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

PERİFERİK ARTER HASTALIĞINDA TROMBÜS VARLIĞI İLE SERUM EOZİNOFİL/MONOSİT ORANI ARASI İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Neşri Danışman

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2024

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

PERİFERİK ARTER HASTALIĞINDA TROMBÜS VARLIĞI İLE SERUM EOZİNOFİL/MONOSİT ORANI ARASI İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Neşri Danışman

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet Muhsin Türkmen

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2024

TEŞEKKÜR

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

Sayın Prof. Dr. Mehmet Muhsin Türkmen'e,

Eğitimim süresince beraber çalıştığım saygıdeğer hocalarım, Kardiyoloji Kliniği Eğitim Sorumluları ve kliniğimizdeki tüm uzman hekimlerimize,

Tezimi oluşturma sürecinde bana verdiği kıymetli destek ve asistanlığım boyunca her aşamada eğitim sürecime yaptığı katkılar nedeniyle Doç. Dr. Şeyhmus Külahçıoğlu'na

Asistanlığımın bu hastanede geçmesine vesile olan ve asistanlığım boyunca bana bilgi ve becerisini aktaran Uzm. Dr. Doğancan Çeneli 'ye,

Asistanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım arkadaşlıklarıyla arkadaşlığın da ötesinde bir aile olduğumuzu bana hissettiren Uzm. Dr. İsmail Balaban, Uz. Dr. Kadir Bıyıklı, Uz. Dr. Çağrı Kafkas, Uzm. Dr. Berhan Keskin, Uzm. Dr. M. Ferhat Keten, Uz. Dr. Ahmet Karaduman, Dr. Zeynep Esra Güner başta olmak üzere tüm arkadaşlarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca yanımda olan, benden desteğini esirgemeyen, benim hayatımdaki en değerli varlıklarım olan annem NESRİN DANIŞMAN, babam ZÜLKÜF DANIŞMAN, abim DOĞUKAN DANIŞMAN ve eşim KÜBRA ELDEMİR DANIŞMAN'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Neşri Danışman

İstanbul -2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR iii
TABLOLAR v
ŞEKİLLER vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
    2.1. EPİDEMİYOLOJİ 4
    2.2. PATOFİZYOLOJİ 5
    2.3. RİSK FAKTÖRLERİ 9
    2.4. FİZİKSEL BULGULAR 12
    2.5. TANI TESTLERİ 18
    2.6. TEDAVİ 24
3. MATERYAL VE METOD 38
    3.1. İSTATİSTİK 39
4. BULGULAR 40
5. TARTIŞMA 51
6. SONUÇLAR 57
7. KAYNAKLAR 58

KISALTMALAR

AAA : Abdominal aort anevrizması
ABD : Amerika Birleşik Devletleri
ABI : Ayak bileği-brakial indeks
ASCVD : Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
B2M : β-2-mikroglobulin
BMI : Beden kitle indeksi
BMS : Çıplak metal stent
BT : Bilgisayarlı tomografi
BTA : Bilgisayarlı tomografik anjiyografi
CI : Güven aralığı
CLI : Kritik uzuv iskemisi
CRP : C-reaktif protein
DAPT : İkili antiplatelet tedavi
DM : Diabetes Mellitus
DSA : Dijital subtraction anjiyografi
DUS : Dupleks Ultrasonografi
EMR : Eozinofil-Monosit oranı
ESC : Avrupa kardiyoloji derneği
ESVS : Avrupa Vasküler Cerrahi Derneği
FEM-POP : Femoral ve popliteal arterleri
GLASS : Küresel Anatomik Evreleme Sistemi
Hcgp : İnsan kıkırdak glikoproteini-39
HDL-C : Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolestrol
HIV : Human immunodeficiency virus
HMG : Hidroksimetil glutaril
IC : İntermittan kladikasyo
IL : İnterlökin
INFRA-POP : Anterior ve posterior tibial, peroneal ve dorsalis pedis arterler
KA : Konvansiyonel anjiyografi

KAH : Koroner arter hastalığı
KBH : Kronik böbrek hastalığı
KV : Kardiyovasküler
KVH : Kardiyovasküler hastalık
LDL-C : Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
Lp-a : Lipoprotein-a
LVEF : Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
MACE : Büyük advers kardiyovasküler olay
MALE : Majör advers uzuv olayları
MMP : Matriks metalloproteinaz
MRA : Manyetik rezonans anjiyografi
N : Sayı
OR : Odds oranı
OxPL : Oksitlenmiş fosfolipidler
PAH : Periferik arter hastalığı
PC : Phase-contrast
PCSK9 : Proprotein convertase subtilisin/kexin tip 9
PDE3 : Fosfodiesteraz tip 3
PSVR : Tepe sistolik hız oranı
PTA : Perkütan translüminal anjiyoplasti
RKÇ : Randomize kontrollü çalışmalarda
SFA : Yüzeysel femoral arter
SPSS : Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı
TASC : Trans-Atlantic Inter-Society Consensus
TGF : Dönüştürücü büyüme faktörü
TOF : Time-of-flight
TWEAK : Tümör nekroz faktörü benzeri zayıf apoptoz indükleyicisi
VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü
WIFi : Yara, İskemi ve Ayak Enfeksiyonu evreleme sistemi

TABLOLAR

Tablo 1: Perifer Arter Hastalığı(PAH) Kliniğinde Fontane ve Rutherford Sınıflaması 16

Tablo 2: Trans-Atlantic Inter-Society Consensus'a (TASC) göre aortoiliyak arter tıkanıklığının sınıflaması (96). 17

Tablo 3: Eforla ortaya çıkan bacak ağrısının ayırıcı tanısı (113). 22

Tablo 4: 2023 Avrupa Vasküler Cerrahi Derneği (ESVS) Vasküler Hastalıklar için Antitrombotik Tedavi Klinik Uygulama Kılavuzuna Göre Alt Ekstremite Arter Hastalığı Nedeniyle Endovasküler Girişim Uygulanan Hastada Antitrombotik Tedavi Önerileri 29

Tablo 5: 2023 Avrupa Vasküler Cerrahi Derneği (ESVS) Vasküler Hastalıklar için Antitrombotik Tedavi Klinik Uygulama Kılavuzu ile Alt Ekstremite Arter Hastalığı Nedeniyle Cerrahi Girişim Uygulanan Hastada Antitrombotik Tedavi Önerileri 29

Tablo 6: 2023 Avrupa Vasküler Cerrahi Derneği (ESVS) Vasküler Hastalıklar için Antitrombotik Tedavi Klinik Uygulama Kılavuzuna Göre Semptomatik PAH'da Uzun Dönem Antitrombosit Tedavi Önerileri 30

Tablo 7: 2017 ESC PAH kılavuzuna göre, Aorto-iliyak lezyonlara yaklaşım (177). 37

Tablo 8: Tromboze Perifer Arter Hastalığı(PAH) Olan ve Olmayan Hastaların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması KAH, koroner arter hastalığı KBY, kronik böbrek yetersizliği PCI, percutaneous coronary intervention CABG, coronary artery by-pass grefting KKY, kronik kalp yetersizliği SVO, serebrovasküler olay SFA, süperfisyal femoral arter YOAK, yeni oral antikoagülan OAD, oral antidiyabetik HT, hipertansiyon 40

Tablo 9: Tromboze Perifer Arter Hastalığı(PAH) Olan ve Olmayan Grupların Labaratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması EF, ejeksiyon fraksiyonu EMR, eozinofil -monosit ratio 42

Tablo 10: Tromboze Perifer Arter Hastalığı(PAH) Olma Durumu ile Klinik Parametrelerin Korelasyon Analizi DM, diyabetes mellitus HT, hipertansiyon EMR, eozinofil-monosit oranı 43
Tablo 11: Tromboze Hastalık Durumunu Öngörebilecek Klinik Parametrelerin Belirlenmesi İçin Yapılan Lojistik Regresyon Analizi DM, diyabetes mellitus HT, hipertansiyon EMR, eozinofil-monosit oranı HL, hiperlipidemi Modelin -2 Log likelihood değeri=113.822, Cox&Snell R Square=.665 ve Nagelkerke R Square değerleri=.887 olarak belirlendi. 44
Tablo 12: Hastane İçi Mortalite Durumunu Öngörebilecek Klinik Parametrelerin Belirlenmesi İçin Yapılan Lojistik Regresyon Analizi DM, diyabetes mellitus HT, hipertansiyon EMR, eozinofil-monosit oranı HL, hiperlipidemi Modelin -2 Log likelihood değeri=337.479, Cox&Snell R Square=.161 ve Nagelkerke R Square=.249 olarak belirlendi..... 45
Tablo 13: Erkek Hastaların Tromboze PAH Olup Olmamasına Göre Ayrılan Grupların Karşılaştırmalı Analizi KAH, koroner arter hastalığı KBY, kronik böbrek yetersizliği PCI, percutaneous coronary intervention CABG, coronary artery by-pass grefting KKY, kronik kalp yetersizliği SVO, serebrovasküler olay SFA, süperfisyal femoral arter YOAK, yeni oral antikoagülan OAD, oral antidiyabetik HT, hipertansiyon EMR, eozinofil-monosit oranı..... 46
Tablo 14: Kadın Hastaların Tromboze PAH Olup Olmama Durumuna Göre Ayrılan Grupların Karşılaştırmalı Analizi KAH, koroner arter hastalığı KBY, kronik böbrek yetersizliği PCI, percutaneous coronary intervention CABG, coronary artery by-pass grefting KKY, kronik kalp yetersizliği SVO, serebrovasküler olay SFA, süperfisyal femoral arter YOAK, yeni oral antikoagülan OAD, oral antidiyabetik HT, hipertansiyon EMR, eozinofil-monosit oranı 48

ŞEKİLLER

Şekil 1: Alt ekstremite periferik arter hastalığının buzdağı epidemiyolojisinin şematik gösterimi (23) 5
Şekil 2: Perifer Arter Hastalığı Patofizyojisi ve Kliniği 9
Şekil 3: Perifer arter hastalığı risk faktörleri (83) 12
Şekil 4: EMR Değerinin Tromboze PAH Varlığını Gösterme Durmunun ROC Curve Analizi 50

ÖZET

Amaç: Periferik arter hastalığı (PAH) genellikle alt ekstremite arterlerinin ateroskleroz ve farklı etkenler nedeniyle tıkanmasına yol açan kronik inflamatuar bir hastalıktır. PAH klinik olarak sıklıkla yeterince teşhis edilmez, yetersiz tedavi edilir ve tam olarak anlaşılması zor bir durumdur. Bu çalışmada son yıllarda trombotik hastalıklarda artan sıklıkla kullanılan ve aterosklerotik süreçteki inflamasyona ışık tutan bir marker olan Eozinofil-Monosit oranının (EMR), PAH ve akut tromboze lezyon saptanan hastalardaki trombüs yüküyle ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız 2015-2023 tarihleri arasında Koşuyolu Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kardiyoloji kliniğinde PAH tanısı konvansiyonel anjiyografi (KA) ile doğrulanmış hastalar ile gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan hastaneye başvuruda alınan kan örneklerinden hemogram, biyokimya ve lipid paneli değerleri çalışıldı. Hastaların anjiyografi verileri değerlendirilerek tromboze lezyonu olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırmalı analizler yapıldı.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 389 hastanın yaş ortalaması 62.91±13.1 idi. Hastaların 304'ü (%78.1) erkek ve 85'i (%21.9) kadındı. Tromboze PAH grubunda (n=191) olmayan PAH grubuna (n=198) göre kadın cinsiyet (sırasıyla; 51 (%26.7) -34 (%17.2), p=0023) anlamlı olarak daha fazlaydı. Tromboze PAH grubunda EMR değeri (sırasıyla; 0.20 (0.13-0.33) - 0.33 (0.20-0.50), p<0.001) olmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü. Lojistik regresyon analizinde EMR'nin tromboze PAH varlığını (Exp(B)=6.21 CI95% 2.109-18.311, p=0.001) ve hastane içi mortaliteyi (Exp(B)=2.053 CI95% 1.378-3.059, p<0.00) anlamlı olarak predikte edebileceğini belirledik. ROC analizinde EMR'nin AUC=0.672 (CI 95% 0.616-0.726, p<0.001) tromboze PAH için kullanılabilir bir biyobelirteç olduğunu bulduk. EMR için 0.3038 değerinin cut off değeri (%74 sensitivite ve %66 spesifite) olarak kullanılabileceği belirlendi.

Sonuç: Tromboze PAH hastalarında EMR değerinin kullanılabilir bir biyobelirteç olduğu söylenebilir. Kritik uzuv iskemisinin önemli nedeni olan tromboze PAH varlığının belirlenmesinde EMR değeri; kullanımı kolay olması, uygun maliyeti ve klinik olarak önemli bilgiler vermesi nedeniyle önemli bir biyobelirteç olabilir.

Anahtar kelimeler: Periferik arter hastalığı, ateroskleroz, eozinofil-monosit oranı, trombüs

ABSTRACT

Aim: Peripheral artery disease (PAD) is a chronic inflammatory condition typically leading to obstruction of lower extremity arteries due to atherosclerosis and various other factors. PAD is often underdiagnosed, inadequately treated, and difficult to fully understand. In this study, we aimed to evaluate the relationship of Eosinophil-Monocyte Ratio (EMR), a marker increasingly used in thrombotic diseases and shedding light on inflammation in the atherosclerotic process, in patients presenting with peripheral artery disease and acute thrombosis.

