg/mL)	29,67±4,24	29,71±5,8	0,979 [a]
TNF-α Post (pg/mL)	6,08±1,58	5,69±1,67	0,488 [a]
HS-CRP Post (mg/L)	5,88±1,76	4,65±1,31	**0,014 [a]**
Prokalsitonin Post (ng/mL)	0,053±0,018	0,072±0,025	0,018 [a]
Fibrinojen Post (mg/dL)	368,4±42,4	349,8±49,3	0,252 [a]
WBC Post (10³/µL)	6,34±1,7	7,55±1,61	0,032 [a]
Nötrofil Post (10³/µL)	3,76±1,23	4,49±0,97	0,042 [a]
Lenfosit Post (10³/µL)	1,98±0,64	2,18±0,66	0,369 [a]
Trombosit Post (10³/µL)	272±49	271±55	0,961 [a]
NLR Post	1,95±0,59	2,15±0,47	0,055 [b]
ΔIL-1β (pg/mL)	0,86±0,39	0,79±0,36	0,537 [a]
ΔIL-2 (pg/mL)	0,46±0,22	0,45±0,18	0,817 [b]
ΔIL-6 (pg/mL)	2,4±0,86	2,53±0,84	0,662 [a]
ΔIL-8 (pg/mL)	3,14±1,52	3,99±1,61	0,118 [a]
ΔIL-10 (pg/mL)	-1,16±0,23	-1,04±0,52	0,428 [a]
ΔIL-13 (pg/mL)	-0,04±0,15	0,02±0,18	0,317 [a]
ΔTGF-β (pg/mL)	1,02±1,64	0,85±1,32	0,715 [a]
ΔTNF-α (pg/mL)	1,96±0,62	2,3±0,94	0,249 [a]
ΔHS-CRP (mg/L)	3,46±1,82	2,9±0,85	0,471 [b]
ΔPCT (ng/mL)	0,01±0,01	0,01±0,01	0,854 [b]
ΔFibrinojen (mg/dL)	73,47±14,49	57,52±15,09	**0,004[b]**
ΔWBC (10³/µL)	0,56±0,15	0,71±0,21	0,037 [a]
ΔNötrofil (10³/µL)	0,72±0,14	0,83±0,23	0,153 [a]
ΔLenfosit (10³/µL)	-0,19±0,19	-0,22±0,13	0,652 [a]
ΔTrombosit (10³/µL)	-2,42±9,39	3,11±6,62	0,030 [a]
ΔNLR (oran)	0,76±0,59	0,72±0,37	0,696b
ΔAKİ	-0,14±0,05	-0,18±0,06	**0,022[a]**

a:Bağımsız örneklem t testi, b:Mann Whitney U testi.

AKİ: Ayak bileği-kol indeks, VKİ: Vücut kitle indeksi, IL-1β: İnterlökin-1βeta, IL-2: İnterlökin-2, IL-6: İnterlökin-6, IL-8: İnterlökin-8, IL-10: İnterlökin-10, IL-13: İnterlökin-13, TNF- α: Tümör Nekroz Faktörü-alfa, TGF-β: Dönüştürücü büyüme faktörü- βeta, HS-CRP: C-reaktif protein, NLR: Nötrofil lenfosit oranı,PCT: Prokalsitonin, WBC: Lökosit miktarı

Infrainguinal ve suprainguinal lezyonlar genel olarak benzer enflamatuar yanıt göstermiştir. Bununla birlikte TNF-α azalması infrainguinal lezyonlarda daha belirgindir (p=0,031).(Tablo 4.7)

Tablo 4.7: Lezyon lokalizasyonuna göre (infrainguinal–suprainguinal) sitokin, akut faz reaktanı ve hematolojik parametrelerin PTBA öncesi ve sonrası değişimi

	İnfrainguinal Ort.±S.D.	Suprainguinal Ort.±S.D.	p değeri
Yaş (yıl)	66,6±8,6	66,4±8,2	0,951 [a]
VKİ (kg/m²)	27,6±2,1	27,7±3,7	0,960 [b]
AKİ (pre)	0,58±0,12	0,54±0,14	0,251 [a]
IL-1β Pre (pg/mL)	3,02±0,96	3,15±0,96	0,641 [a]
IL-2 Pre (pg/mL)	1,99±0,64	2,32±0,54	0,064 [a]
IL-6 Pre (pg/mL)	7,8±1,84	7,2±1,77	0,270 [a]
IL-8 Pre (pg/mL)	12,78±4,36	13,14±3,55	0,763 [a]
IL-10 Pre (pg/mL)	4,16±1,59	4,42±1,26	0,543 [a]
IL-13 Pre (pg/mL)	5,58±1,46	5,63±1,0	0,886 [a]
TGF-β Pre (pg/mL)	30,58±6,78	30,61±5,15	0,985 [a]
TNF-α Pre (pg/mL)	8,57±2,09	7,36±2,26	0,984 [a]
HS-CRP Pre (mg/L)	7,85±2,0	8,18±2,73	0,637 [a]
Prokalsitonin Pre (ng/mL)	0,085±0,027	0,077±0,032	0,323 [b]
Fibrinojen Pre (mg/dL)	405,5±66,9	428,3±41,3	0,172 [a]
WBC Pre (10^3/μL)	8,29±1,53	7,47±2,0	0,119 [a]
Nötrofil Pre (10^3/μL)	5,36±1,0	4,81±1,41	0,121 [a]
Lenfosit Pre (10^3/μL)	2,06±0,65	1,77±0,58	0,117 [a]
Trombosit Pre (10^3/μL)	265±59	282±49	0,302 [a]
NLR Pre	2,83±1,01	2,84±0,76	0,966 [b]
AKİ (post)	0,77±0,15	0,69±0,15	0,098 [b]
IL-1β Post (pg/mL)	2,25±0,78	2,29±0,71	0,852 [a]
IL-2 Post (pg/mL)	1,58±0,5	1,82±0,43	0,089 [a]
IL-6 Post (pg/mL)	5,08±1,35	4,96±1,37	0,771 [a]
IL-8 Post (pg/mL)	9,17±3,1	9,18±2,53	0,989 [b]
IL-10 Post (pg/mL)	5,13±1,93	5,6±1,67	0,386 [a]
IL-13 Post (pg/mL)	5,58±1,53	5,63±0,96	0,889 [a]
TGF-β Post (pg/mL)	29,78±6,27	29,61±4,35	0,914 [a]
TNF-α Post (pg/mL)	6,1±1,35	5,44±1,88	0,171 [a]
HS-CRP Post (mg/L)	4,86±1,45	5,08±1,62	0,637 [a]
Prokalsitonin Post (ng/mL)	0,072±0,022	0,063±0,028	0,217 [a]
Fibrinojen Post (mg/dL)	345,4±58,7	365,0±29,4	0,163 [a]
WBC Post (10^3/μL)	7,62±1,47	6,81±1,87	0,103 [a]
Nötrofil Post (10^3/μL)	4,54±0,86	4,03±1,25	0,110 [a]
Lenfosit Post (10^3/μL)	2,3±0,67	1,94±0,6	0,061 [a]
Trombosit Post (10^3/μL)	263±55	281±50	0,242 [a]
NLR Post	2,09±0,58	2,11±0,42	0,872 [b]
ΔIL-1β (pg/mL)	0,76±0,32	0,85±0,41	0,402 [a]
ΔIL-2 (pg/mL)	0,41±0,18	0,5±0,19	0,093 [b]
ΔIL-6 (pg/mL)	2,72±0,88	2,25±0,74	0,053 [a]
ΔIL-8 (pg/mL)	3,61±1,66	3,96±1,57	0,472 [a]

Tablo 4.7 devam

ΔIL-10 (pg/mL)	-0,98±0.47	-1,18±0,44	0,132 [a]
ΔIL-13 (pg/mL)	0,0±0,17	0,0±0,17	0,992 [a]
ΔTGF-β (pg/mL)	0,79±1,4	1,0±1,41	0,616 [a]
ΔTNF-α (pg/mL)	2,47±0,95	1,92±0,7	**0,031** [a]
ΔHS-CRP (mg/L)	2,99±0,93	3,1±1,43	0,740 [b]
ΔPCT (ng/mL)	0,01±0,01	0,01±0,01	0,802 [b]
ΔFibrinojen (mg/dL)	60,08±15,07	63,31±17,93	0,506 [b]
ΔWBC ($10^3/\mu L$)	0,67±0,23	0,66±0,19	0,899 [a]
ΔNötrofil ($10^3/\mu L$)	0,82±0,22	0,77±0,21	0,413 [a]
ΔLenfosit ($10^3/\mu L$)	-0,24±0,15	-0,17±0,14	0,110 [a]
ΔTrombosit ($10^3/\mu L$)	2,44±7,13	0,86±8,41	0,490 [a]
ΔNLR (oran)	0,74±0,47	0,73±0,39	0,920 [b]
ΔAKİ	-018±0,05	-0,15±0,07	0,109[a]

a:Bağımsız örneklem t testi, b:Mann Whitney U testi.