Materials and Methods: Our study was conducted at the Cardiology Clinic of Koşuyolu Health Application and Research Center between 2015 and 2023, involving patients diagnosed with PAD confirmed by conventional angiography. From the enrolled patients, blood samples taken upon hospital admission were analyzed for complete blood count, biochemistry, and lipid panel values. Patients were categorized into two groups based on angiographic findings: those with thrombotic lesions (n=191) and those without (n=198), and comparative analyses were performed.

Results: The mean age of the 389 included patients was 62.91 ± 13.1 years. Of these, 304 (78.1%) were male and 85 (21.9%) were female. The proportion of female patients was significantly higher in the thrombotic PAD group compared to the non-thrombotic PAD group (26.7% vs. 17.2%, respectively; p=0.023). The EMR value was significantly lower in the thrombotic PAD group compared to the non-thrombotic PAD group (median 0.20 (0.13-0.33) vs. 0.33 (0.20-0.50), p<0.001). Logistic regression analysis indicated that EMR could significantly predict the presence of thrombotic PAD (Exp(B)=6.21, 95% CI 2.109-18.311, p=0.001) and in-hospital mortality (Exp(B)=2.053, 95% CI 1.378-3.059, p<0.001). ROC analysis showed that EMR had an AUC of 0.672 (95% CI 0.616-0.726, p<0.001), suggesting its utility as a biomarker for thrombotic PAD. A cut-off value of 0.3038 for EMR provided 74% sensitivity and 66% specificity for identifying thrombotic PAD.

Conclusion: EMR appears to be a useful biomarker in patients with thrombotic PAD. Its ease of use, cost-effectiveness, and provision of clinically significant information make EMR a valuable biomarker for identifying the presence of thrombotic PAD, a major cause of critical limb ischemia.

Keywords: Peripheral artery disease, atherosclerosis, eosinophil-monocyte ratio, thrombosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periferik arter hastalığı (PAH), genellikle alt ve üst ekstremite arterlerinin ateroskleroz nedeniyle daralmasını ifade etmektedir. Bu hastalarda artan mortalite ve morbidite oranları nedeniyle dünyada kardiyovasküler hastalıkların önde gelen formlarından biridir. PAH varlığı, tüm nedenlere bağlı ölümlerde %60'lık ve kardiyovasküler ölümlerde ise %96'lık bir risk artışına neden olmaktadır. Ayrıca bu hastalar koroner arter hastalığında (KAH) %45'lik ve serebrovasküler hastalıkta %35'lik bir risk artışına sahiptir (1). Bu hastaların birçoğu asemptomatik iken ilerleyen evrelerde akut veya kronik uzuv-tehdit eden iskemi adı verilen şiddetli forma kadar kliniği değişebilir. Hastaların çoğunluğunun asemptomatik olması nedeniyle PAH'ın gerçek prevelansını doğru bir şekilde belirlemek zordur. Bununla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'nde tahmini 8,5-12 milyon PAH tanısına sahip insan yaşamaktadır. 2019'daki küresel hastalık yüküne bakıldığında ise, 40-70 yaş grubunda 56,4 milyon PAH vakası varken, 70 yaşın üzerinde 57,0 milyon vaka olduğu tahmin edilmektedir (2,3).

PAH için başlıca risk faktörleri arasında hipertansiyon, diyabet, sigara ve hiperkolesterolemi bulunur. Bu faktörler, hastalığa yakalanma riskinde katlanarak artış yaparlar. PAH ayrıca sağlık sistemleri üzerinde önemli bir ekonomik yüke yol açmaktadır. PAH nedeniyle hastaneye yatışların Amerika Birleşik Devletleri'nde, hasta başına medyan maliyetinin 15.000 doları ve PAH nedeniyle hastaneye yatışın yıllık toplam maliyetinin 6 milyar doları aştığı tahmin edilmektedir (4). Bu hastaların hastaneye yatışının yaklaşık %50'si uzuvla ilgilidir ve diğer yarısı büyük advers kardiyovasküler olay (MACE) ile ilgili olduğu bildirilmiştir (5). Klinik olarak önemli olaylarla ilişkili olmasına rağmen, PAH tanı ve tedavisinde birçok zorluklar taşıması nedeniyle klinisyenler tarafından yıllar içerisinde ne yazık ki daha geri planda değerlendirildi. Bu durum ise yetersiz teşhis, yetersiz tedavi ve hastalığın öneminin yeterince anlaşılmamasına yol açtı.

Son yıllarda hastalıkların tanısı kolaylaştırmak, klinik olayları öngörmesi ve tedavi durumunu değerlendirmek için birçok serum belirtecinin araştırıldığını görmekteyiz. Bu markerler genellikle kullanımı kolay, hızlı ve maliyet etkin olabilmektedir. Biz de bu çalışmamızda daha önce birçok farklı hastalıkta prognostik

önemi gösterilmiş eozinofil-monosit oranını (EMR) PAH'da değerlendirmeyi, bu hasta grubunda akut tromboz ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

PAH; dünya çapında 200 milyondan fazla insanı etkilediği tahmin edilen önemli bir aterosklerotik kardiyovasküler hastalıktır. Periferik arterlerinin daralmasına neden olabilen hastalıklar da (örneğin, iltihaplanma, tromboz) arteriyel yetmezlik semptomlarına yol açabilse de, ateroskleroz açık ara en yaygın etiyolojidir. Alt ekstremite damarları üst ekstremite damarlarına göre çok daha sık etkilenir. Bu hastalıktan etkilenenlerin %50'sinden fazlası asemptomatik olsa da ampütasyon sıklığı %3-4 civarındadır ve 5 yıllık takipte 1000 hasta-yıl başına 82,4 ölüm oranı ile önemli bir mortalite kaynağını oluşturur (6). PAH genellikle serebral ve koroner damarların obstrüktif aterosklerotik hastalık tutulumunun bir göstergesidir ve sonuç olarak bu hasta popülasyonlarında inme, kardiyovasküler ölüm ve miyokard enfarktüsü riski çok yüksektir. PAH tanısı alan bireyler kladikasyo, iskemik istirahat ağrısı, iskemik ülserasyonlar, tekrarlayan hastaneye yatışlar, revaskülarizasyonlar ve uzuv kaybı gibi çok sayıda klinik durum gelişebilen kronik ve zorlu bir hastalığa sahiptir. Yapılan çalışmalarda PAH'lı hastaların PAH olmayan hastalara kıyasla kardiyovasküler ölüm olasılığı daha yüksek olduğu bildirilmiştir (7).

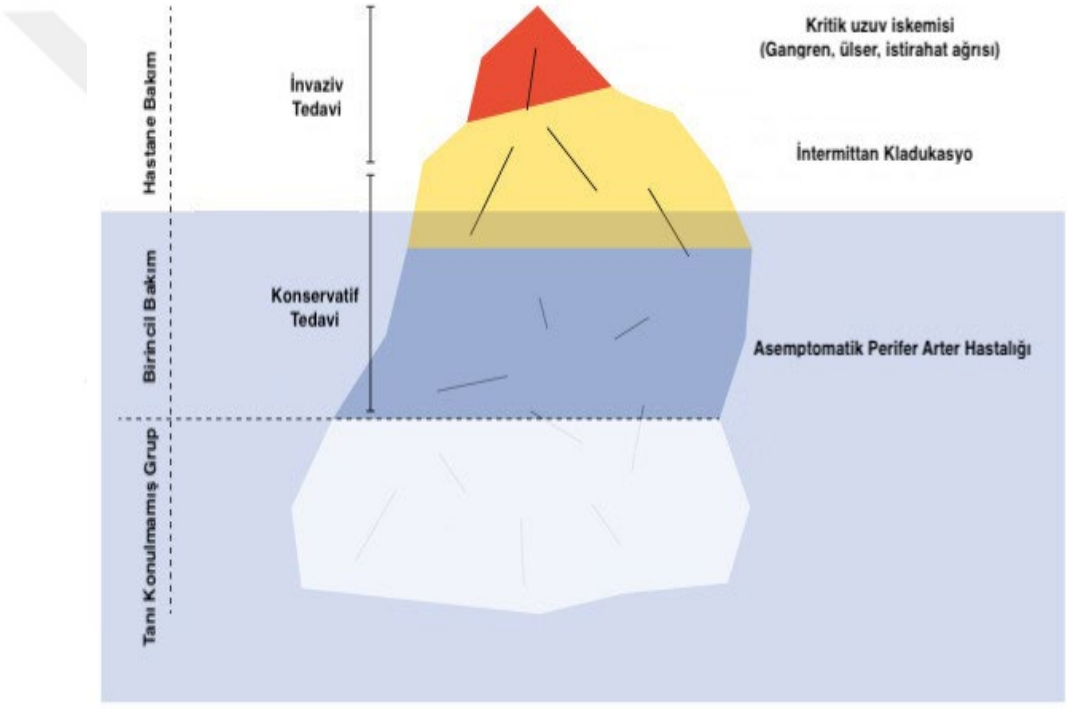
PAH'ın yönetimi gerçekten çok zorlu süreçleri içinde barındırmaktadır. Hastalığın yönetimi konservatif tedavileri, farmakolojik tedavileri, girişimsel ve cerrahi revaskülarizasyon seçeneklerini içerir. Balonlu ve/veya stentli perkütan transluminal anjiyoplasti (PTA), tek başına tıbbi tedaviye kıyasla klinik sonuçları iyileştirmiştir. Bu ilerlemelere rağmen, PAH'ın mortalitesi halen yüksek ve hastalığın prevalansı artmaya devam etmektedir. PAH popülasyonunun yaklaşık dörtte biri kladikasyo yaşar, ancak bu hastaların sadece %1 ila %3'ü kritik uzuv iskemisi (CLI) geliştirir. Ne yazık ki CLI hastalarının sonraki 1 yıl boyunca klinik takibi önemlidir çünkü bu hastaların mortalite riski, sık amputasyon veya devam eden CLI riski çok yüksektir. Bu ileri evre geliştiğinde ise semptomların iyileşmesi hastaların sadece %25'inde ortaya çıkar (8). Yakın tarihli bir çalışmada asemptomatik hastalarda %9 ve semptomatik grupta %13'lük bir kardiyovasküler mortalite için kümülatif 5 yıllık insidans sıklığı olduğu bulundu (9). Bu rakamlar PAH'lı hastalarda kardiyovasküler olayların etkisini açıkça vurgulamaktadır.

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

PAH çoğu ülkede kardiyovasküler hastalık (KVH) prevalansının büyük bir bölümünü oluşturur. Alt ekstremite PAH, koroner arter hastalığı ve inmeden sonra aterosklerotik kardiyovasküler morbiditenin üçüncü önde gelen nedenidir. Küresel tahminlerde, 2010 yılına kadar dünya çapında >200 milyon insanın PAH'dan etkilendiğini gösteriyor. Bir çalışmada 2000 yılından 2010'a kadar PAH yaygınlığında düşük ve orta gelirli ülkelerde %28,7'lik bir artışı ve yüksek gelirli ülkelerde %13,1'lik bir artış olduğu bildirildi (10). PAH yaygın ve maliyeti yüksek bir hastalıktır. Prevalansı yaşla birlikte önemli ölçüde artar ve 80 yaşından büyük erkeklerin %30'unu ve kadınların yaklaşık %40'ını etkilediği tahmin edilmektedir (11). Yaygın prevalansı ve yaşam kalitesi, morbidite ve mortalite üzerine olumsuz ilişkilerine rağmen, PAH halen yetersiz teşhis ve tedavi edilmeye devam edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan PAH taramasının yapıldığı bir çalışmada, birinci basamakta sigara içme veya diyabet öyküsü olan 50-69 yaş arası yaklaşık 7.000 hastada yeni asemptomatik PAH vakalarının sıklığı %45 olarak tanımlandı (12). Genel popülasyonda değerlendirilen bir başka çalışmada, 50-90 yaş arasındaki 5.980 kişiden %18'inde ayak bileği-brakial indeks (ABI) < 0,9 ile tanımlandığı gibi PAH vardı ve %62'si asemptomatik olarak belirlendi (13). PAH'na dolaylı olarak herhangi bir sağlık müdahalesi ile tüm hasta popülasyonuna ulaşma birçok zorluklar içermektedir. Şekil 1'de PAH'ın epidemiyolojisi gösterilmektedir.

PAH prevalansı tahminleri (ABI) ≤0.9 ile tanımlandığı gibi) çalışmalarda ki tanımlamaların farklılıklarından dolayı büyük ölçüde değişir. Bazı çalışmalar PAH tanımına ABI>1.4'ü de dahil etmekle birlikte bazı çalışmalar içermemektedir. Asemptomatik PAH bu klinik durumun en büyük oranını temsil etmektedir(14). 2020 yılında yapılan bir çalışmada 238 milyon kişinin PAH ile yaşadığı, bunlardan 64 milyonu yüksek-gelirli ülkelerde ve 172 milyon düşük- ve orta-gelirli ülkelerde yaşadığı tahmin edilmektedir (15). Amerika Birleşik Devletleri'nde ≥40 yaşından büyük 8,5 milyon yetişkinin değerlendirildiği ve asemptomatik PAH prevalansının tahmin edildiği bir çalışmada 7% civarında bir sıklığın olduğu tahmin edilmektedir (16). Asemptomatik hastalarda PAH taramasının sistematik bir incelemesinde, toplamda yüzde 17'lik (yüzde 1 ila 42) bir vaka sıklığının olduğu bildirdi (17). Yapılan bir başka çalışmada ise tipik kladikasyosu olan her hastaya karşın 2-5 kat fazla

asemptomatik PAH vakası vardır(18). PAH'lı hastalarda ölüm oranı genel popülasyona kıyasla çok daha yüksektir. Son zamanlarda yapılan farklı çalışmalar, beş yılda ölüm riskinin %13 ila %50 arasında olduğunu bildirilmiştir (19,20). 3,6 milyon kişinin PAH sıklığının ultrason ile tarandığı bir çalışmada, aterosklerozdan etkilenen iki veya daha fazla vasküler yatağı olan bireylerin oranının yaşla birlikte arttığı, bu sıklığın 40-50 yaş grubunda yılda %0,04'ten 81–90 yıl aralığında %3,6'ya yükseldiği gösterilmiştir (21). Kalp hastalığından ölüm son yirmi yılda düşerken, PAH 'da bu durum; daha yüksek aterom yükü, yetersiz tanı ve yetersiz tedavi nedeniyle ne yazık ki geçerli değildir (22).



Şekil 1: Alt ekstremite periferik arter hastalığının buzdağı epidemiyolojisinin şematik gösterimi (23)

2.2. PATOFİZYOLOJİ kayma var

Alt ekstremitelerde birden fazla arter vardır ve iskemi sonrası kollateralizasyon için önemli bir potansiyel vardır. Bu nedenle, CLI ile sonuçlanan birkaç arter bölgesini aynı anda etkileyen mekanizmaları anlamak önemlidir ve bu bakış açısı asemptomatik veya semptomatik PAD'nin CLI'ya ilerlemesini önlemeye yardımcı olan stratejiler geliştirmek için gereklidir. PAD hastalarında alt ekstremite arterlerinin patolojisi ve

plak bileşimi hakkında çok az şey bilinmektedir ve genellikle koroner ve karotis arterlerdeki ateroskleroz patolojisine benzer olduğu varsayılmaktadır (24,25). Kritik uzuv iskemisi ciddi bir PAH şeklidir ve genellikle dinlenme ağrısı, iyileşmeyen yaralar veya doku kaybı olan PAH olarak tanımlanır. Avrupa konsensüs belgesi, CLI'yı sürekli tekrarlayan iskemik istirahat ağrısı veya ülserasyonu veya ayak ve ayak parmaklarının kangreni olarak tanımlar (26). Son raporlar, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık CLI insidansının milyon kişi başına 500 ila 1000 yeni vaka arasında değiştiğini tahmin ediyor (27). Sistematik bir inceleme, CLI'lı hastalar arasında her bir mortalite ve amputasyon için 1 yıllık kümülatif insidansın ≈%20 olduğunu bildirmiştir (28).

Asemptomatik PAH'ın patofizyolojisi, yerleşik semptomatik PAH'ını taklit eder ve dolayısıyla gelişimine yol açan risk faktörlerinin de benzer olması muhtemeldir. Gerçekten de asemptomatik hastalığın, bu kronik kompleks hastalığın sürekliliğinde sadece erken bir aşama olduğu ve vakaların nispeten düşük bir oranında ilerleyebileceği ve daha sonra intermittan kladikasyo (IC) ve CLI semptomlarıyla ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Asemptomatik PAH'ındaki aterosklerotik lezyonların ilerlemesi çalışmalarda belgelenmiştir ve semptomatik PAH'na değişken oranlarda bir ilerleme göstermektedir, tahmini beş yıl içinde yılda %5 ile %21'e kadar değişen oranlarda bir ilerleme ile semptomatik hale gelmiştir (29,30). Batı ülkeleri ile Çin ve Hindistan gibi dünyanın diğer bölgeleri arasında hastalık ilerleme modellerinde önemli bölgesel farklılıklar vardır ve bu da kısmen bu alanlarda daha düşük kamu bilincine ve daha zayıf ateroskleroz risk faktörü kontrolüne atfedilebilir (31).

PAH birden fazla vasküler yatağı etkiler, ancak belirli bir vasküler yatak içinde iyi lokalize olma eğilimindedir. Alt ekstremitede olduğu gibi, aterosklerotik hastalık, hastalığın doğal öyküsü ve ilerlemesi ve ilişkili end-organ disfonksiyonu üzerinde de bir etkisi olabilecek ateroskleroz patogenezinin kalıplarını takip ediyor gibi görünmektedir. PESA çalışmasında, aterosklerotik lezyonların varlığı, dağılımı ve kapsamı, 40 ila 54 yaşları arasındaki 4184 asemptomatik katılımcıda karotis, abdominal ve iliofemoral arter ultrasonu ve kontrastsız koroner arter bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılarak değerlendirildi. İncelenenlerin yüzde 63'ünde plaklar bulundu ve en çok iliofemoral arterlerde (%44), ardından karotis arterler (%31), aort (%25) ve koroner arterlerde (%18) sıklığındaydı (32). 1423 asemptomatik bireyin

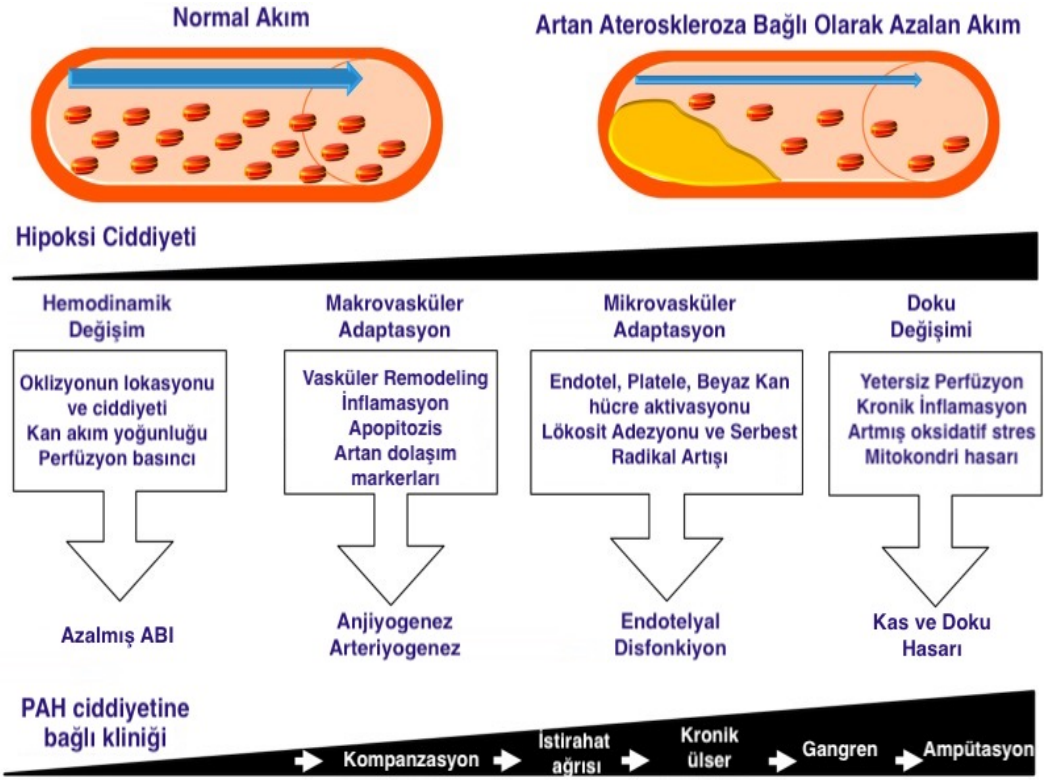
değerlendirildiği bir başka çalışmada, aterosklerotik plaklar en çok femoral arterlerde (%54), koroner arterlerde (%38) ve karotis arterlerde (%34) tutulum yaptığı belirlendi (33). AGATHA çalışmasında, bir vasküler yatakta PAD'li hastaların en az bir diğer periferik bölgede hastalık olma şansı %35'e sahipti ve %50'sinde serebrovasküler veya koroner arter hastalığı vardı (34). PAH kendi içinde değerlendirildiğinde femoropopliteal hastalık en yaygın anatomik konumdur ve retrospektif derlemelerde yaklaşık %50'de görülür. Aortoiliak hastalığı olan hastaların femoral ve tibial damarları da içeren bir hastalığa sahip olma olasılığı yüksektir. Ayrıca PAH genellikle arter segmentinin proksimal veya orta kısımlarında ortaya çıkar, ancak daha az sıklıkta hastalık daha distal olarak ortaya çıkabilir. Özellikle diyabetli hastalarda, oklüziv hastalık genellikle arter yatağının daha distal segmentlerinde ve daha yaygın lokalizedir (35,36).

PAH'da ilgili ekstremitede gelişen iskemiye bağlı olarak doku perfüzyonunu korumak için telafi edici yanıtları, ardından iskeminin ilerlemesi ile miyopati ve doku nekrozu gibi zararlı etkileri içeren arteriyel yanıt gelişir. Bacak iskemisine yanıt olarak, kollateral dallar etkilenen arter segmenti etrafında alternatif kan akışı sağlamak için genişleyebilir. Arteriyogenez olarak bilinen bu erken telafi edici mekanizma, femoral arter tıkanıklığından sonraki 1-2 hafta içinde uzuv kanındaki spontan iyileşmeyi açıklar (37,38). Büyük kollateral arterler PAH'li hastaların anjiyogramlarında yaygın olarak görülür.

Semptomatik PAH olan hastalardan alınan periferik arter örnekleri üzerinde az sayıda histolojik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan bazılarında Bu çalışmalar, şiddetli ateroskleroz olmadan belirgin tibial arter trombozunun varlığı gösterilmiştir(39). Diz üstü veya altı amputasyonu geçiren 75 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, luminal trombüslü arterlerin %49'unda histolojik ateroskleroz kanıtı olmadığını bildirdi (40). Bu bulgular, CLI gelişiminde bir mekanizma olarak tromboembolizmin önemini düşündürmektedir. Bu çalışmalarda incelenen arter segmentleri genellikle ampute bölgelerle sınırlıydı, bu da hastalar ve arter segmentleri ile ilgili bulguların PAH açısından genelleştirilebilme derecesini sınırlamaktadır. PAH patolojisini netleştirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. PAH'ında görülen aterosklerotik lezyonlar koroner arter hastalığı ile karşılaştırıldığında birçok farklı patofizyolojik özellik barındırmaktadır. Bu farklı özelliklere bakıldağında;

fibrokalsifik plaklar, kalsifiye nodüller, luminal trombüs, medial kalsifikasyonun ve küçük damar kalsifikasyonunun PAH'da daha yaygın görüldüğü bilinmektedir (41).

Periferik arter hastalığı lokalizasyonuna göre farklı patofizyolojik mekanizmalar içerebilmektedir. Yakın zamanda yapılan bir retrospektif çalışmada, CLI'lı 75 hastada 98 diz üstü ve diz altı amputasyonundan 239 arterin patolojik analizi yapıldı. Aterosklerotik lezyonlar, akut ve kronik luminal trombüs varlığının ve medial kalsifikasyonun çevresel tutulumunun kapsamını kaydedildi. Arterler istatistiksel analiz amacıyla 2 gruba ayrıldı: femoral ve popliteal arterler (FEM-POP) ve anterior tibial, posterior tibial, peroneal ve dorsalis pedis arterleri (INFRA-POP); daha küçük ve subkutan arterler de ayrı ayrı karakterize edildi. Bu çalışmadan elde edilen birkaç önemli gözlem vardı. FEM-POP arterlerinin yaklaşık üçte ikisinde anlamlı ateroskleroz mevcut olmasına rağmen, INFRA-POP arterlerinin sadece %40'ında mevcuttu. Başka bir deyişle, INFRA-POP arterlerinin %60'ında ve FEM-POP arterlerinin %30'unda ateroskleroz önemsizdi (41). Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada, amputasyon yapılan 60 hastadan 176 arter değerlendirildi ve arterlerin sadece dörtte birinde 25 ateromatöz plak bulundu. Bu çalışmada arterlerin %70'inde nonateromatöz trombotik lezyonlar vardı (42). Başka bir çalışmada, 58 amputasyondan 261 arter değerlendirildi ve lezyonların çoğunluğu aterosklerotik olmasına rağmen, lezyonların sadece %39'u lipid içeriyordu ve distal arterlerde daha az ateroskleroz vardı (43). PAH'li hastaların ve özellikle majör advers uzuv olayları (MALE) olanların alt ekstremite arterlerindeki patolojik değişikliklerin çeşitli klinik etkileri vardır. Büyük arterlerde trombotik oklüzyon, önemli ateroskleroz ve distal küçük subkütan arterlerde trombotik oklüzyon, CLI'lı hastalarda tromboembolik fenomen olasılığını göstermektedir. Belirgin aterosklerozu olmayan çoklu arterlerde tekrarlanan, katmanlı trombüslerin varlığı, tekrarlanan embolik yük kavramını destekler (44). Trombotik lezyonların gelişiminde pıhtılaşma kaskadındaki bozukluklar, enfeksiyon, hareketlilik kaybı ve damar yapısındaki bozulmalar gibi birçok faktör etki edebilmektedir.