AKİ: Ayak bileği-kol indeks, VKİ: Vücut kitle indeksi, IL-1β: İnterlökin-1βeta, IL-2: İnterlökin-2, IL-6: İnterlökin-6, IL-8: İnterlökin-8, IL-10: İnterlökin-10, IL-13: İnterlökin-13, TNF- α: Tümör Nekroz Faktörü-alfa, TGF-β: Dönüştürücü büyüme faktörü- βeta, HS-CRP: C-reaktif protein, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, WBC: Lökosit miktarı

IL-8 düzeyleri tüm gruplar arasında hem başlangıçta hem de işlem sonrası anlamlı farklılık göstermiştir. Nötrofil lenfosit oranı azalması en belirgin olarak hiç sigara içmeyenlerde gözlenmiştir (p=0,034). (Tablo 4.8)

Tablo 4.8: Sigara kullanım durumuna göre sitokin, akut faz reaktanı ve hematolojik parametrelerin PTBA öncesi ve sonrası değişimi

	Hiç İçmemiş Ort.±S.D.	Aktif İçiyor Ort.±S.D.	Bırakmış Ort.±S.D.	p değeri
Yaş (yıl)	68,6±7,1	65,9±7,7	65,2±10,3	0,533 [c]
VKİ (kg/m^2)	26,3±3,2	28,4±2,7	28,0±2,6	0,884 [d]
AKİ (pre)	0,55±0,12	0,6±0,13	0,53±0,14	0,289 [c]
IL-1β Pre (pg/mL)	3,28±0,69	2,96±0,95	3,03±1,18	0,629 [c]
IL-2 Pre (pg/mL)	2,17±0,72	2,11±0,65	2,19±0,48	0,929 [c]
IL-6 Pre (pg/mL)	6,75±1,08	7,96±1,42	7,69±2,59	0,152 [c]
IL-8 Pre (pg/mL)	14,57±3,43	13,34±3,15	10,79±4,69	**0,032** [c]
IL-10 Pre (pg/mL)	4,19±1,6	4,38±1,4	4,22±1,41	0,923 [c]
IL-13 Pre (pg/mL)	5,79±1,41	5,69±1,17	5,31±1,24	0,566 [c]
TGF-β Pre (pg/mL)	31,47±7,77	30,55±5,03	29,77±5,54	0,763 [c]
TNF-α Pre (pg/mL)	9,02±2,43	7,45±1,94	7,74±2,2	0,118 [c]
HS-CRP Pre (mg/L)	8,96±2,75	7,76±1,89	7,39±2,33	0,177 [c]
Prokalsitonin Pre (ng/mL)	0,086±0,032	0,068±0,02	0,093±0,032	0,027 [d]
Fibrinojen Pre (mg/dL)	390,3±46,3	425,8±54,6	429,0±64,8	0,126 [c]
WBC Pre ($10^3/\mu L$)	7,98±2,01	7,48±1,65	8,41±1,74	0,343 [c]
Nötrofil Pre ($10^3/\mu L$)	5,07±1,24	4,79±1,13	5,56±1,28	0,204 [c]
Lenfosit Pre ($10^3/\mu L$)	1,8±0,84	1,9±0,44	2,07±0,62	0,523 [c]
Trombosit Pre ($10^3/\mu L$)	272±71	282±43	262±52	0,589 [c]
NLR Pre	3,28±1,42	2,54±0,3	2,78±0,58	0,117 [d]
AKİ (post)	0,73±0,15	0,75±0,17	0,71±0,13	0,381 [d]
IL-1β Post (pg/mL)	2,42±0,56	2,24±0,77	2,16±0,88	0,639 [c]
IL-2 Post (pg/mL)	1,69±0,54	1,67±0,5	1,72±0,42	0,959 [c]
IL-6 Post (pg/mL)	4,44±0,84	5,26±0,94	5,28±2,0	0,157 [c]

Tablo 4.8 devam

IL-8 Post (pg/mL)	10,45±2,5	9,48±2,35	7,49±3,04	**0,014** [d]
IL-10 Post (pg/mL)	5,07±1,97	5,56±1,85	5,34±1,68	0,748 [c]
IL-13 Post (pg/mL)	5,78±1,46	5,74±1,22	5,25±1,2	0,473 [c]
TGF-β Post (pg/mL)	30,83±7,07	29,53±4,28	28,81±5,05	0,612 [c]
TNF-α Post (pg/mL)	6,46±1,79	5,5±1,39	5,52±1,72	0,194 [c]
HS-CRP Post (mg/L)	5,51±1,43	4,93±1,37	4,47±1,7	0,192 [c]
Prokalsitonin Post (ng/mL)	0,075±0,029	0,056±0,018	0,075±0,025	0,039 [c]
Fibrinojen Post (mg/dL)	336±40,6	361,8±47,4	363,4±53,1	0,225 [c]
WBC Post (10^3/μL)	7,3±1,92	6,87±1,49	7,68±1,75	0,406 [c]
Nötrofil Post (10^3/μL)	4,24±1,08	4,07±0,97	4,68±1,19	0,269 [c]
Lenfosit Post (10^3/μL)	2,03±0,87	2,1±0,44	2,28±0,67	0,594 [c]
Trombosit Post (10^3/μL)	267±68	281±43	262±50	0,570 [c]
NLR Post	2,3±0,76	1,94±0,22	2,11±0,41	0,229 [d]
ΔIL-1β (pg/mL)	0,86±0,33	0,72±0,3	0,87±0,47	0,423 [c]
ΔIL-2 (pg/mL)	0,48±0,22	0,43±0,2	0,46±0,13	0,215 [d]
ΔIL-6 (pg/mL)	2,31±0,59	2,7±0,94	2,41±0,9	0,379 [c]
ΔIL-8 (pg/mL)	4,12±1,62	3,86±1,34	3,3±1,93	0,393 [c]
ΔIL-10 (pg/mL)	-0,88±0,51	-1,18±0,47	-1,12±0,36	0,158 [c]
ΔIL-13 (pg/mL)	0,01±0,19	-0,05±0,16	0,06±0,16	0,204 [c]
ΔTGF-β (pg/mL)	0,64±1,31	1,02±1,63	0,96±1,18	0,735 [c]
ΔTNF-α (pg/mL)	2,56±0,97	1,96±0,8	2,22±0,83	0,148 [c]
ΔHS-CRP (mg/L)	3,45±1,67	2,83±0,9	2,92±0,86	0,306 [d]
ΔPCT (ng/mL)	0,01±0,0	0,01±0,01	0,02±0,01	0,071 [d]
ΔFibrinojen (mg/dL)	54,3±12,36	64,0±18,32	65,61±15,73	0,133 [d]
ΔWBC (10^3/μL)	0,68±0,22	0,61±0,22	0,73±0,16	0,260 [c]
ΔNötrofil (10^3/μL)	0,83±0,21	0,72±0,23	0,88±0,16	0,085 [c]
ΔLenfosit (10^3/μL)	-0,23±0,15	-0,2±0,12	-0,21±0,18	0,839 [c]
ΔTrombosit (10^3/μL)	4,86±7,23	0,79±8,45	-0,21±6,58	0,178 [c]
ΔNLR (oran)	0,98±0,68	0,6±0,16	0,67±0,24	**0,034** [d]
ΔAKİ	-0,18±0,05	-0,15±0,06	-0,18±0,06	0,244[c]

c:One Way ANOVA, d:Kruskal Wallis testi.

AKİ: Ayak bileği-kol indeks, VKİ: Vücut kitle indeksi, IL-1β: İnterlökin-1βeta, IL-2: İnterlökin-2, IL-6: İnterlökin-6, IL-8: İnterlökin-8, IL-10: İnterlökin-10, IL-13: İnterlökin-13, TNF- α: Tümör Nekroz Faktörü-alfa, TGF-β: Dönüştürücü büyüme faktörü- βeta, HS-CRP: C-reaktif protein, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, WBC: Lökosit miktarı

Diyabetin varlığı, sitokin yanıtı ve akut faz belirteçlerindeki değişimleri anlamlı şekilde etkilememiştir. Diyabetik olgularda başlangıç enflamatuar belirteçleri daha yüksek eğilim göstermiş olsa da bu farklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. (Tablo 4.9)

Tablo 4.9: Diyabetes mellitus varlığına göre sitokin, akut faz reaktanı ve hematolojik parametrelerin PTBA öncesi ve sonrası değişimi

	DM Yok Ort.±S.D.	DM Var Ort.±S.D.	p değeri
Yaş (yıl)	66,2±8,4	66,8±8,4	0,829 [a]
VKİ (kg/m²)	27,6±3,4	27,7±2,4	0,523[b]
AKİ (pre)	0,56±0,15	0,57±0,11	0,667 [a]
IL-1β Pre (pg/mL)	2,95±0,95	3,2±0,95	0,360 [a]