Şekil 2: Perifer Arter Hastalığı(PAH) Patofizyojisi ve Kliniği

2.3. RİSK FAKTÖRLERİ

PAH için önlenebilir veya tedavi edilebilir risk faktörlerinin genellikle diğer klasik kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile benzer özellikleri yansıttığı düşünülmektedir. Sigara içimi, tip 2 diyabet, yüksek kan basıncı ve kolesterol seviyeleri klinik ve önleme kılavuzlarındaki ana terapötik hedeflerdir. Çalışmalarda diyabet, sigara, dislipidemi ve hipertansiyon gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin PAH gelişimindeki etkileri açık bir şekilde kanıtlanmıştır. Sedanter bir yaşam tarzı da PAH gelişimindeki riski artırmaktadır (45). Edinburg çalışması PAH riskinin fiziksel aktivite ile ters orantılı olduğunu bildirmiştir (46). Bu geleneksel risk faktörlerinden diyabet ve sigara, özellikle PAH'nın gelişimi ile diğer risk faktörlerine kıyasla daha güçlü bir şekilde ilişkilidir (47,48).

Diyabetli bireyler, diyabeti olmayan bireylere kıyasla asemptomatik veya semptomatik PAH geliştirme riski daha yüksektir, diyabeti olanlarda kladukasyo intermittan sıklığı 2 ila 3 kat daha fazla görülmektedir (49). Diyabet, PAH'li hastalarında daha distal ve daha yaygın arter tutulumu yapar, çoğunlukla infrapopliteal arterleri etkileyerek artan CLI, amputasyon ve mortalite riskini yol açarak bu

hastalardaki sonuçları kötüleştirir (50,51). Buna göre, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki travmatik olmayan alt ekstremite ampütasyonları genel popilasyonda prevalansı %12 iken diyabetli hastalarda orantısız olarak ≈%70'ini oluşturmaktadır (52,53). PAH yüksek ölüm riski ve yüksek tıbbi maliyete sahip yıkıcı bir durum oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde diyabetli hastaların ≈13'ünde PAH görüldüğü bildirilmiştir (54,55). Hemoglobin A1c'deki her %1'lik artış için PAD riskinde buna karşılık %26'lık bir artış olduğu bildirilmiştir (56). Diyabetle ilişkili ayak ülseri olan hastaların yaklaşık yarısında PAH vardır ve bu durum iyileşme oranlarının azalması, ülserasyon nüksü, majör uzuv amputasyonu ve uzun süreli sağkalım ile diyabetle ilişkili ayak ülseri olan hastalarda prognozu önemli ölçüde kötüleşmesi ile ilişkilidir (57,58).

Diyabet gibi sigara içmek de PAH riskini içmeyenlere kıyasla ikiye katlar (59,60). Artan risk içilen sigara sayısı ve tütün kullanımının başlangıç yaşı ile kümülatif olarak artar, 16 yaşından önce başlayanlar en büyük riske sahiptir (61). Sigarayı bırakmak PAH riskini azaltsada yakın tarihli bir epidemiyolojik kohort çalışması, sigarayı bırakan bireylerin PAH riskinin sigara içmeyen bireylerin riskine ulaşmasının 30 yıla kadar sürdüğünü, oysa koroner kalp hastalığı riskinin 20 yıl içinde başlangıç çizgisine döndüğünü göstermiştir (62). Cinsiyet ve PAH arasındaki ilişkiye bakıldığında kanıtlar biraz daha sınırlıdır. Asemptomatik veya semptomatik PAH prevalansı erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazladır ve insidans artan yaşla birlikte artmaktadır (63). Bir çalışmada kadınların daha ileri CLI evresi ile başvurduğu bildirilmiştir (odds oranı (OR), 1.21; %95 güven aralığı (CI): 1.21–1.23) (64). Etnik duruma bakıldığında, siyah etnik kökenin PAH riskini iki kattan fazla artırdığı bildirilmiştir (63). Ayrıca PAH'a bağlı yetersiz hizmet alan topluluklar ve majör amputasyonlar arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir (65).

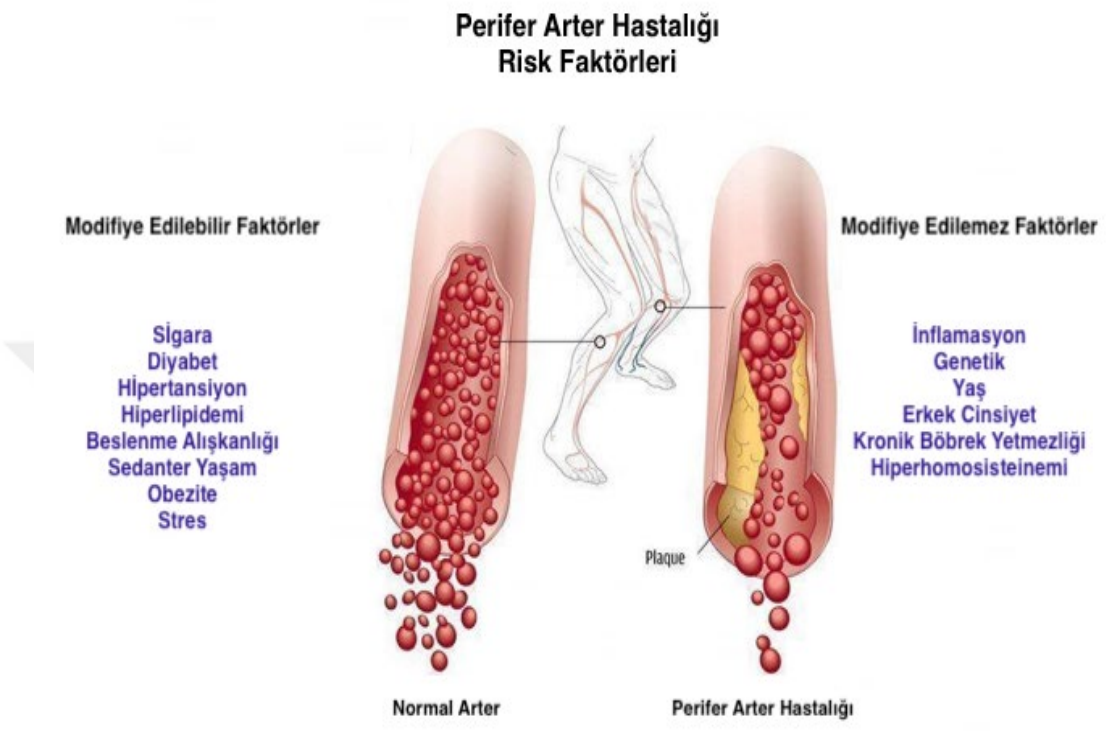
Aterosklerozun gelişim temelini oluşturan total kolesterol ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyelerinin yüksekliğinin PAH ile ilişkili olduğunu çalışmalarda gösterilmiştir (66,67). Bunların dışında apolipoprotein B ve lipoprotein(a) seviyeleride PAH gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak gösterilmiştir (68). Kadın Sağlığı Çalışması'ndan yakın tarihli bir analiz, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol yerine küçük düşük yoğunluklu lipoprotein partikülünün PAH ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (69). Bu çalışma aynı zamanda

trigliserit bakımından zengin lipoproteinlerin PAH gelişiminde özellikle önemli olabileceğini göstermiştir. Bu gözlemin klinik bir etkisi vardır, çünkü trigliserit düşürücü bir ilaç olan ikosapent etil, REDUCE-IT'de (İkosapent Etil-Müdahale ile Kardiyovasküler Olayların Azaltılması) önemli advers kardiyovasküler olayları azaltmıştır) (70). Aterosklerozun bir diğer temel risk faktörü olan yüksek kan basıncının PAH ile sağlam ilişkisi açık bir şekilde kanıtlanmıştır (66,71). Bununla birlikte sistolik kan basıncı için ilişki, diyastolik kan basıncından daha belirgindir (72). ABD'de yapılan bir çalışmada, PAH için popülasyona atfedilebilir hipertansiyon etkisinin %41 olduğu bildirilmektedir (73).

PAH, arter duvarları içinde ateroskleroza yol açan enflamatuar bir kaskadın bir parçası olarak gelişir. Edinburgh Arter Çalışmasında, semptomatik PAH'lı olan hastalarda C-reaktif protein (CRP) ve interlökin-6 (IL-6) gibi enflamatuar belirteçlerin yükseldiği bulunmuştur (74). Çalışmalar, bu enflamatuar belirteçlerin yüksek seviyelerinin en şiddetli PAH formu ile ilişkili olduğunu ve kardiyovasküler olaylar için en yüksek riske sahip olduğunu belirlemiştir. Bunların dışında fibrinojen gibi bazı hemostatik faktörler, bağımsız bir risk faktörü ve PAH gelişimi için güçlü bir belirleyici olarak ilişkilendirilmiştir (75). Bazı çalışmalar human immunodeficiency virus (HIV)'in PAH için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (76). Geleneksel risk faktörleri dışında depresyonda PAH insidansını ve ilerlemesini arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu durumun ilaç uyumsuzluğuna veya fiziksel aktivitedeki azalmaya yol açması, ayrıca sigara tüketimindeki artışa bağlı olarak etki ettiği bildirilmiştir (77). Kalp ve Ruh sağlığı çalışması, cinsiyet ve yaş için ayarlamadan sonra depresif semptomları olan hastalarda 2,09 (%95 CI, 1,09-4,00) kat daha fazla PAH gelişme riskini artırdığı göstermiştir (78). Depresyon ve PAH'lı bireyler daha kötü fonksiyonel sonuçlara, daha fazla revaskülarizasyon ihtiyacı ve daha kötü yaşam kalitesi ile ilişkilidir (79).

Kronik böbrek hastalığı (KBH), özellikle Diabetes Mellitus (DM) olan hastalarda PAH ve uzuv kaybı için güçlü bir risk faktörüdür. Etkilenen hastalar sıklıkla ağır kalsifiye arterlere ve arter hastalığının distal tutulum paternine sahiptir (80). Alkol tüketimi ile PAH arasındaki ilişki ise tutarsızdır, bu da herhangi bir kesin sonuç çıkarmayı zorlaştırır. Bununla birlikte, ağır alkol tüketimi genellikle sigara gibi PAH için diğer risk faktörleriyle ilişkili olmasından dolayı ve DM'de olduğu gibi, alkolik

nöropatinin varlığı herhangi bir perfüzyon açığı için doku kaybı riskini artırmaktadır (81). Bu faktörlerin dışında homosistein seviyelerindeki yükseklik ile PAH ilişkisi gösterilmiştir (82).



Şekil 3: Perifer arter hastalığı(PAH) risk faktörleri. (83)

2.4. FİZİKSEL BULGULAR

2.4.1. Semptomlar

Periferik arter hastalığının birçok farklı presenstasyon ile kendini gösterebilir. Bilinen en sık semptom eforla ortaya çıkan bacak ağrısı (intermittan kladukasyo) dur. Hastaların çoğunluğu ise asemptomatik olması nedeniyle yürürken rahatsızlık hissedip hissetmediklerini sormak tanı için faydalı olacaktır. Aortoiliak hastalığı olan hastalar egzersizle indüklenen kalça veya uyluk ağrısı, rahatsızlık hissi veya sadece bir güç kaybı hissi yaşayabilir. Hastalar semptomları artık yürüyemeyecek kadar şiddetli olana kadar ilerlemesi ile farkına varmaktadır, semptomlar oturduğunda genellikle eforla ağrı belirginleşir ve dinlenmeyle 15 veya 20 dakika boyunca rahatlama alamayabilirler (kaslarda laktik asit birikimi nedeniyle) ve oturmaları gerekebilir. Klodikasyo

rahatsızlığı genellikle tıkanıklık seviyesine bir seviye distalinde görülür (yani, yüzeysel femoral veya popliteal obstrüksiyon baldır klaudikasyonuna neden olur; aortoiliak hastalığı uyluk, kalça veya kalça klodikasyonuna neden olur) (84).

İntermittan kladukasyo, alt ekstremite PAH'lı hastalarda en yaygın görülen semptomdur. Bununla birlikte, hasta görüşmeleri, alt ekstremite PAH semptomlarını tanımlamak için hem duyarsız hem de zayıf tekrarlanabilir bir araç olduğu gösterilmiştir. Epidemiyolojik anketlerde, alt ekstremite PAH semptom durumunun popülasyona dayalı sınıflandırması, standartlaştırılmış anketler kullanılarak gerçekleştirilir. Hem Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hem de Avrupa'daki bu tür anketlerden elde edilen veriler, asemptomatik alt ekstremite PAH hastalarınon semptomatik alt ekstremite PAH'dan 2 ila 5 kat daha yaygın olduğunu göstermiştir (84). ABD' de yapılmış bir anket çalışmasında popülasyonun %11,7'sinde invaziv olmayan testlerde alt ekstremite büyük damarlarında PAH vardı. Bu popülasyonda aralıklı klodikasyonun yaygınlığı erkeklerde %2,2 ve kadınlarda %1,7 idi. Anormal femoral veya posterior tibial nabızlar erkeklerin %20,3"ünde ve kadınların %22,1"inde mevcuttu. Bu verilerde, intermittan kladukasyonlu bireylerin alt ekstremite PAH'nın gerçek prevalansını önemli ölçüde az sıklıkla tanısı ile ilişkili olduğu bulundu (85).

Altta yatan aterosklerotik oklüzif hastalığın varlığı ile çoğu PAH hastasının asemptomatik olduğu bilinmektedir. PAH'lı hastalarda semptomatik hastalara göre üç kat daha fazla asemptomatik hasta olduğu tahmin edilmektedir (86). Asemptomatik PAH'lı olanlar eforla bacak rahatsızlığı bildirmese de alt ekstremite fizyolojik fonksiyonu bozulabilir (87). Semptomların şiddeti, arteriyel daralmaların sayısına ve derecesine, kollateral dolaşım olup olmamasına ve ekstremite kullanımının derecesine bağlı olarak değişebilir. Hastalar genellikle dört klinik tablo ile karşımıza çıkabilmektedir. Bu tablolardan ilki yukarda da bahsedildiği üzere asemptomatik gruptur ve hastaların çoğunluğu bu şekildedir. Bunun dışında diğer tablolar atipik bacak ağrısı, tipik intermittan kladukasyo ve kritik uzuv iskemisi şeklinde sınıflandırılmaktadır. Kritik uzuv iskemisinin en sık görülen klinik belirtileri arasında istirahatte ağrı, iskemik ülserasyonlar ve kangren gelişmesi bulunur. PAH'nın kritik uzuv iskemisine ilerlediği hastalarda prognoz özellikle daha düşüktür (88).

Arteriyel stenozun anatomik bölgesi sıklıkla spesifik bacak semptomlarıyla ilişkilidir. İliak arterlerdeki tıkayıcı hastalık kalça, kalça ve uyluk ağrısının yanı sıra baldır ağrısına da neden olabilir. Femoral ve popliteal arterlerindeki tıkayıcı hastalık genellikle baldır ağrısıyla ilişkilidir. Tibial arterlerdeki tıkayıcı hastalık ise baldır ağrısına veya daha nadiren ayak ağrısı ve uyuşukluğa neden olabilir. Kladikasyonun patofizyolojisi karmaşıktır; bu sadece kan akışındaki sınırlamalara bir yanıt değildir, aynı zamanda geniş bir yelpazedeki iskelet kasında metabolik değişiklikler, nörolojik ve inflamatuar etkileri de içerir (89). Semptomların tanımlamasına bakıldığında; İntermittan kladukasyo: Bacakta ağrı, rahatsızlık hissi, ağırlık, yorgunluk, kramp veya baldır, uyluk, kalçada yanma, şeklindedir. Günden güne benzer bir yürüme seviyesi ile tekrarlanabilir ve birkaç dakika ayakta durduktan veya dinlenme sonrası kaybolur ve yürüyüş devam ettikten sonra aynı mesafede ortaya çıkar. Atipik bacak ağrısı ise; eforla olabilen ancak yürünen aynı mesafede sürekli olarak ortaya çıkmayan ve düzelmesi daha uzun bir süre gerektirebilen veya hastanın oturmasını veya vücut pozisyonunu değiştirmesini gerektirebilen alt ekstremite rahatsızlığı hissi olarak tanımlanabilir (4). Kronik uzuv iskemisi; istirahat ağrısı, gangren veya alt ekstremite ülserasyonu ile birlikte PAH varlığı ile tanımlanan klinik bir sendromdur ve >2 haftadan uzun sürer. PAH'nın son safhasını yansıtır ve genellikle arteriyel girişimin yapılması gereken bir durumdur (90). 2013 yılında, 6 çalışmayı ve 83.000'e yakın hastayı içeren bir meta-analiz, ciddi kronik uzuv iskemisinin genel prevalansının %0.74 (%95 güven aralığı [CI], 0.26 –1.46) olduğu ve farklı çalışmalar arasında belirgin heterojinetin (yaygınlık, %0.11-%1.59) olduğu gösterildi (91).

2.4.2. Fizik Muayene

Dikkatli bir şekilde yapılmış kardiyovasküler fizik muayeneden çok fazla bilgi elde edilebilir. PAH'li hastalarda, ilişkili subklavyen arter hastalığı bu hastalarda sıklıkla bulunduğundan, her koldan kan basıncı alınmalıdır. Özellikle ekstremiteler arasında 20 mm Hg'yi aşan bir kan basıncı farkı; innominate, subklavyen veya aksiller hastalığı gösterebilir. Bunun dışında, karotis ve subklavyen arterler üzerinden iyi bir oskültasyonla varsa, sistolik veya diyastolik sesler ve üfürümler dinlenmelidir (92). Abdominal aort tüm hastalarda palpe edilmeli; büyümüşse hastaya abdominal ultrasonografi yapılmalıdır. Kapsamlı bir fizik muayene, anevrizma varlığını

düşündüren genişlemiş nabızları tespit etmek amacıyla karın ve alt ekstremite arterlerinin palpasyonunu içermelidir. Abdominal aort anevrizması (AAA)'ların palpasyonu güvenlidir ve yırtılmayı hızlandırdığı bildirilmemiştir (93). Femoral, popliteal, dorsalis pedis ve posterior tibial arterler palpe edilmeli ve normal [2+], azalmış [1+] veya yok [0] olarak tanımlanmalıdır. Femoral veya popliteal arterde anevrizmaların varlığı da fizik muayenede not edilmelidir. Dorsalis pedis nabzı hastaların %12'sinde olmayabilir ve bu nedenle anormal bir bulgu olarak kabul edilmez. Ancak, posterior tibial nabzın olmaması asla normal değildir. Ülserasyonları, nasırları ve tinea enfeksiyonunu aramak için ayakların dikkatli bir şekilde muayene edilmesi gerekir. Tırnak ve ayak bakımı, enfeksiyon ve amputasyonu önlemeye yardımcı olmak için önemlidir (84). Daha önce CLI semptomları göstermiş olan kişiler, gelecekte CLI'nin tekrarlayan semptomları veya belirtilerini geliştirme riskiyle karşı karşıyadır. Bu nedenle, hastayı deri bozulması veya ülserasyonun erken belirtileri açısından değerlendirmek için, topuklar, ayak parmakları ve parmaklar arası boşluklar da dahil olmak üzere ayakların kapsamlı bir muayenesi ile sonraki fizik muayeneler sırasında düzenli gözetim yapılmalıdır.

Palpasyonların lokalizasyonu, ortamın sıcaklığına ve birkaç dakika dinlenme sonrası yapılmasına dikkat etmek gereklidir. Femoral arter, inguinal ligamentın hemen altında, iki parmak genişliği semfizis pubis'e lateral olarak palpe edilir. Popliteal arter, hastanın popliteal bölgesinde, hastanın dizi hafifçe bükülmüş ve gevşemiş olarak palpe edilir. Posterior tibial arter nabzi, medial malleolusun altında ve arkasında palpe edilebilir.1 Dorsalis pedis arterinin konumu değişken olabilir, ancak en yaygın olarak ayağın dorsumunun yarısında, sadece ilk ayak ağının ekstansör tendonunun lateralinde bulunur. Herhangi bir palpable nabız anormalliği (yokluk veya azalma) PAD şüphesi uyandırmalıdır. Ayak ödemi varlığında nabızlarının palpasyonu da özellikle zor olabilir (94).

2.4.3. Sınıflama

PAH'lı hastaların sınıflandırılması genellikle hastanın kliniğine ve fiziksel muayenede bulgularına göre yapılmaktadır. En sık kullanılan sınıflamalar Fontaine ve Rutherford sınıflamalarıdır. Bu sınıflamalar yaygın olarak araştırmalarda kullanılmasına rağmen ofis uygulamalarında kolay belirlenebilir olmaları nedeniyle

kullanılmaktadır. PAH şiddetinin ve hastanın kliniğini netleştirmesine yardımcı olmakta ve hastalığın prognozu hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır (95). PAH'ın klinik belirtilerinin sınıflandırılması, riski karakterize etmeye yardımcı olur. Fontaine, PAH'lı hastaları asemptomatikten nekroz ve gangrene kadar ilerleyen yaygın olarak kullanılan bir sınıflama ortaya çıkarmıştır. Rutherford ise asemptomatik hastaları, üç kategoride kladikasyosu olan hastaları ve istirahat ağrısından majör ve minör doku kaybına kadar üç kategoride PAH'lı hastaları sınıflamıştır (95). (Tablo 2)

Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC) II kılavuzu 2007'de yayınlandı ve PAH için orijinal TASC sınıflandırmasının aortoiliak ve femoropopliteal bölgelere odaklanan bir revizyonu yapıldı. TASC II ayrıca hastanın anatomik ve klinik durumuna göre optimal revaskülarizasyon stratejisi (endovasküler vs cerrahi) ile ilgili tedavi kararları konusunda rehberlik sağlamayı da amaçlamıştır. Genel olarak bu revizyon, daha karmaşık anatomilerin TASC sınıflandırmasının daha az şiddetli kategorilerine göre yeniden sınıflandırılmasıyla sonuçlandı Primer endovasküler revaskülarizasyon için TASC A ve B lezyonları, cerrahi revaskülarizasyon için TASC D lezyonları ve perioperatif riski uygun olan ve konduit mevcut olan hastalarda cerrahi revaskülarizasyon için TASC C lezyonları hâlâ önerilmektir. TASC I ve TASC II, revaskülarizasyon tedavisi kararlarına rehberlik etmek için öncelikle anatomik bir sınıflandırma kullanmıştır (96).

Tablo 1: Perifer Arter Hastalığı(PAH) Kliniğinde Fontane ve Rutherford Sınıflaması

Fontaine Sınıflaması		**Rutherford Sınıflaması**		
Evre	**Klinik**	**Evre**	**Kategori**	**Klinik**
I	Asemptomatik	**0**	**0**	Asemptomatik
IIA	Hafif kladikasyo, >200 m yürüyünce kladikasyo	**I**	**1**	Hafif kladikasyo
IIB	Orta-ciddi kladikasyo, <200 m yürüyünce kladikasyo	**I** **I**	**2** **3**	Orta kladikasyo Ciddi kladikasyo
III	İskemik istirahat ağrısı	**II**	**4**	İskemik istirahat ağrısı
IV	Ülser, kangren	**III** **IV**	**5** **6**	Hafif doku kaybı Ülser, kangren

Tablo 2: Trans-Atlantic Inter-Society Consensus'a (TASC) göre aortoiliyak arter tıkanıklığının sınıflaması (96).

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

2.5. TANI TESTLERİ

2.5.1. Ayak Bileği – Brakiyal Arter indeksi (ABI)

Ayak Bileği Brakiyal İndeksi, PAH tanısında değerli ve pratik bir testtir. PAH tanısında birinci sıra testtir ve kolların sistolik basıncının ayak bileklerinde ölçülen basınçla karşılaştırılarak gerçekleştirilir. PAH'lı bireyleri tanımlamak için basit, invaziv olmayan ve uygun maliyetli bir testtir ve kardiyovasküler sonuçları tahmin etmede çok yüksek bir özgüllüğe, ancak düşük duyarlılığa sahiptir (97). Dezavantajı olarak ölçüm metodolojisinin standardize edilmesi gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda yüksek ABI ve mortalite arasındaki ilişki, düşük ABI ve mortalite arasındaki ilişkiye benzer olduğu ve bu noninvaziv periferik arter hastalığı ölçüsü ile mortalite riski arasındaki U-şekilli bir ilişkinin olduğu bilinmektedir. Normal ABI'nin üst sınırının 1,40'ı geçmemesi gerektiği önerilmektedir (7). Altın standart olarak görüntüleme modalitelerine dayalı >%50 darlık ile PAH'nı tespit etmek için ABI'nin tanısal performansı, iki çalışmada sırasıyla duyarlılık ve özgüllük ile %61 ila %73 ve %83 ila %96 ile oldukça iyi oranlarda olduğu belirlenmiştir (98,99). PAH şüphesi olan hastalarda tanıyı doğrulamak için egzersiz öncesi ve sonrası ABI ölçümleri düşünülebilir. Sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında, uzun bir iyileşme süresi ile egzersiz sırasında ayak bileği basıncı daha fazla düşecektir (100).

Çeşitli çalışmalar, kadınların potansiyel olarak daha kısa boy nedeniyle erkeklerden daha düşük ABI'lere sahip olma eğiliminde olduğunu göstermiştir. Nüfus temelli bir çalışma, bu konuyu özellikle araştırdı ve demografik ve klinik faktörleri (örneğin, yaş ve boy) hesaba kattıktan sonra, sağlıklı kadınların sağlıklı erkeklerden ortalama 0.017 daha düşük bir ABI'ye sahip olduğunu buldu. (98) Bununla birlikte, bireysel tanı için klinik açıdan küçük bir fark göz önüne alındığında, büyük klinik kılavuzlar her iki cinsiyette de aynı 0.90 ABI eşiğini kullanır (84). Subklinik düzeyde bile, anormal bir ABI ile tanımlanan PAH'nın varlığı, gelecekteki kardiyovasküler olayların güvenilir bir belirtecidir. Bu nedenle, ABI ölçümü, PAH tanısı ve kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi için büyük bir klinik öneme sahiptir (101).1

2.5.2. Koşu bandı egzersiz testi

İstirahat ABI değerleri normal olduğunda PAH tanısı koymakta koşu bandı sonrası ABI ölçümü faydalıdır. Testin kolay uygulanabilir olması ve düşük maliyet ile birçok klinik sonuç vermesi nedeniyle önemli bir testtir. Eforla bacak semptomları olan hastalarda klodikasyonu psödoklodikasyondan ayırmaya yardımcı olur. Özellikle standart bir koşu bandı protokolü ile kullanıldığında klodikasyonu olan hastalarda semptom sınırlamasının büyüklüğünü objektif olarak belgelemektedir

Egzersizin güvenliğini gösterir ve resmi bir terapötik egzersiz eğitimi programı başlatılmadan önce klodikasyonu olan hastalarda egzersiz reçetelerinin bireyselleştirilmesine yönelik veriler sağlar. Klodikasyoya objektif fonksiyonel tepkiyi ölçmek için kullanışlıdır. Ayrıca terapötik müdahalelerin yanıtını değerlendirmede oldukça faydalıdır bir testtir (92,96).