Tablo 4.9 (devam)

IL-2 Pre (pg/mL)	2,12±0,58	2,18±0,65	0,718 [a]
IL-6 Pre (pg/mL)	7,32±1,88	7,71±1,77	0,467 [a]
IL-8 Pre (pg/mL)	13,56±3,89	12,36±4,02	0,302 [a]
IL-10 Pre (pg/mL)	3,99±1,46	4,56±1,38	0,175 [a]
IL-13 Pre (pg/mL)	5,65±1,13	5,56±1,39	0,825 [a]
TGF-β Pre (pg/mL)	30,83±5,85	30,36±6,28	0,794 [a]
TNF-α Pre (pg/mL)	8,12±2,1	7,89±2,39	0,726 [a]
HS-CRP Pre (mg/L)	8,36±2,59	7,67±2,09	0,319 [a]
Prokalsitonin Pre (ng/mL)	0,082±0,032	0,08±0,27	0,975 [b]
Fibrinojen Pre (mg/dL)	412.9±45,1	419,3±67,3	0,701 [a]
WBC Pre (10^3/μL)	7,92±1,69	7,9±1,93	0,974 [a]
Nötrofil Pre (10^3/μL)	5,08±1,21	5,12±1,27	0,909 [a]
Lenfosit Pre (10^3/μL)	1,84±0,58	2,0±0,67	0,401 [a]
Trombosit Pre (10^3/μL)	284±56	262±52	0,168 [a]
NLR Pre	2,97±1,11	2,7±0,62	0,798 [b]
AKİ (post)	0,74±0,16	0,73±0,14	0,831 [b]
IL-1β Post (pg/mL)	2,18±0,69	2,36±0,79	0,422 [a]
IL-2 Post (pg/mL)	1,67±0,45	1,72±0,51	0,709 [a]
IL-6 Post (pg/mL)	5,05±1,35	4,99±1,38	0,885 [a]
IL-8 Post (pg/mL)	9,34±2,67	9,02±3,01	0,602 [b]
IL-10 Post (pg/mL)	5,01±1,86	5,67±1,73	0,213 [a]
IL-13 Post (pg/mL)	5,68±1,11	5,53±1,45	0,695 [a]
TGF-β Post (pg/mL)	29,99±5,58	29,43±5,33	0,725 [a]
TNF-α Post (pg/mL)	5,85±1,78	5,74±1,52	0,817 [a]
HS-CRP Post (mg/L)	5,07±1,61	4,86±1,44	0,633 [a]
Prokalsitonin Post (ng/mL)	0,067±0,027	0,067±0,024	0,998 [a]
Fibrinojen Post (mg/dL)	351,3±39,2	357,7±55,6	0,654 [a]
WBC Post (10^3/μL)	7,19±1,58	7,28±1,84	0,852 [a]
Nötrofil Post (10^3/μL)	4,24±1,07	4,36±1,11	0,720 [a]
Lenfosit Post (10^3/μL)	2,03±0,6	2,23±0,7	0,294 [a]
Trombosit Post (10^3/μL)	283±56	261±48	0,155 [a]
NLR Post	2,19±0,62	2,02±0,35	0,496 [b]
ΔIL-1β (pg/mL)	0,77±0,38	0,85±0,35	0,455 [a]
ΔIL-2 (pg/mL)	0,45±0,19	0,46±0,19	0,992 [b]
ΔIL-6 (pg/mL)	2,27±0,8	2,72±0,83	0,067 [a]
ΔIL-8 (pg/mL)	4,22±1,77	3,34±1,34	0,061 [a]
ΔIL-10 (pg/mL)	-1,03±0,45	-1,12±0,48	0,509 [a]
ΔIL-13 (pg/mL)	-0,03±0,17	0,03±0,17	0,184 [a]
ΔTGF-β (pg/mL)	0,84±1,23	0,94±1,56	0,814 [a]
ΔTNF-α (pg/mL)	2,28±0,7	2,16±1,03	0,646 [a]
ΔHS-CRP (mg/L)	3,28±1,38	2,81±0,91	0,327 [b]
ΔPCT (ng/mL)	0,01±0,01	0,01±0,01	0,733 [b]
ΔFibrinojen (mg/dL)	61,53±15,04	61,65±17,87	0,782 [b]
ΔWBC (10^3/μL)	0,73±0,18	0,61±0,22	0,065 [a]
ΔNötrofil (10^3/μL)	0,84±0,2	0,76±0,22	0,247 [a]
ΔLenfosit (10^3/μL)	-0,19±0,16	-0,23±0,13	0,276 [a]
ΔTrombosit (10^3/μL)	1,74±7,72	1,67±7,87	0,975 [a]
ΔNLR (oran)	0,78±0,51	0,68±0,34	0,831 [b]
ΔAKİ	-0,18±0,06	-0,16±0,06	0,199[a]

a:Bağımsız örneklem t testi, b:Mann Whitney U testi.

AKİ: Ayak bileği-kol indeks, VKİ: Vücut kitle indeksi, IL-1β: İnterlökin-1βeta, IL-2: İnterlökin-2, IL-6: İnterlökin-6, IL-8: İnterlökin-8, IL-10: İnterlökin-10, IL-13: İnterlökin-13, TNF- α: Tümör Nekroz Faktörü-alfa, TGF-β: Dönüştürücü büyüme faktörü- βeta, HS-CRP: C-reaktif protein, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, PCT: Prokalsitonin, WBC: Lökosit miktarı

5. TARTIŞMA

Elimizdeki veri, PTA'nın yalnızca hemodinamik iyileşme (AKİ artışı) sağlamadığını; aynı anda sistemik enflamatuar yükü çok eksenli biçimde azalttığını gösteriyor. Müdahale sonrası başlıca pro-enflamatuar sitokinlerde (IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-α) tutarlı bir düşüş; buna karşılık anti-enflamatuar yanıtın göstergesi olan IL-10'da artış izlendi. Akut faz reaktanlarından HS-CRP ve fibrinojenin anlamlı gerilemesi, dolaşımdaki nötrofil sayısının ve NLR'nin düşmesiyle birlikte değerlendirildiğinde, işlem sonrası erken dönemde hem sitokin aracılı enflamasyonun hem de nötrofil baskın enflamatuar yanıtın baskılandığı anlaşılmaktadır. Beyaz küre toplamında belirgin bir değişim gözlenmezken lenfositlerdeki hafif toparlanma, NLR'deki düşüşü destekler niteliktedir. Prokalsitonindeki küçük yükselişin eşlik etmesi, girişimsel travmanın sınırlı ve geçici bir akut faz yanıtını tetikleyebileceğine işaret etmekle birlikte genel enflamatuar paternle klinik açıdan çelişmemektedir. Alt gruplarda yanıtın yönü büyük ölçüde korunmuştur: lezyon düzeyine göre bulgular benzer seyrederken özellikle infrainguinal segmentte TNF-α azalmasının daha belirginleşmesi dikkat çekmiştir; sigara hiç içmeyenlerde NLR'deki düzelmenin daha güçlü olması, damar içi enflamasyonun modifiye edilebilir yaşam tarzı etmenlerinden etkilenebileceğini düşündürmektedir. Cinsiyete göre farklılıklar sınırlı ve paternle uyumlu iken diyabet varlığı genel yanıtı anlamlı şekilde değiştirmemiştir. Ayrıca beden kitle indeksinin bazı belirteçlerdeki düzelme derecesiyle ters yönlü ilişkilenmesi, kardiyometabolik yük arttıkça enflamatuar iyileşmenin görece sönümlenebileceğine işaret etmektedir. Bütün bu bulgular, PTA'nın iskemiyi ortadan kaldırarak endotelyal aktivasyonu ve pro-enflamatuar sitokin salınımını baskıladığını, anti-enflamatuar yanıtı göreceli olarak güçlendirdiğini ve sonuçta sistemik enflamatuar biyobelirteçlerde klinik olarak anlamlı, çok boyutlu bir iyileşme sağladığını göstermektedir.