2.5.3. Dupleks Ultrasonografi (DUS)

Dubleks ultrasonografi, arter obstrüksiyonunun yerini ve şiddetini belirlemek için ABI ile birlikte yaygın olarak kullanılır. Dubleks tarama, aortoiliak ve femoropopliteal sistemdeki aterosklerotik lezyonların değerlendirilmesi için doğru bir araçtır ve önemli sayıda hastada rutin girişim öncesi anjiyografinin yerini alabilir (102). Dubleks ultrasonografi operatöre bağımlıdır ve alt ekstremite arter lezyonlarını tespit etmek için iyi bir %88 (%95 GA %80 – %98) duyarlılığa ve yüksek %96 (%95 GA %89 – %99) özgüllüğe sahiptir. Diz altında, dupleks ultrasonun tanısal doğruluğu azalır (dört çalışma, duyarlılık aralığı sırasıyla %41 – 96 ve özgüllük aralığı %80 – %99). Bu nedenle, bilgisayarlı tomografik anjiyografi (BTA) ve manyetik rezonans anjiyografi (MRA)'dan biraz daha az özgüllüğe sahiptir. Testin maliyet etkin olması, kontrast madde ihtiyacının olmaması ve radyasyon içermemesi diğer önemli avantajlarıdır (103,104). Bu nedenle, dubleks ultrason vasküler ağacı anormallik açısından değerlendirmek için non-invaziv yatak başı testlerinden sonra ilk yöntem olarak kullanılabilir. Stenoz derecelendirilmesi, tepe sistolik hız oranı (PSVR) kullanılarak hedef komşu veya kontralateral daralmamış damarlar/stenozlu damarın tepe sistolik hızı ile arasındaki orana göre yapılır. MRA, BTA ve konvansiyonel anjiyografiden (KA) farklı olarak dubleks ultrason, tedavi planlamasını kolaylaştıran dolaşımın bilinen haritasının genel görünümünü hakkında bilgi sağlamaz. Bununla

birlikte, ultrason operatörü tarafından çizilen bir diyagram, özellikle anjiyoplasti adayı hastaları cerrahi rekonstrüksiyon gerektiren hastalardan ayırmada benzer bir rolü yerine getirebilir. DUS'un kullanımını sınırlayabilecek diğer bir teknik dezavantajı, bağırsak gazının ve damarların derinliğinin potansiyel müdahalesi nedeniyle aortoiliak hastalığın değerlendirilmesindeki teknik zorluktur. Bununla birlikte DUS'un faydaları, daha invazif prosedürlerle ilişkili olası komplikasyonları önlemesi, iyonlaştırıcı radyasyon içermemesi veya güçlü manyetik alanlarla ilişkili tehlikeler ve kontrendikasyonları içermemesi ve nispeten ucuz ve taşınabilir olmasıdır (105).

2.5.4. Bilgisayarlı Tomografik Anjiografi (BTA)

BT anjiyografi iyot bazlı kontrast madde kullanılarak yapılan ve X ışınlarının kullanıldığı, genellikle 16 – 128 ince dilimli çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi tarayıcısı tarafından çalıştırılarak kullanılan bir testtir. Arteriyel lezyonların belirlenmesi için genel sensitivite ve spesifiseti, referans standart test olarak DSA ile karşılaştırıldığında %90'ın oldukça üzerindedir (105). Dezavantajları ise radyasyona maruz kalma, ağır kalsifiye lezyonların iyileşmesinin yanlış yorumlanması ve özellikle kronik böbrek hastalığı olan hastalarda gelişen kontrasta bağlı akut böbrek hasarıdır. Her ne kadar BTA, arteriyel anjiyografide olabilen arteriyel ponksiyonla ilişkili potansiyel komplikasyonları önlese de, yine de iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmayı ve nispeten büyük miktarlarda kontrast madde enjeksiyonunu gerektirir. Kullanım alanlarına bakıldığında mükemmel çözünürlükte kalsifikasyonun, stentlerin, eksantrik lezyonların, by-pass greftlerinin değerlendirilmesine olanak tanır. Yapılan bir çalışmada BTA'nın %50'den fazla olan aortoiliak lezyonları saptamada sensitivite ve spesifitesi çok yüksek olduğu bildirilmiştir (106)

2.5.5. Magnetik Rezonans Anjiografi (MRA)

Aort ve periferik damar sisteminin manyetik rezonans anjiyografisi (MRA), mükemmel görüntü kalitesiyle hızlı bir şekilde gerçekleştirilebilmektedir. Vasküler çalışmaların çoğu, anjiyografik benzeri görüntüler elde eden, gadolinyumla güçlendirilmiş 3 boyutlu MRA ile gerçekleştirilir (107). Manyetik rezonans anjiyografi, konvansiyonel anjiyografiye kıyasla daha az invazif bir testtir. Hem time-of-flight (TOF) hemde phase-contrast (PC) MRA ile intravasküler kanın çevre statik

dokularla karşılaştırılma hareketi sayesinde tespit edildiği kontrastsız tekniklerdir. Kontrastlı MRA, kanda dolaşan intravenöz olarak uygulanan kontrast maddenin T1 kısalma etkisine dayanarak elde edilir (108). Periferik arter hastalığında TOF ve PC MRA kullanımıyla ilgili teknik problemler arasında hareket artefaktları, uzun çekim süreleri, düşük uzaysal çözünürlük, yüksek akış ve türbülanslı lezyonların güvenilir olmayan şekilde görüntülenmesi (yüksek dereceli darlık bölgelerinde aşırı sinyal kaybı) ve ters kan akışına sahip patent damarlarının görselleştirilmesi gibi durumlar vardır. Diğer tüm manyetik rezonans çalışmalarında, kalp pili ve diğer bazı metalik implantları olan veya şiddetli klostrofobisi olan hastalara uygulama sorunu vardır. MRA avantajlarına bakıldığında; kalitesi o kadar iyidir ki günümüzde tanısal anjiyografinin neredeyse yerini almıştır ve ne tür bir müdahalenin mümkün olduğunu belirlemek için kullanılmaktadır. MRA'nın küçük akıntılı damarları tespit etmedeki başarısı geleneksel kateter bazlı anjiyografiye eşdeğerdir veya onu geçmektedir (109). Mevcut teknoloji ile kontrastlı 3 boyutlu MRA'nın alt ekstremite arterlerinin herhangi birinde hemodinamik olarak anlamlı darlıkların saptanması için DSA ile karşılaştırıldığında duyarlılığı yaklaşık %90, özgüllüğü ise yaklaşık %97 olduğu bildirilmiştir (110).

2.5.6. Konvansiyonel Anjiyografi (KA)

Geleneksel anjiyografi, revaskülarizasyon öncesi arteriyel anatomiyi gösterme amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Ultrasonografi, CTA ve MRA ile vasküler görüntüleme, çoğu durumda hastaların ilk diyagnostik değerlendirmesinde kateter bazlı tekniklerin yerini almıştır. Ancak girişimsel müdahaledeki önemi tartışmasızdır. Bir lezyonun hemodinamik önemini belirlemek için basınç gradyanları ve intravasküler ultrasonografi ile değerlendirme işlem sırasında yapılabilir. İnvasiz işlemlerin doğasından kaynaklanan (kanama, enfeksiyon, diseksiyon, psödoanevrizma, AV fistül, hematom), ateroembolizm, kontrast alerjisi ve kontrast nefropati) riskleri taşıması ve radyasyon maruziyeti bu testin sınırlamalarıdır.

Dijital subtraction anjiyografi (DSA) tekniği sadece vasküler yatağı gösteren ve konvansiyonel anjiyografiye kıyasla perifer arter hastalarında birçok avantajı olan bir işlemdir. En büyük avantajı, damarları seçici olarak değerlendirme, basınç gradyanları gibi fizyolojik bilgileri elde etme ve kan damarı duvarının katmanlarını

intravasküler ultrasonografi ile perkütan müdahale için bir platform olarak görüntüleme yeteneği sağlar. Dijital çıkarma arteriyografisi hastalar için daha rahat olan ve artefaktları azaltan üstün kontrast çözünürlüğü nedeniyle daha düşük dozda kontrast madde gerektirir (klasik anjiyografi için %76'ya karşılık %30) (111). İyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma, iyotlu kontrast madde kullanımı, damar yolu ve kateterizasyonla ilgili riskler bu tekniğin sınırlamalarıdır (112).

Klinik muayene bulguları ön test olasılığı bağlamında kullanılmalıdır. Birçok hastalık PAH ile karışabilir. PAH tanısını muayene ile kesin olarak koymak veya dışlamak çoğunluklar yeterli değildir. Ayırıcı tanıda birçok hastalığın olabileceği düşünülerek tetkiklerin kullanılması doğru olacaktır. PAH ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer hastalıklar Tablo 3'de sunuldu.

Tablo 3: Eforla ortaya çıkan bacak ağrısının ayırıcı tanısı (113).

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

2.5.7. Perifer Arter Hastalığı İçin Potansiyel Biyobelirteçler

PAH genellikle hastanın kliniğine bağlı olarak ABI ölçümü veya radyolojik görüntüleme veya her ikisi kullanılarak teşhis edilir. Bu yaklaşımların her birinin avantajları ve dezavantajları vardır. Örneğin ABI, PAH'yi teşhis etmek için basit ve ucuz bir testtir, ancak rutin uygulamada pek sık uygulanmaz (114,115). Anjiyografi ve BT alt ekstremite arterlerinin ayrıntılı görüntülenmesini sağlar, ancak daha pahalıdır ve hastalar radyasyona maruz kalmaktadır. PAH'nı teşhis edebilen veya hasta

sonuçlarını tahmin edebilen dolaşımdaki belirteçlerin araştırılması, mevcut yaklaşımların bazı sınırlamalarının üstesinden gelmesine yardımcı olmaktadır.

Daha önce yapılan farklı çalışmalarda β-2-mikroglobulin (B2M), sistatin C, yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (hsCRP) ve glukoz seviyesinin PAH ile ilişkili olduğu gösterildi (116,117). PAH hastalarında aort nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi gibi arteriyel sertlik parametrelerinin plazma B2M seviyeleri ile körele olarak önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir (118). Bir dizi lipid ve yağla ilgili belirteçlerin seviyelerinin de PAH hastalarında ayrıştığı ve hastalıkla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (119). Bir başka çalışmada Apo-B100 içeren lipoproteinler üzerindeki oksitlenmiş fosfolipidlerin (OxPL) ve lipoprotein-a (Lp-a) olarak adlandırılan OxPL'nin PAH riski ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (120). Yine çalışmalarda asemptomatik PAH'lı hastaların, önemli ölçüde daha yüksek interlökin (IL)-6, E-selektin ve matris metalloproteinaz (MMP)-2, MMP-9 ve önemli ölçüde azalmış dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)-β1 seviyeleri ile pro-inflamatuar belirteçlerin ilişkiye sahip olduğu bildirilmiştir (121). Son zamanlarda, Rho-kinaz aktivitesi ve insan kıkırdak glikoproteini-39 (HCgp-39/YKL-40) gibi bir dizi yeni belirteç, ateroskleroz belirteçleri olarak vurgulanmıştır (122,123). Makrofaj süpürücü reseptör CD163'ün plazma seviyeleri ile tümör nekroz faktörü benzeri zayıf apoptoz indükleyicisi (TWEAK) arasındaki oranın da asemptomatik PAD deneklerinde aterotrombozun potansiyel bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir (124). Ateroskleroz yaygın bir hastalık olması nedeniyle, PAH ile ilgili spesifik belirteçleri tanımlamak zor olabilektedir. Bu nedenle, genel olarak aterosklerozda değişen belirteçlerden, PAH ile spesifik bir ilişki göstermesini beklemek gerçekten zordur. Birçok çalışma dolaşımdaki inflamasyon ve ateroskleroz belirteçlerinin klinik parametrelerle birleştirilmesinin PAH hastalarının tanısını iyileştirebileceğini göstermiştir (121,125). Ancak bu belirteçlerin PAH hastalarını spesifik olarak tanımlamada sınırlı klinik uygulamaya sahip olabilir. Çünkü bu hastalardaki temel patofizyolojik mekanizma diğer aterosklerotik kalp hastalıkları ile benzer süreçleri içinde barındırır.

2.6. TEDAVİ

PAH tedavisinde en önemli girişimlerin başında risk faktörlerinin modifikasyonu bulunmaktadır. Tütün kullanımı, küresel olarak önlenebilir hastalıklar ve ölümün en önde gelen nedenidir. Tütün kullanımı PAH'nın gelişimi ve ilerlemesi için önemli bir risk faktörüdür ve artan revaskülarizasyon ihtiyacı, artan CLI riski ve ampütasyon ile ilişkilidir (126).