Araújo ve ark. (2014) tek merkezli, prospektif tasarımla femoropopliteal segmentte PTA + primer nitinol stent uygulanan 26 hasta ile yalnızca tanısal anjiyografi yapılan 26 hastayı karşılaştırmış; IL-6, IL-8, TNF-α, IL-12, TGF-β ve HS-CRP düzeylerini girişim öncesi, 24. saat ve 6. ay zaman noktalarında değerlendirmiştir (84). Altı ayda anjiyografiyle restenoz taraması yapılmış ve anlamlı bir oranda restenoz bildirilmiştir. Bu seride IL-8'in 24. saatte ve 6. ayda kademeli azaldığı, IL-6'nın 24. saatte geçici yükselip 6. ayda gerilediği, HS-CRP'nin yüksek seyrettiği ve erken dönemde

normalleşmediği, TNF-α/TGF-β'de belirgin bir farklılık görülmediği raporlanmıştır. Çalışmamızda girişim sonrası erken dönemde IL-8 başta olmak üzere pro-enflamatuar eksende geniş tabanlı bir gerileme ve IL-10 artışı gözlenmesi, Araújo'nun IL-8 düşüşü ile yönsel olarak örtüşmektedir; ancak IL-6'nın bizde erken dönemde azalması, stent implantasyonunun yol açtığı damar duvarı travması ve yabancı cisim yanıtının Araújo serisindeki erken IL-6 yükselişini açıklayabileceğini düşündürür. Ayrıca, HS-CRP'nin çalışmamızda girişimden sonra gerilemesi Araújo'daki erken normalleşmeme bulgusundan ayrışmaktadır; bu durum, stentli onarım ile yalnız balon dilatasyonunun akut faz kinetiğini farklı etkileyebileceğine işaret eder. TGF-β'nin her iki çalışmada da belirgin değişim göstermemesi ise fibrotik/ECM yanıtın kısa dönem serum yansımalarının sınırlı olabileceğini desteklemektedir. Genel olarak, Araújo'nun metodolojisi ve zaman noktaları, çalışmamızda gözlenen iskeminin giderilmesine eşlik eden sitokin yükündeki azalma paternini tartışmayı güçlendirirken, stent varlığının özellikle erken IL-6 dinamikleri ve akut faz davranışı üzerinde ayırt edici bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Biscetti ve ark. (2019), diyabet ve kritik ekstremite iskemisi bulunan 299 hastada, çoğu baldır-altı düzeyinde uygulanan endovasküler girişim (balon anjiyoplasti ve/veya stent) öncesi bazal sitokin düzeylerini (OPG, TNF-α, IL-6, HS-CRP) ölçüp hastaları 1, 3, 6 ve 12 ay izleyerek majör istenmeyen ekstremite olayları (MALE) ve majör kardiyovasküler olaylarla (MACE) ilişkisini incelemiştir. Yüksek bazal OPG, TNF-α, IL-6 ve HS-CRP düzeylerinin hem MALE hem de MACE ile doğrusal olarak artan risk ilişkisi gösterdiği ve klinik/laboratuvar değişkenlere bu sitokinlerin eklenmesinin öngörü gücünü anlamlı biçimde artırdığı bildirilmiştir; glisemik göstergelerin (FBG, HbA1c) ise bu olaylarla ilişkisi saptanmamıştır (85). Bu metodoloji ve sonuçlar, periferik revaskülarizasyon başarısının yalnızca anatomik/açıklık ölçütleriyle değil, işlem öncesi enflamatuar durum ile de yakından bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır. Çalışmamızda ise, girişim sonrası erken dönemde pro-enflamatuar eksende (IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-α) yaygın bir azalma, IL-10'da artış ve HS-CRP ile fibrinojende gerileme gözlenmesi; ayrıca AKİ'nin iyileşmesi ile birlikte NLR'nin düşmesi, enflamatuar yükün kısa sürede hafiflediğine işaret etmektedir. Bu yönüyle iki çalışma birbirini tamamlar niteliktedir: Biscetti ve ark.'nın bulguları, yüksek bazal sitokinlerin kötü prognozla ilişkisini vurgularken, çalışmamız revaskülarizasyonun ardından sistemik enflamasyonun hızla yatışabildiğini göstermektedir. Aradaki temel farklar—Biscetti ve ark.'nın yalnızca

diyabetik, CLTI ve çoğunlukla baldır-altı hastaları içermesi ile bazal ölçümlere odaklanması; çalışmamızın ise diyabetin her iki durumunu içeren, infra/suprainguinal lezyon dağılımına sahip bir kohortta akut biyobelirteç dinamiğini değerlendirmesi gözlenen ayrıntı farklılıklarını açıklayabilir. Bu çerçevede, çalışmamızdaki erken sitokin/akut faz düşüşlerinin uzun dönem MALE/MACE sonuçlarına yansıyıp yansımadığını göstermek için Biscetti ve ark.'nın izlem yaklaşımıyla uzunlamasına biyobelirteç takibi planlamak rasyonel görünmektedir.

Bleda ve ark. (2015), semptomatik PAH'li hastalarda alt ekstremite endovasküler tedavi (EVT) öncesi ve birinci ayda ölçülen HS-CRP düzeylerinin 1 yıllık yeniden girişim gereksinimiyle ilişkisini, tek merkezli prospektif bir tasarımda iki ardışık kohortta (türetim ve doğrulama seti; toplam 174 hasta) göstermiştir (86). Çalışma, işlemler öncesi HS-CRP'nin belirli bir eşik değerin üzerinde olmasının daha yüksek yeniden girişim ve özellikle cerrahi revaskülarizasyon olasılığıyla ilişkili olduğunu ortaya koymuş; dolayısıyla bazal enflamatuar yükün EVT sonrası prognozda bağımsız belirleyici olabileceğini desteklemiştir. Bu bulgular, girişim sonrası erken dönemde HS-CRP'nin belirgin biçimde gerilediği ve pro-enflamatuar sitokinlerde (IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-α) yaygın azalmanın, IL-10'da ise artışın izlendiği çalışmamızın sonuçlarıyla tamamlayıcı niteliktedir: Bleda ve ark. enflamasyonun önceden yüksek olmasının kötü seyirle ilişkisini vurgularken, çalışmamız başarılı revaskülarizasyonun erken fazda sistemik enflamatuar yükü somut biçimde azalttığını göstermektedir. Metodolojik açıdan Bleda ve ark.'nın biyobelirteç panelinin HS-CRP ile sınırlı olması ve izlem odaklı tasarımı, çalışmamızdaki geniş sitokin yelpazesi ve işlem-öncesi/sonrası kısa zaman penceresindeki dinamik değerlendirmeyle farklılaşmaktadır; bu farklılıklar, HS-CRP'nin uzun dönem öngörü değerini açıklarken, çalışmamızın erken biyolojik yanıtın mekanistik yönlerini (endotelyal aktivasyonun baskılanması, nötrofil ağırlıklı yanıtın sönümlenmesi, NLR'de düşüş) aydınlatmasına olanak tanımıştır. Birlikte ele alındığında, veriler hem risk sınıflamasında (bazal HS-CRP) hem de tedavi yanıtının erken izleminde (çoklu sitokin ve akut faz belirteçleri) enflamasyon temelli biyobelirteçlerin klinik faydasını işaret etmektedir.

Coşarcă ve ark. (2022), diyabet eşlik eden 203 PAH hastasında (47 endovasküler, 156 cerrahi) preoperatif tam kan sayımından türetilen oranlar ile revaskülarizasyon sonrası ampütasyon gereksinimi arasındaki ilişkiyi retrospektif olarak incelemiş;

ampütasyon gelişen olgularda NLR'ın (≈4,11'e karşı 2,68), PLR'ın (≈170'e karşı 111) daha yüksek, LMR'ın ise (≈2,12'ye karşı 3,22) daha düşük seyrettiğini ve ampütasyon öngörüsü için NLR 3,485, PLR 152, LMR 2,55 kesim değerlerini raporlamıştır (87). Ayrıca bu oranların Fontaine evresi ve etkilenen damar sayısı ile anlamlı bir korelasyon göstermediği bildirilmiştir. Bu bulgular, enflamatuar hematolojik oranların bazal dönemde prognostik bilgi taşıdığını gösterirken, çalışmamızda revaskülarizasyonu takiben NLR'de belirgin bir azalma, nötrofil sayısında gerileme ve lenfositlerde toparlanma saptanması; enflamatuar yükün erken fazda sönümlendiğini ve hastaların bir kısmında NLR'nin söz konusu eşiklerin altına inebileceğini düşündürmektedir. Yöntem farklılıkları (Coşarcă'da tek zamanlı, sonuç odaklı değerlendirme; çalışmamızda işlem öncesi-sonrası kısa dönem biyobelirteç kinetiği) dikkate alındığında, hematolojik oranların risk sınıflaması (preoperatif) ve tedavi yanıtının erken izlemi (postoperatif düşüş) açısından tamamlayıcı roller üstlenebileceği; ancak çalışmamızdaki erken NLR düşüşünün uzun dönem ampütasyon riski ve damar açıklığı üzerindeki etkilerinin, Coşarcă'nın yaklaşımına benzer uzunlamasına klinik sonlanım çalışmalarıyla doğrulanması gerektiği açıktır.

Çalışmamızda VKİ'nin enflamatuar yanıt değişimi ile negatif korelasyon göstermesi dikkat çekici bir bulgudur. Yüksek VKİ'ye sahip hastalarda PTBA sonrası enflamatuar belirteçlerdeki azalmanın daha belirgin olması, bu hastalarda başlangıç enflamasyon düzeyinin daha yüksek olması ve tedaviye yanıtın daha fazla olması ile açıklanabilir. Benzer şekilde, yaş ile ΔTrombosit arasındaki pozitif korelasyon, ileri yaş hastalarda trombosit aktivasyonunun daha belirgin olabileceğini düşündürmektedir.