Açık cerrahi ve endovasküler stratejilerin karşılaştırmalı çalışmaları sınırlı olmasından dolayı hangi tedavi opsiyonunun faydasının büyüklüğünü ve kalıcılığını kesin olarak ortaya koymak mümkün değildir. Gözlemsel çalışmalar içindeki ve arasındaki karşılaştırmalar önemli ölçüde yanlılığa eğilimlidir. Bu nedenle revaskülarizasyon yönteminin seçimi büyük ölçüde her damar merkezinin anatomik karmaşıklık konusundaki yetkinliğine ve deneyimine dayanmalı, hastanın eşlik eden hastalıkları ve genel prognozu göz önünde bulundurulmalıdır. Komplike vakalarda, açık yaklaşımın zaman içindeki dayanıklılığı endovasküler prosedüre göre daha üstün olabileceğinden, tıbbi açıdan uygun bir hastada primer cerrahi veya hibrid endovasküler ve açık stratejiler daha uygun olabilir. ABD'de 2004-2007 arası Ülke Çapında Yatan Hasta Örneği'nden elde edilen Sağlık Hizmeti Maliyeti ve Kullanımı Projesi verileri değerlendirildi, aortoiliak tıkayıcı hastalığı olan 4119 hastayı içeriyordu ve bunların 1100'ü endovasküler prosedürle tedavi edilmişti. Klinik ve ekonomik sonuçlar değerlendirildi ve endovasküler prosedürler, cerrahi tedaviye kıyasla daha düşük komplikasyon oranları, daha kısa kalış süresi ve daha düşük hastane maliyetleri ile ilişkili bulundu (127). Benzer hasta popülasyonunun sistematik bir incelemesi ve meta-analizinde, endovasküler yaklaşımla karşılaştırıldığında açık bypassın daha üstün dayanıklılığını ortaya koydu; ancak cerrahide daha uzun bir hastanede kalış süresi, komplikasyon ve mortalite riskinde artma olduğu görüldü (128).

2.6.1. Risk faktörlerinin düzenlemesi

PAH'ına bağlı olumsuz kardiyovasküler olayları azaltmak için yaşam boyu tedavi, sigara içimi, diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon gibi aterosklerotik risk faktörlerinin değiştirilmesi veya ortadan kaldırılması ve günlük egzersizin ve aterojenik olmayan bir diyetin kullanılması gibi birçok müdahaleyi içermelidir. Etkili

bir sigarayı bırakma programının ayrıntıları bu yazının kapsamı dışında olsa da, hastaya sigarayı bırakmanın genel faydaları ekstremite kaybını azaltması ve hayatta kalma için son derece önemli olduğunu iletmek önemlidir. Sigara veya herhangi bir biçimde tütün kullanımı PAH özelinde çok önemli olduğundan, her ofis ziyaretinde hastayla tartışılacak ilk konu bu olmalıdır. Yargılayıcı olmayan bir şekilde, klinisyen genel olarak kardiyovasküler sağlık ve PAH için tütün kullanımının kesilmesinin ne kadar önemli olduğunu hastaya aktarmalıdır (129).

Diğer önemli bir durum PAH olan bireylerin yaşam tarzı değişikliği ve diyet değişikliği ile obezite, yüksek kolesterol, hipertansiyon ve diyabetin sıklığının azaltılmasıdır. Bu önermeler ile kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörleri üzerinde olumlu etkiler elde edilebilir. Diyet değişiklikleri eğitim, diyet değerlendirmesi, kendi kendini izleme, motivasyon ve teşvik ile yapılabilir (130). Fazla kilolu ve obez kişilerin kilo vermesi ile vücut kitle indeksi (BMI) 18,5 – 24,9 kg/m2 olması hedeflenmelidir (131). Hem metabolik sendrom hem de diyabet, asemptomatik PAH'nin oluşumuyla yakından ilişkilidir ve diyabetik kontrolü semptomatik PAH'da aterosklerozun ilerlemesinde çok önemlidir. Diyabet ve sigara, PAH gelişimi için en güçlü ilişkili iki risk faktörüdür. Bu nedenle, tespit edilen herhangi bir diyabeti en iyi şekilde tedavi etmek hem PAH hem de kardiyovasküler (KV) risk kontrolü açısından elzemdir (132).

2.6.2. Egzersiz Terapisi

Kontrollü ve programlı olarak yapılan fiziksel egzersizin semptomatik PAH hastalarında önemli bir iyileşme sağladığı bilinmektedir Çeşitli randomize prospektif çalışmalar, denetimli egzersizin kladikasyolu hastaların tedavisinde etkili bir yöntem olduğunu göstermiştir. Denetimli bir egzersiz programının etkisinin büyüklüğü, mevcut herhangi bir farmakolojik ajanla elde edilen etkiden çok daha fazladır (133).

Yirmi bir çalışmasının değerlendirildiği bir meta-analizde, egzersiz terapisi alanlarda kladikasyosu olan hastalarda ağrısız yürüme süresinin ortalama %180, maksimum yürüme süresinin ise %120 oranında arttığını gösterdi. Ayrıca yalnızca randomize, kontrollü araştırmaları içeren bir meta-analizde, egzersizin maksimum yürüme yeteneğini ortalama %150 (%74- %230 aralığı) oranında iyileştirdiğini gösterildi (133–135). PAH güncel kılavuzları, kladikasyosu olan hastalar için tedavi

yöntemi olarak denetimli egzersiz eğitimi programını en az 30 ila 45 dakika, en az 12 hafta boyunca haftada en az 3 kez yapılan seanslarda yapılması gerektiğini belirtmektedir (84). PAH hastaları için kişiye uygun yapılandırılmış ev egzersiz programları yürüme mesafesini iyileştirdiği randomize kontrollü çalışmaların meta-analizlerinde bildirilmiştir (136).

2.6.3. Farmakoterapi

PAH olan hastalar için en uygun farmakoterapi, kapsamlı tıbbi tedavinin önemli bir ayağıdır. Bu hedef popülasyondaki farmakoterapinin birincil amaçları şunlardır: sistemik aterosklerozun ilerlemesini yavaşlatmak veya durdurmak; majör iskemik kardiyovasküler, serebrovasküler ve uzuv olaylarının insidansını azaltmak; diyabet, kronik böbrek hastalığı, kronik obstrüktif hava yolu hastalığı, atriyal fibrilasyon veya kalp yetmezliği gibi yaygın eşlik eden hastalıkları tedavi etmek; ve yürüme ağrısını azaltarak ve fonksiyonel durumu iyileştirerek yaşam kalitesini iyileştirmektir.

2.6.3.1. Antitrombositer ve Antikoagülan tedavi

Antitrombotik tedavi, semptomatik alt ekstremite PAH'lı olan tüm hastalar için endikedir. Antitrombotik tedavinin temel dengesi, kardiyovasküler ve ekstremite olaylarını önleyerek fayda sağlarken, esas olarak majör kanama olayları yoluyla zarara neden olmasını engellemeye dayanır. Antitrombotik tedavinin önerildiği her endikasyonda, potansiyel majör kanamanın yol açacağı zarar dikkate alınmalıdır. Bu kanama riski her hasta için farklı olacaktır ve antitrombotik tedavi düşünülürken ortak karar alma sürecinin bir parçası olarak tartışılmalıdır. Risk dengesinin tanımlanmasındaki en büyük sorun, özellikle majör kanama olmak üzere, randomize kontrollü çalışmalarda (RKÇ) standartlaştırılmış tanımların bulunmamasıdır.

Trombositler; tromboz, hemostaz ve yara iyileşmesinde önemli rol oynarlar. Normal koşullar altında trombositler inaktif bir durumda dolaşırlar. PAH veya venöz trombozu olan hastalarda trombosit aktivitesinde artışla olur ve Majör Olumsuz Kardiyovasküler Olaylara (MACE) ve Major Advers Ekstremite Olaylarına (MALE) yol açan trombotik olay riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (137,138). Asemptomatik ateroskleroz çalışmasında ABI<0.95 olan ve bilinen kardiyovasküler hastalığı

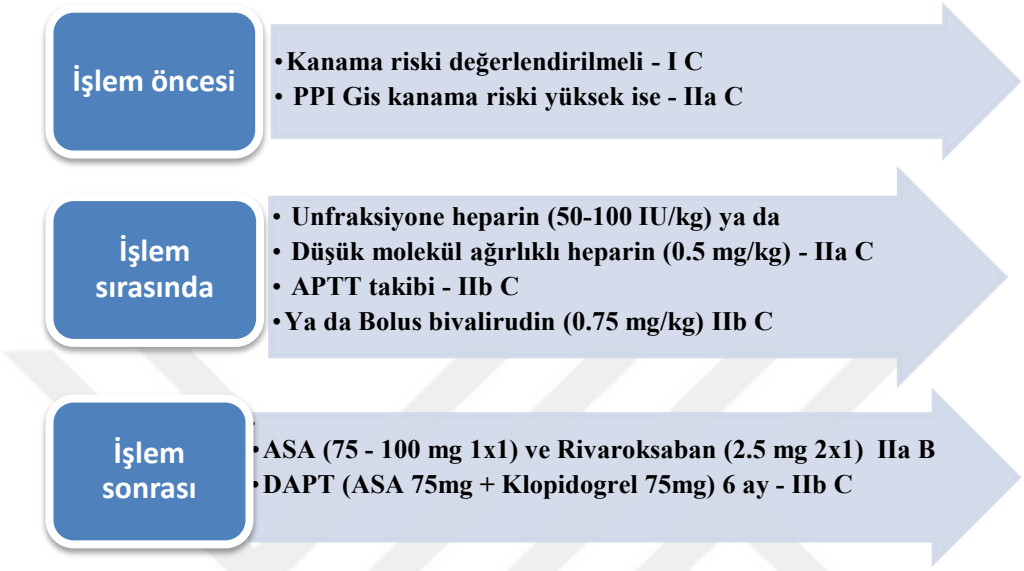
olmayan bireylerde aspirin 100 mg plasebo ile karşılaştırıldı ve sonuçta primer ve sekonder sonlanım noktalarında bir fark bulunmadı (139). Semptomatik PAH'ı olan hastaların incelendiği bir meta analizinde antiplatelet monoterapi ile vasküler ölüm, miyokard enfarktüsü ve felçte %23'lük bir azalma sağlandığı gösterilmiştir (140). Klopidogrelin asetilsalisilik asit ile karşılaştırıldığı ve 19.185 hastayı içeren CAPRIE çalışmasında; aterosklerotik vasküler hastalığı olan hastalara uzun süreli klopidogrel uygulaması, iskemik inme, miyokard enfarktüsü veya vasküler ölüm riskini azaltmada aspirinden daha etkili olduğu ve klopidogrelin genel güvenlik profili en az orta doz aspirin kadar iyi olduğu gösterildi (141). 2017 yılında semptomatik PAH'lı 13.885 hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada tikagrelor ve klopidogrel karşılaştırıldı. Bu çalışmada birincil etkililik son noktası, tikagrelor alan %10,8 ve klopidogrel alan %10,6 hastada meydana geldi (HR 1,02, %95 GA 0,92-1,13). İki grupta majör kanama %1,6 oranında meydana geldi ve sonuç olarak iki ilacın benzer sonuçları olduğu görüldü (142). İkili antiplatelet tedavinin (DAPT), yapılan çalışmalarda KAH, serebrovasküler hastalık (SVH) veya PAH olan hastalarda minör kanamalarda artış pahasına, MI oranı ve iskemik olaylar, hastaneye yatışta PAH hastalarında tek başına aspirine göre bir miktar fayda sağladığı gösterildi (143). PAH hastalarında DAPT'ın en yaygın kullanıldığı durum, endovasküler girişimden sonraki erken dönemdir. Özellikle balon anjipolasti ve stent implantasyonu sonrası ilk 1 yıl kullanılması önerilmektedir.

Doğrudan faktörlü bir Xa inhibitörü olan Rivaroxaban, semptomatik PAH'lı ve klinik olarak koroner veya serebrovasküler hastalığı olan 7470 hasta da dahil olmak üzere stabil koroner arter hastalığı olan 27.395 hastanın COMPASS çalışmasında test edildi. Katılımcılar düşük doz rivaroksaban (günde iki kez 2.5 mg) artı aspirin, rivaroksaban (günde iki kez 5 mg) veya tek başına aspirin alacak şekilde randomize edildi. Genel olarak, rivaroksaban 2.5 mg artı aspirin, ancak tek başına rivaroksaban 5.0 mg değil, tek başına aspirin ile karşılaştırıldığında MACE'yi önledi. PAH'lı katılımcılar arasında, tek başına aspirin ile karşılaştırıldığında günde iki kez rivaroksaban 2.5 mg artı aspirin, MACE (%5,1'e karşı %6; P=.005), erkeklerde (%0,9'a karşı %2,4; P=.004), akut uzuv iskemisini erkeklerde (%0,8'e karşı %1,4; P=.04) ve majör amputasyonu (%0,2'ye karşı %0,7; P=.01) azaltmıştır. Ancak rivaroksaban artı aspirin kombinasyonu, tek başına aspirine kıyasla artan kanama sıklığı ile sonuçlandı.