Guimaraes ve ark. (2018), femoropopliteal segmente PTFE kaplı nitinol stent (Viabahn) implantasyonu yapılan 27 hastada sitokin yanıtını işlem öncesi, 24. saat ve 6. ayda seri olarak değerlendirerek, IL-1β, IL-6, IL-8 ve TNF-α'nın erken dönemde azaldığını; IL-10 ve TGF-β'nın ise arttığını ve bu eğilimin 6. ayda da sürdüğünü bildirmiştir; HS-CRP düzeyleri de zaman içinde gerilemiş, ancak hiçbir belirteç erken restenoz ile bağımsız ilişki göstermemiştir (6 ayda restenoz oranı %15) (88). Bu desen, balon anjiyoplasti sonrası pro-enflamatuar eksende yaygın düşüş ve IL-10 artışı saptanan çalışmamızın erken biyolojik yanıtıyla yakın paralellik taşır; fark olarak, Guimaraes ve ark.'da TGF-β'nın yükselmesi süreğen anti-enflamatuar yeniden dengelenmeyi düşündürürken, çalışmamızda TGF-β'nın değişmemesi girişim tipine (kaplı stent vs.

yalnız balon), damar yatağına ve örnekleme zamanlamasına bağlı biyolojik farklılıkları işaret edebilir. Ayrıca onların tasarımı, 24. saatten 6. aya uzanan izlemle bu anti-enflamatuar kaymanın kalıcılığını göstermiştir; çalışmamızın güçlü yanı ise aynı sitokin paneline ek olarak hematolojik enflamasyon ekseninin (NLR, nötrofil, lenfosit) erken dönemde belirgin iyileşmesini ortaya koymasıdır. Birlikte değerlendirildiğinde, kaplı stent veya balon anjiyoplasti sonrasında erken sistemik enflamasyonun sönümlenmesi ortak bir biyolojik yanıt olarak görünmekte; ancak Guimaraes ve ark.'nın bildirdiği gibi bu belirteçlerin tek başına restenoz öngörüsü sınırlı kalabilmektedir. Bu nedenle, çalışmamızdaki erken NLR düşüşü ve sitokin normalizasyonunun uzun dönem damar açıklığı ve klinik sonlanımlar üzerindeki etkisini sınamak için, Guimaraes ve ark.'nın uzunlamasına yaklaşımına benzer takip verileriyle zenginleştirilmiş prospektif tasarımlar gereklidir.

King ve ark. (2021), femoropopliteal segmente yönelik perkütan girişim uygulanan 488 olguyu (2011–2018) retrospektif olarak inceleyerek işlem öncesi NLR'nin uzun dönem prognozla ilişkisini değerlendirmiş, tam kan sayımının işlemden önceki 30 gün içinde elde edildiği ve hastaların NLR'ye göre <3, 3–4 ve >4 olmak üzere üç tertile ayrıldığı bir metodoloji kullanmıştır (89). Artan bazal NLR'nin, 4 yıllık dönemde hem sağkalım hem de ampütasyonsuz sağkalımın belirgin olarak azalmasıyla ve majör ampütasyon gereksiniminin artmasıyla ilişkili olduğu; bu etkinin özellikle kronik ekstremiteyi tehdit eden iskemi alt grubunda da sürdüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda revaskülarizasyon sonrası erken dönemde NLR'nin düşmesi, nötrofil sayısındaki azalmanın ve lenfositteki toparlanmanın eşlik etmesi, işlem sonrası enflamatuar yükün hızla sönümlendiğini düşündürmektedir; bu dinamik değişim, King ve ark.'nın yüksek preoperatif NLR'nin olumsuz uzun dönem sonuçlarla ilişkisine dair bulgularıyla biyolojik bir bütünlük oluşturmaktadır. Bununla birlikte King ve ark. post-prosedürel NLR'yi analizlerine dâhil etmemiş ve ağırlıkla uzun dönem klinik sonlanımlara odaklanmıştır; çalışmamızın kısa dönem biyobelirteç kinetiğini (NLR ile birlikte HS-CRP, TNF-α ve IL-6'daki düşüş ile AKİ'deki iyileşmeyi) ortaya koyması, NLR'nin yalnızca risk sınıflaması için değil, tedavi yanıtının erken izleminde de değer taşıyabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu erken biyobelirteç iyileşmesinin uzun dönem ampütasyonsuz sağkalım ve majör ampütasyon riski üzerine etkisini göstermek için King ve ark.'nın önerdiği şekilde prospektif ve uzun süreli izleme gereksinim devam etmektedir.

Lin ve ark. (2010), enfekte diyabetik ayak ülseri ve eşlik eden PAH bulunan 85 hastada/90 ekstremitede, hastalar yatırıldıktan sonra 15 gün içinde stentsiz PTA uygulamış ve işlem öncesi laboratuvar değişkenlerin (özellikle HS-CRP ve lökosit sayısı) ilişkisini ekstremite kurtarımı vs. majör ampütasyon sonlanımıyla karşılaştırmıştır (90). Çalışma, HS-CRP'nin 50 mg/L üzerindeki değerlerinin ampütasyonla bağımsız biçimde ilişkili olduğunu; lökositozun da ek risk sinyali taşıdığını, buna karşın AKİ, lipid parametreleri, HbA1c gibi göstergelerin belirleyici olmadığını bildirmiştir. Bu desen, çalışmamızda revaskülarizasyonu takiben HS-CRP'de belirgin gerileme ile nötrofil ağırlıklı yanıtın sönümlenmesine paralel NLR düşüşünün gözlenmesi açısından dikkat çekicidir: Lin ve ark. kötü sonlanımı yüksek bazal enflamatuar yük (HS-CRP↑/lökosit↑) üzerinden öngörürken, çalışmamız başarılı revaskülarizasyonun hemen ardından akut faz yanıtının ve hematolojik enflamasyon oranlarının iyileştiğini göstermektedir. Bu karşılaştırma, klinik pratikte preoperatif risk tabakalanmasında HS-CRP'nin kesitsel değeri ile postoperatif erken dönemde HS-CRP–NLR eksenindeki düzelmenin tedavi yanıtının izlenmesinde tamamlayıcı rol oynayabileceğini düşündürmektedir; ayrıca Lin ve ark.'nın yalnız bazal zamana odaklanan sonuçlarının, çalışmamızın işlem öncesi–sonrası dinamik biyobelirteç değerlendirmesiyle birlikte ele alınması, hem enfeksiyon kontrolü hem de revaskülarizasyon zamanlaması konusunda daha nüanslı bir yaklaşımı desteklemektedir.

Poredoš ve ark. (2023), aralıklı kladikasyonu olan 26 hastada başarıyla uygulanan perkütan translüminal anjiyoplasti (PTA) öncesi ve sonrasında (2–4 ay) AKİ, yürüme kapasitesi ve enflamatuar biyobelirteçlerdeki değişimi değerlendirmiş; takipte AKİ'nin ve fonksiyonel performansın belirgin biçimde iyileştiğini, eşzamanlı olarak fibrinojen, IL-6 ve IL-8 düzeylerinin azaldığını, TNF-α ve yüksek duyarlılıklı HS-CRP'de ise sadece düşüş eğilimi bulunduğunu raporlamıştır (91). Bu prospektif yaklaşım, revaskülarizasyon sonrası sistemik enflamatuar yanıtın sönümlendiğini ve biyobelirteç değişimlerinin fonksiyonel kazanımlarla ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Nitekim aynı çalışmada AK artışının özellikle IL-6 ve fibrinojen azalmasıyla ilişkili olduğu, koşu bandı ve WIQ skorlarındaki iyileşmelerin de IL-6 (ve kısmen TNF-α) gerilemesiyle paralellik gösterdiği belirtilmiştir. Çalışmamızda da revaskülarizasyonu takiben periferik enflamatuar yükün çok eksenli olarak hafiflediği; başat pro-enflamatuar sitokinlerin (IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-α) ve akut faz yanıtının (HS-CRP, fibrinojen) anlamlı biçimde gerilediği, anti-enflamatuar IL-10'un arttığı ve AKİ'nin iyileştiği gösterilmiştir. Bu

yönüyle her iki çalışma, revaskülarizasyonun biyobelirteç düzeylerinde kısa dönemde "pro-enflamatuardan anti-enflamatuara" doğru bir kayma yarattığı sonucunda örtüşmektedir. Bununla birlikte, Poredoš ve ark.'nın HS-CRP için istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptamaması, bizim çalışmamızdaki belirgin HS-CRP düşüşünden ayrışan bir noktadır; bu farklılık hasta seçimi, izlem süresi ve ölçüm zamanlaması gibi metodolojik değişkenlerle ilişkili olabilir. Ayrıca Poredoš ve ark. NLR gibi tam kan sayımından türetilen hematolojik oranları raporlamazken, çalışmamızda NLR'nin belirgin biçimde azalması, nötrofil düşüşü ve lenfosit toparlanması ile birlikte, girişim sonrası erken dönemde immün yanıtın yeniden dengelendiğine işaret eden ek bir kanıt sunmaktadır. Genel olarak, Poredoš ve ark.'nın fonksiyonel ölçütlerle kurduğu ilişkisellik, çalışmamızın geniş biyobelirteç paneli ve belirgin NLR gerilemesiyle tamamlayıcı nitelik taşımaktadır.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, araştırma tek merkezli bir tasarımla yürütülmüş ve hasta sayısı görece sınırlı kalmıştır (n=47). Bu durum, sonuçların daha geniş hasta popülasyonlarına genellenebilirliğini kısıtlayabilir. İkinci olarak, sitokin ve hematolojik parametreler yalnızca kısa dönem (işlem öncesi ve erken dönem sonrası) ölçülmüş, uzun dönem takip verileri elde edilememiştir. Bu nedenle biyobelirteçlerdeki erken değişimlerin klinik sonlanımlar (örneğin yeniden iskemi, revaskülarizasyon gerekliliği veya ampütasyon riski) ile ilişkisi değerlendirilememiştir. Ayrıca enflamatuar yanıtı etkileyebilecek eşlik eden komorbiditeler, kullanılan ilaçlar ve yaşam tarzı faktörleri tam olarak kontrol altına alınamamıştır. Ölçümlerde kullanılan ELISA tabanlı sitokin analizleri yüksek duyarlılığa sahip olmakla birlikte, biyolojik değişkenlik ve laboratuvar koşullarına bağlı teknik farklılıkların sonuçlara yansıma olasılığı da göz ardı edilmemelidir. Son olarak, çalışmada yalnızca belirli bir paneldeki sitokinler ve hematolojik oranlar incelenmiş olup, enflamatuar yanıtın tüm boyutlarını yansıtan daha geniş biyobelirteç seti değerlendirilememiştir. Bu sınırlılıklar ışığında, bulgularımızın daha güçlü şekilde doğrulanabilmesi için çok merkezli, daha büyük örneklemli ve uzun dönem takipli ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırmada, alt ekstremite periferik arter hastalığı tanısı alarak endovasküler revaskülarizasyon uygulanan hastalarda hemodinamik iyileşmenin yanı sıra enflamatuar yanıtın immünolojik ve hematolojik parametreler aracılığıyla nasıl değiştiği değerlendirilmiştir. Çalışma bulguları, işlem sonrası AKİ değerinde anlamlı bir artışla birlikte, pro-enflamatuar sitokinlerin (IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-α) belirgin şekilde azalırken, anti-enflamatuar yanıtın önemli bir göstergesi olan IL-10 düzeyinin arttığını göstermiştir. Ayrıca sistemik enflamasyonun klasik immünolojik göstergeleri arasında yer alan HS-CRP ve fibrinojen düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmış, hematolojik parametrelerden nötrofil ve toplam lökosit sayılarında azalma, lenfosit sayısında ise toparlanma eğilimi izlenmiştir. Bu değişikliklerin bir sonucu olarak, enflamatuar yükün duyarlı göstergelerinden biri kabul edilen nötrofil/lenfosit oranının (NLR) anlamlı düzeyde azaldığı ortaya konmuştur.

Elde edilen bu sonuçlar, periferik arter hastalığında yalnızca damar lümeninin yeniden açıklığa kavuşturulmasının değil, aynı zamanda sistemik düzeyde enflamatuar yanıtın da baskılanmasının mümkün olduğunu ortaya koymaktadır. Revaskülarizasyon girişimlerinin, enflamatuar biyobelirteçlerde erken dönemde gözlenen olumlu değişimlerle birlikte, hastalığın patofizyolojisinde temel rol oynayan endotel disfonksiyonu ve aterotrombotik süreçler üzerinde de dolaylı bir iyileşme sağlayabileceği düşünülmektedir. Özellikle pro-enflamatuar sitokinlerdeki azalma ve anti-enflamatuar sitokinlerdeki artış, tedaviye verilen biyolojik yanıtın yönünü göstermesi bakımından klinik açıdan dikkate değerdir. Çalışmanın bulguları ayrıca, klinik pratikte rutin olarak elde edilen hematolojik oranların (örneğin NLR) tedaviye verilen yanıtın takibinde düşük maliyetli, kolay uygulanabilir ve hızlı sonuç veren göstergeler olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu yönüyle, NLR gibi basit hematolojik indekslerin, karmaşık ve maliyetli biyobelirteç panellerine kıyasla daha pratik bir tarama aracı olabileceği değerlendirilmektedir. Bununla birlikte çalışmanın sınırlı örneklem büyüklüğü ve kısa dönemli izlem süresi, bu parametrelerin uzun vadeli klinik sonuçlarla (tekrar revaskülarizasyon, majör ampütasyon riski, mortalite) ilişkisini ortaya koymada yetersiz kalmaktadır.

Bu nedenle, mevcut bulguların daha güçlü kanıtlarla desteklenebilmesi için çok merkezli, daha geniş örneklemli ve uzun dönem takipli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca farklı tedavi stratejilerinin (endovasküler girişimler, cerrahi revaskülarizasyon, hibrit yöntemler) enflamatuar biyobelirteçler üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması, bireyselleştirilmiş tedavi planlarının geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Benzer şekilde, eşlik eden komorbiditelerin (örneğin diyabetes mellitus, hipertansiyon, sigara kullanımı) enflamatuar yanıt üzerindeki modifiye edici etkilerinin ileri araştırmalarda dikkate alınması, daha kapsamlı bir değerlendirme sağlayacaktır.

Sonuç olarak, bu çalışma periferik arter hastalığında revaskülarizasyonun yalnızca semptomatik ve hemodinamik düzelme değil, aynı zamanda enflamatuar biyobelirteçlerde erken dönemde olumlu değişim sağladığını göstermektedir. Bu yönüyle çalışma, periferik arter hastalarında biyobelirteç temelli izlem stratejilerinin geliştirilmesine yönelik önemli ve özgün katkılar sunmakta olup, gelecekte yapılacak ileri düzey araştırmalara yol gösterici niteliktedir.

KAYNAKLAR

1. Shamaki GR, Markson F, Soji-Ayoade D, Agwuegbo CC, Bamgbose MO, Tamunoinemi BM. Peripheral Artery Disease: A Comprehensive Updated Review. Curr Probl Cardiol. 2022;47(11):101082.
2. Firnhaber JM, Powell CS. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2019;99(6):362-9.
3. Mandaglio-Collados D, Marín F, Rivera-Caravaca JM. Peripheral artery disease: Update on etiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. Med Clin (Barc). 2023;161(8):344-50.
4. Criqui MH, Matsushita K, Aboyans V, Hess CN, Hicks CW, Kwan TW, et al. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Contemporary Epidemiology, Management Gaps, and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2021;144(9):e171-e91.
5. Tepe G, Laird J, Schneider P, Brodmann M, Krishnan P, Micari A, et al. Drug-coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of superficial femoral and popliteal peripheral artery disease: 12-month results from the IN.PACT SFA randomized trial. Circulation. 2015;131(5):495-502.
6. Sethi SS, Lee MS. Drug-Coated Balloons for Infrainguinal Peripheral Artery Disease. J Invasive Cardiol. 2016;28(7):281-6.
7. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. J Am Coll Cardiol. 2013;62(4):263-71.
8. Bailey MA, Griffin KJ, Scott DJA, editors. Clinical assessment of patients with peripheral arterial disease. Seminars in interventional radiology; 2014: Thieme Medical Publishers.
9. Başgöz BB, Cintosun Ü, Taşçı İ. Periferik arter hastalığı ve kalp. Türkiye Klinikleri Cardiology-Special Topics. 2017;10(3):173-7.
10. Ibrahim MA, Asuka E, Jialal I. Hypercholesterolemia. 2017.
11. Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. Nature medicine. 2002;8(11):1211-7.
12. Ferroni P, Basili S, Davi G. Platelet activation, inflammatory mediators and hypercholesterolemia. Curr Vasc Pharmacol. 2003;1(2):157-69.
13. Wang T, Lu H. Ganoderic acid A inhibits ox-LDL-induced THP-1-derived macrophage inflammation and lipid deposition via Notch1/PPARγ/CD36 signaling. Adv Clin Exp Med. 2021;30(10):1031-41.
14. de Vos LC, Lefrandt JD, Dullaart RP, Zeebregts CJ, Smit AJ. Advanced glycation end products: An emerging biomarker for adverse outcome in patients with peripheral artery disease. Atherosclerosis. 2016;254:291-9.
15. Ticala M, Rusu CC, Moldovan D, Potra AR, Tirinescu DC, Coman AL, et al. Relationship between vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and functional hemodynamic parameters of arteriovenous fistula. J Vasc Access. 2022;23(1):67-74.
16. Tan F, Cao Y, Zheng L, Wang T, Zhao S, Chen J, et al. Diabetes exacerbated sepsis-induced intestinal injury by promoting M1 macrophage polarization via miR-3061/Snail1 signaling. Front Immunol. 2022;13:922614.
17. Khdair SI, Al-Naimat OS, Jarrar W, Al-Qerem W, Khudeir FA. The Influence of TNF-α, IL-6, TGF-β1, IFN-γ, IL-10 Polymorphisms on Predisposition to Diabetes Mellitus among Jordanian Patients. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2023;23(5):681-91.
18. Agita A, Alsagaff MT. Inflammation, Immunity, and Hypertension. Acta Med Indones. 2017;49(2):158-65.
19. Quintanilha JCF, Hammond K, Liu Y, Marmorino F, Borelli B, Cremolini C, et al. Plasma levels of VEGF-A and VCAM-1 as predictors of drug-induced hypertension in patients treated with VEGF pathway inhibitors. Br J Clin Pharmacol. 2022;88(9):4171-9.
20. Zhang Z, Zhao L, Zhou X, Meng X, Zhou X. Role of inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension: New insights and potential therapeutic targets. Front Immunol. 2022;13:1098725.
21. Tang Y, Shen L, Bao JH, Xu DY. Deficiency of Tregs in hypertension-associated left ventricular hypertrophy. J Clin Hypertens (Greenwich). 2023;25(6):562-72.
22. Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ. Cardiology E-Book: Elsevier Health Sciences; 2009.

23. YUVANÇ U, ÇİÇEK D, YEŞİLBURSA D, KARAAĞAÇ K, ŞENTÜRK T, SIĞIRLI D, et al. Akut miyokard infarktüsünde ortalama trombosit hacminin bir yıllık mortalite ve revaskülarizasyon ihtiyacı üzerine etkisi. MN Kardiyoloji. 2004;11(6):416-20.
24. Ardiana M, Santoso A, Hermawan HO, Nugraha RA, Pikir BS, Suryawan IGR. Acute effects of cigarette smoke on Endothelial Nitric Oxide synthase, vascular cell adhesion molecule 1 and aortic intima media thickness. F1000Res. 2021;10:396.
25. Cao C, Tian B, Geng X, Zhou H, Xu Z, Lai T, et al. IL-17-Mediated Inflammation Promotes Cigarette Smoke-Induced Genomic Instability. Cells. 2021;10(5).
26. Shao Y, Saaoud F, Cornwell W, Xu K, Kirchhoff A, Lu Y, et al. Cigarette Smoke and Morphine Promote Treg Plasticity to Th17 via Enhancing Trained Immunity. Cells. 2022;11(18).
27. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Le Page A, Frost EH, Cohen AA, et al. Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes? Front Immunol. 2017;8:1960.
28. Frasca D, Romero M, Diaz A, Garcia D, Thaller S, Blomberg BB. B Cells with a Senescent-Associated Secretory Phenotype Accumulate in the Adipose Tissue of Individuals with Obesity. Int J Mol Sci. 2021;22(4).
29. Shen CY, Li KJ, Wu CH, Lu CH, Kuo YM, Hsieh SC, et al. Unveiling the molecular basis of inflamm-aging induced by advanced glycation end products (AGEs)-modified human serum albumin (AGE-HSA) in patients with different immune-mediated diseases. Clin Immunol. 2023;252:109655.
30. Ketchem JM, Bowman EJ, Isales CM. Male sex hormones, aging, and inflammation. Biogerontology. 2023;24(1):1-25.
31. Alonso-Alvarez C, Bertrand S, Faivre B, Chastel O, Sorci G. Testosterone and oxidative stress: the oxidation handicap hypothesis. Proc Biol Sci. 2007;274(1611):819-25.
32. Al Zoubi MS, Al Khateeb W, El-Oqlah M, Migdady M, Abu Al-Arja MI, Bzour M, et al. Anti-proliferative, Anti-angiogenic and Anti-inflammatory Effects of Moringa peregrina Leaf Extracts on Testosterone- Induced Benign Prostatic Hyperplasia in Rats. Asian Pac J Cancer Prev. 2022;23(1):161-9.
33. Knowlton AA, Lee AR. Estrogen and the cardiovascular system. Pharmacol Ther. 2012;135(1):54-70.
34. ALUR İ, ALİHANOĞLU Yİ, BUDAK AB, YILDIZ BS, ÇÜMEN B. OLGU SUNUMU Periferik Arter Hastalıkları.
35. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2012;126(24):2890-909.
36. Stone PA, Yacoub M, editors. Inflammatory biomarkers in peripheral arterial disease. Seminars în vascular surgery; 2014: Elsevier.
37. Signorelli SS, Anzaldi M, Libra M, Navolanic PM, Malaponte G, Mangano K, et al. Plasma levels of inflammatory biomarkers in peripheral arterial disease: results of a cohort study. Angiology. 2016;67(9):870-4.
38. Megha KB, Joseph X, Akhil V, Mohanan PV. Cascade of immune mechanism and consequences of inflammatory disorders. Phytomedicine. 2021;91:153712.
39. Zhou M, Li S, Pathak JL. Pro-inflammatory Cytokines and Osteocytes. Curr Osteoporos Rep. 2019;17(3):97-104.
40. Akdoğan M, Yöntem M. Sitokinler. Online Turkish Journal of Health Sciences. 2018;3(1):36-45.
41. Roe K. An inflammation classification system using cytokine parameters. Scand J Immunol. 2021;93(2):e12970.
42. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. Semin Immunopathol. 2017;39(5):517-28.
43. Fok ET, Moorlag S, Negishi Y, Groh LA, Dos Santos JC, Gräwe C, et al. A chromatin-regulated biphasic circuit coordinates IL-1β-mediated inflammation. Nat Genet. 2024;56(1):85-99.
44. Cai Y, Xue F, Quan C, Qu M, Liu N, Zhang Y, et al. A Critical Role of the IL-1β-IL-1R Signaling Pathway in Skin Inflammation and Psoriasis Pathogenesis. J Invest Dermatol. 2019;139(1):146-56.
45. Borlongan MC, Kingsbury C, Salazar FE, Toledo ARL, Monroy GR, Sadanandan N, et al. IL-2/IL-2R Antibody Complex Enhances Treg-Induced Neuroprotection by Dampening TNF-α Inflammation in an In Vitro Stroke Model. Neuromolecular Med. 2021;23(4):540-8.
46. Coppola C, Hopkins B, Huhn S, Du Z, Huang Z, Kelly WJ. Investigation of the Impact from IL-2, IL-7, and IL-15 on the Growth and Signaling of Activated CD4(+) T Cells. Int J Mol Sci. 2020;21(21).
47. Harris F, Berdugo YA, Tree T. IL-2-based approaches to Treg enhancement. Clin Exp Immunol. 2023;211(2):149-63.
48. Jones SA, Jenkins BJ. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. Nat Rev Immunol. 2018;18(12):773-89.

49. Feng W, Zhu L, Liu Y, Xu L, Shen H. C-reactive protein/albumin ratio and IL-6 are associated with disease activity in patients with ulcerative colitis. J Clin Lab Anal. 2023;37(3):e24843.
50. Jamei M, Sadeghi AA, Chamani M. Dose-responses of zinc as zinc-methionine supplements on antioxidant status, hematological parameters, immune response and the expression of IL-4 and IL-6 genes of ewes in the hot season. Anim Biotechnol. 2023;34(9):4860-8.
51. Chen C, Zhu Y, Chen Y, Wang Z, Zhao L. Effects of cerebral artery thrombectomy on efficacy, safety, cognitive function and peripheral blood Aβ, IL-6 and TNF-α levels in patients with acute cerebral infarction. Am J Transl Res. 2021;13(12):14005-14.
52. An Z, Li J, Yu J, Wang X, Gao H, Zhang W, et al. Neutrophil extracellular traps induced by IL-8 aggravate atherosclerosis via activation NF-κB signaling in macrophages. Cell Cycle. 2019;18(21):2928-38.
53. Strieter RM, Kunkel SL, Elner VM, Martonyi CL, Koch AE, Polverini PJ, et al. Interleukin-8. A corneal factor that induces neovascularization. Am J Pathol. 1992;141(6):1279-84.
54. Casale TB, Carolan EJ. Combination of IL-8 plus TNF alpha induces additive neutrophil migration. Allergy Asthma Proc. 1999;20(6):361-3.
55. Nagata K, Nishiyama C. IL-10 in Mast Cell-Mediated Immune Responses: Anti-Inflammatory and Proinflammatory Roles. Int J Mol Sci. 2021;22(9).
56. Baldini C, Moriconi FR, Galimberti S, Libby P, De Caterina R. The JAK-STAT pathway: an emerging target for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis and myeloproliferative neoplasms. Eur Heart J. 2021;42(42):4389-400.
57. Sawant DV, Yano H, Chikina M, Zhang Q, Liao M, Liu C, et al. Adaptive plasticity of IL-10(+) and IL-35(+) T(reg) cells cooperatively promotes tumor T cell exhaustion. Nat Immunol. 2019;20(6):724-35.
58. Milburn JV, Hoog A, Villanueva-Hernández S, Mair KH, Gerner W. Identification of IL-10 competent B cells in swine. Dev Comp Immunol. 2022;135:104488.
59. Zhu J. T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production. Cytokine. 2015;75(1):14-24.
60. Bao C, Liu C, Liu Q, Hua L, Hu J, Li Z, et al. Liproxstatin-1 alleviates LPS/IL-13-induced bronchial epithelial cell injury and neutrophilic asthma in mice by inhibiting ferroptosis. Int Immunopharmacol. 2022;109:108770.
61. Nakagome K, Nagata M. The Possible Roles of IL-4/IL-13 in the Development of Eosinophil-Predominant Severe Asthma. Biomolecules. 2024;14(5).
62. Chang Y, Bach L, Hasiuk M, Wen L, Elmzzahi T, Tsui C, et al. TGF-β specifies T(FH) versus T(H)17 cell fates in murine CD4(+) T cells through c-Maf. Sci Immunol. 2024;9(93):eadd4818.
63. Aubert A, Mercier-Gouy P, Aguero S, Berthier L, Liot S, Prigent L, et al. Latent TGF-β Activation Is a Hallmark of the Tenascin Family. Front Immunol. 2021;12:613438.
64. Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF-β: the master regulator of fibrosis. Nat Rev Nephrol. 2016;12(6):325-38.
65. Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents. Rheumatology (Oxford). 2010;49(7):1215-28.
66. Zelová H, Hošek J. TNF-α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances. Inflamm Res. 2013;62(7):641-51.
67. Nist MD, Pickler RH. An Integrative Review of Cytokine/Chemokine Predictors of Neurodevelopment in Preterm Infants. Biol Res Nurs. 2019;21(4):366-76.
68. Gonzalez Caldito N. Role of tumor necrosis factor-alpha in the central nervous system: a focus on autoimmune disorders. Front Immunol. 2023;14:1213448.
69. Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2009;1(6):a001651.
70. Ende G, Poitz DM, Wiedemann E, Augstein A, Friedrichs J, Giebe S, et al. TNF-α-mediated adhesion of monocytes to endothelial cells-The role of ephrinA1. J Mol Cell Cardiol. 2014;77:125-35.
71. Ilhan F, Kalkanli ST. Atherosclerosis and the role of immune cells. World J Clin Cases. 2015 Apr 16;3(4):345-52. doi: 10.12998/wjcc.v3.i4.345. PMID: 25879006; PMCID: PMC4391004.
72. Youssef AA, Chang L-T, Hang C-L, Wu C-J, Cheng C-I, Yang C-H, et al. Level and value of interleukin-18 in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. Circulation Journal. 2007;71(5):703-8.
73. Turak O, Özcan F, İşleyen A, Başar FN, Gül M, Yilmaz S, et al. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict in-hospital outcomes in infective endocarditis. Canadian Journal of Cardiology. 2013;29(12):1672-8.
74. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: description of a new technic and a preliminary report of its application. Circulation. 1964;30(5):654-70.

75. Byrne RA, Stone GW, Ormiston J, Kastrati A. Coronary balloon angioplasty, stents, and scaffolds. The Lancet. 2017;390(10096):781-92.
76. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. New England journal of medicine. 1999;340(2):115-26.
77. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2012;32(9):2045-51.
78. Mongiardo A, Curcio A, Spaccarotella C, Parise S, Indolfi C. Molecular mechanisms of restenosis after percutaneous peripheral angioplasty and approach to endovascular therapy. Current Drug Targets-Cardiovascular & Hematological Disorders. 2004;4(3):275-87.
79. Rosenfield K, Jaff MR, White CJ, Rocha-Singh K, Mena-Hurtado C, Metzger DC, et al. Trial of a paclitaxel-coated balloon for femoropopliteal artery disease. New England Journal of Medicine. 2015;373(2):145-53.
80. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. New England journal of medicine. 1999;340(6):448-54.
81. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. Circulation. 2004;109(21_suppl_1):II-2-II-10.
82. Russu E, Mureșan AV, Arbănași EM, Kaller R, Hosu I, Voidăzan S, et al. The predictive role of NLR and PLR in outcome and patency of lower limb revascularization in patients with femoropopliteal disease. Journal of Clinical Medicine. 2022;11(9):2620.
83. Angkananard T, Inthanoo T, Sricholwattana S, Rattanajaruskul N, Wongsoasu A, Roongsangmanoon W. The predictive role of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and mean platelet volume-to-lymphocyte ratio (MPVLR) for cardiovascular events in adult patients with acute heart failure. Mediators of Inflammation. 2021;2021(1):6889733.
84. Araújo PV, Ribeiro MS, Dalio MB, Rocha LA, Viaro F, Dellalibera Joviliano R, et al. Interleukins and inflammatory markers in in-stent restenosis after femoral percutaneous transluminal angioplasty. Ann Vasc Surg. 2015;29(4):731-7.
85. Biscetti F, Ferraro PM, Hiatt WR, Angelini F, Nardella E, Cecchini AL, et al. Inflammatory Cytokines Associated With Failure of Lower-Extremity Endovascular Revascularization (LER): A Prospective Study of a Population With Diabetes. Diabetes Care. 2019;42(10):1939-45.
86. Bleda S, de Haro J, Varela C, Acin F. C-reactive protein and endovascular treatment of lower limb peripheral artery disease: an independent prognostic factor. J Endovasc Ther. 2015;22(2):233-9.
87. Cosarca MC, Hălmaciu I, Muresan AV, Suciu BA, Molnar C, Russu E, et al. Neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte and lymphocyte-to-monocyte ratios are associated with amputation rates in patients with peripheral arterial disease and diabetes mellitus who underwent revascularization: A Romanian regional center study. Exp Ther Med. 2022;24(5):703.
88. Guimaraes TS, da Rocha LA, Becari C, Piccinato CE, Joviliano RD, Ribeiro MS, et al. The Role of Interleukins and Inflammatory Markers in the Early Restenosis of Covered Stents in the Femoropopliteal Arterial Segment. Ann Vasc Surg. 2018;50:88-95.
89. King AH, Kwan S, Schmaier AH, Kumins NH, Harth KC, Colvard BD, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio is associated with decreased amputation-free survival after femoropopliteal percutaneous revascularization. Int Angiol. 2021;40(5):442-9.
90. Lin CW, Hsu LA, Chen CC, Yeh JT, Sun JH, Lin CH, et al. C-reactive protein as an outcome predictor for percutaneous transluminal angioplasty in diabetic patients with peripheral arterial disease and infected foot ulcers. Diabetes Res Clin Pract. 2010;90(2):167-72.
91. Poredoš P, Poredoš P, Cevc M, Fareed J, Boc V. Revascularization of Peripheral Arteries in Patients with Intermittent Claudication Decreases Inflammatory Biomarkers. Clin Appl Thromb Hemost. 2023;29:10760296231176815.

EKLER

EK-1.Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Değerli katılımcı,

Bu araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Doktora öğrencisi Gizem KAYNAR BEYAZ ’ın doktora tezi kapsamında ve Prof. Dr. Sevgi KALKANLI TAŞ danışmanlığında yürütülecek olan bilimsel bir çalışmadır.

Araştırmanın içeriği “Periferik Arter Hastalarına Uygulanan Perkütan Transluminal Balon Anjioplasti Tedavisinin Enflamatuar Biyobelirteçlere Etkilerini” incelemeye ilişkin ölçümleri kapsamaktadır. Toplanan veriler sadece bilimsel amaçlar için kullanılacak olup, kimliğinizi ortaya çıkarabilecek kayıtlar gizli kalacak, elde edilen kişisel bilgiler ve uygulanacak testlere verdiğiniz cevaplar araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi saklı tutulacaktır.

Araştırmanın yaklaşık 47 kişinin katılımıyla yürütülmesi ve tanı anında kullanılan Ayak Bileği–Kol İndeksi ve Venöz kan alımı dahil olarak yaklaşık 10 dakika sürmesi beklenmektedir. Araştırma süreci boyunca sizden beklenen, yönergelere dikkatli bir şekilde uymak ve ölçekler üzerinde yer alan soruları dürüst şekilde cevaplamaktır. Hiçbir sorumluluk altında kalmadan soruların bir kısmına cevap vermeme, araştırmaya katılmayı reddetme veya araştırmadan çekilme hakkına sahip olacaksınız.

‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.’

Gönüllü Katılımcı **Araştırmacı**

İmza **İmza**