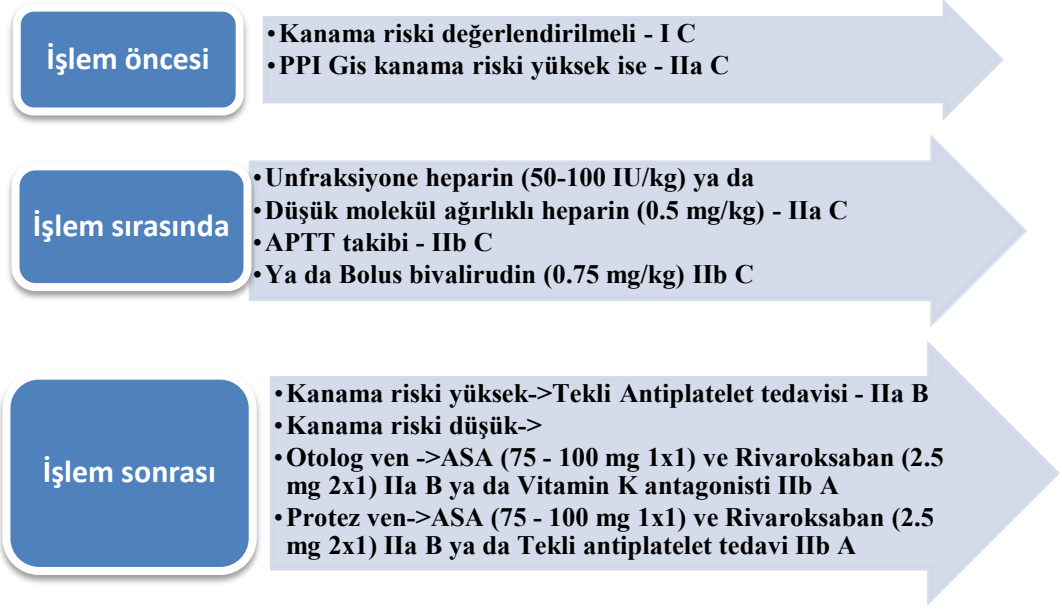
Kanamanın çoğunluğunu esas olarak gastrointestinal (%1,6'ya karşı %0,7; P=.03) kanamalar oluşturmakta idi (144). VOYAGER PAH çalışmasında alt ekstremite revaskülarizasyonu uygulanan semptomatik PAH hastalarında 100 mg aspirine ek olarak düşük doz rivaroksaban (günde iki kez 2,5 mg), tek başına aspirin ile karşılaştırıldı. Kombine tedavi majör olumsuz ekstremite ve kardiyovasküler olayların (akut ekstremite iskemisi, iskemiye bağlı majör amputasyon, miyokard enfarktüsü, iskemik inme veya kardiyovasküler ölüm; HR 0.85, %95 CI 0.76-0.96) birleşimi riskini azalttığı görüldü. COMPASS ve VOYAGER PAD çalışmalarının bulguları, PAH hastalarında, hastanın kanama riski ve tedaviye ulaşılabilirlik dikkate alındıktan sonra, düşük doz rivaroksaban artı aspirin ile ikili tedavinin kullanılmasına güçlü kanıt sağlamaktadır (145).

İskemik uzuv semptomları olmayan veya klinik olarak koroner veya serebrovasküler hastalığı olmayan PAH'li hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri tedavi edilmelidir, ancak mevcut kanıtlar antitrombotik tedaviyi desteklememektedir. Son olarak, PAH'li hastalarda ikili antiplatelet tedavi veya tekli antiplatelet tedavisi olarak tikagrelor, tiklopidin, aspirin, silostazol, picotamide, vorapaxar ve klopidogrel kullanımını gözden geçiren bir meta-analiz, klopidogrel monoterapisinin en iyi genel güvenlik ve etkinlikle sonuçlarının olduğunu belirledi (146).

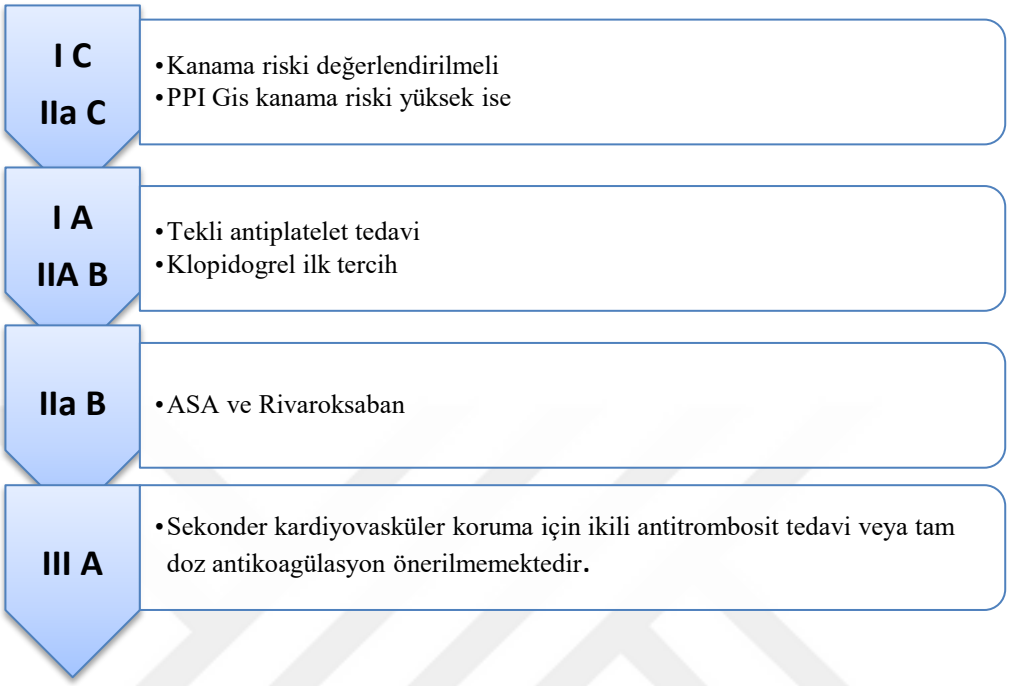
Tablo 4: 2023 Avrupa Vasküler Cerrahi Derneği (ESVS) Vasküler Hastalıklar için Antitrombotik Tedavi Klinik Uygulama Kılavuzuna Göre Alt Ekstremite Arter Hastalığı Nedeniyle Endovasküler Girişim Uygulanan Hastada Antitrombotik Tedavi Önerileri



Tablo 5: 2023 Avrupa Vasküler Cerrahi Derneği (ESVS) Vasküler Hastalıklar için Antitrombotik Tedavi Klinik Uygulama Kılavuzu ile Alt Ekstremite Arter Hastalığı Nedeniyle Cerrahi Girişim Uygulanan Hastada Antitrombotik Tedavi Önerileri



Tablo 6: 2023 Avrupa Vasküler Cerrahi Derneği (ESVS) Vasküler Hastalıklar için Antitrombotik Tedavi Klinik Uygulama Kılavuzuna Göre Semptomatik PAH'da Uzun Dönem Antitrombosit Tedavi Önerileri



2.6.3.2. Silostazol

Bacakta PAH semptomları (özellikle intermittan kladukasyo) olan hastalar için şu anda klinik olarak kullanımda olan tedavi seçeneklerine bakıldığında: fosfodiesteraz tip 3 (PDE3) inhibitörü silostazol, pentoksifili, çeşitli egzersiz terapisi biçimleri ve revaskülarizasyon olduğu görülmektedir.

Silostazol, aralıklı klodikasyonlu hastalarda yürüme mesafelerini iyileştirmek için 2002 yılında Avrupa'da onaylanmış bir trombosit agregasyon inhibitörüdür. Silostazolün cAMP seviyelerini arttırdığı ve NO üretimini arttırdığı ve anjiyogenezi ve arteriogenezi uyaran çeşitli büyüme faktörleri ve kemokinlerin ekspresyonunu değiştirerek etki gösteridiği bildirilmiştir (147). Sekiz plasebo kontrollü randomize çalışmanın bir meta-analizinde, günde iki kez alınan 100 mg silostazolün hastalarda koşu bandındaki maksimum yürüme mesafesini ortalama 42 m (%95 GA 18-66 m) kadar anlamlı düzeyde arttırdığını bildirmiştir (148). Revaskülarizasyon yapılan PAH hastalarında yapılan bir başka meta-analizde, silostazolün majör amputasyon riskini (HR 0,42, %95 CI 0,27-0,66) ve tekrar revaskülarizasyon riskini (göreceli risk (RR) 0,44, %95 CI 0,37–0.52) azalttığı gösterilmiştir (149). Bu faydalarının yanı sıra

silaztazol ile ilgili ciddi endişeler mevcuttur. Silostazol kalp yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir, çünkü PDE3 inhibitörleri volüm retansiyonuna yol açar ve bu durumdaki hastalarda sağkalımın azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Silostazolün bildirilen en sık yan etkileri ise çarpıntı, baş dönmesi, baş ağrısı, ishal ve kanamayı içermektedir. Silostazol ile ilgili vaka raporları sonrası kardiyovasküler yan etkiler (kalp krizi, anjina ve aritmi) ve ciddi kanama ile ilgili ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Avrupa İlaç Ajansı (EMA) raporunda silostazolün yararlarını ve risklerini değerlendirdi ve kararsız anjina pektoris, yeni miyokard enfarktüsü veya yeni koroner müdahalesi olan hastalara kontrendikasyonları içerecek şekilde değişikliklerin yapılması önerildi (150).

2.6.3.3. Pentoksifilin

Aralıklı topallama tedavisi için FDA tarafından iki ilaç onaylanmıştır. Bunlar pentoksifilin ve silostazoldur. Egzersiz tedavisinin farmakoterapi ile kombinasyonunu veya tek başına ve ikisi ile karşılaştırmalı randomize bir çalışma yoktur. Bununla birlikte, genel yaklaşım infrainguinal hastalığı ve klodikasyosu olan hastalar için başlangıçta egzersiz ve silostazol tedavisi genellikle önerilmektedir (112). Pentoksifilin hemoreolojik özelliklere sahip bir metilksantin türevidir. Kırmızı kan hücresi ve lökosit esnekliğini iyileştirerek, nötrofil yapışmasını ve aktivasyonunu inhibe ederek, fibrinojen konsantrasyonunu azaltarak ve kan viskozitesini azaltarak etki gösterdiği düşünülmektedir (151,152). Çoğu hastada pentoksifilinin faydalı yanıtı azdır ve genel veriler, klodikasyonlu hastalarda yaygın kullanımını desteklemek için yetersizdir. Pentoksifilin, silostazol alamayan, bir egzersiz programına yeterince yanıt vermeyen ve/veya revaskülarizasyon prosedürlerine veya klinik çalışmalara aday olmayan hastalar için saklanmalıdır (153,154)

2.6.4. Anti Hiperlipidemik Tedavi

PAH, aterosklerozun yaygın bir belirtisidir ve bu hastalar yüksek koroner olay riski altındadır. PAH'lı hastalar çok yüksek risk altındadır ve tedavi hedefleri daha agresif olmalıdır (155). Ancak yüksek KV morbidite ve mortalite riskine rağmen, PAH hastaları koroner arter hastalarına (KAH) kıyasla genellikle yetersiz şekilde yönetilmektedir. Kolestrol düzeyleri normal ile yüksek arasında değişen 10.000 hastayı

kapsayan 18 çalışmanın sistematik incelemesinde, alt ekstremite aterosklerozundan etkilenen kişilerde lipit düşürücü tedavinin toplam KV'de %20'lik bir azalma ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde %14'lük bir azalmayla ile ilişkili olduğu bildirildi (156). Hidroksimetil glutaril (HMG) koenzim-A redüktaz inhibitörü (statinler) aterosklerotik tüm kardiyovasküler hastalıkta olduğu gibi PAH tedavinde de endikedir. İskemik olay riski çok yüksek olan alt ekstremite PAH'si olan hastalar için güncel öneriler 55 mg/dl altındaki hedef LDL kolesterol düzeyine ulaşmak için statinler kullanılmadır. Statinlere ek olarak Proprotein konvertaz subtilin/kexin tip 9 (PCSK9) inhibitörlerinin PAH hastalarında KV olayları azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (157). Son avrupa kardiyoloji derneği (ESC) klavuzunda birincil veya ikincil korunmada çok yüksek risk grubunda değerlendirilen PAH hastalarında başlangıçtan düşük yoğunluklu lipoprotein kolestrol (LDL-C) seviyesinden >%50 fazla bir azalma ve <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) altında LDL-C hedefine ulaşan terapötik bir rejim önerilmekte. Hasta statin kullanmıyorsa eklenmeli ve genellikle yüksek yoğunluklu LDL düşürücü tedavi gerektirmesi muhtemeldir. LDL düşürücü tedavi alanlarda ise daha yüksek bir tedavi yoğunluğu gereklidir. Bu tedavilere ezetimib, PCSK-9 inhibitörü gibi ajanların eklenerek hedefe ulaşılması önerilmektedir (158,159).

2.6.5. Revaskülarizasyon Tedavisi

2.6.5.1. Endovasküler revaskülarizasyon

PAH'li hastalarda revaskülarizasyon için endikasyonlara baktığımızda; iskemik istirahat ağrısı, iskemik ülserler veya kangren ve hastanın yaşam tarzını engelleyen klodikasyolar sayılabilir. Endovasküler (anjiyoplasti, stent, aterektomi) veya cerrahi tedavi kladikasyonlu hastalarda iki temel yöntem olup aynı seansta iki yöntemde (hibrid yaklaşım) beraber uygulanabilir. İntermittant klodikasyosu olan bir hastaya ister endovasküler ister cerrahi olsun, herhangi bir invaziv revaskülarizasyon tedavisi seçeneği sunulmadan önce, bazı önemli hususlar dikkatlice değerlendirilmelidir. Hastanın egzersiz terapisine ve klodikasyon farmakoterapilerine yeterli yanıtın verip vermediği, Hastanın normal işini yapamaması ya da hasta için önemli olan diğer faaliyetlerde çok ciddi bir kısıtlama yaşaması, kladikasyo düzelse bile egzersizi kısıtlayacak başka bir hastalığın bulunmaması, hastanın beklenen doğal

yaşam beklentisi, lezyonun morfolojisi ile uygun müdahalenin düşük risk ve uzun başarı olasılığına sahip olmasını sağlayacak şekilde olmalıdır.

Revaskülarizasyon şekline karar verilirken tıkanıklığın anatomik bölgesine, hastalığın şiddetine, hastanın komorbid durumuna ve yapılacak merkezin tecrübesine göre karar verilmelidir. Endovasküler revaskülarizasyon tedavisinde balon anjioplasti, stent implantasyonu, ilaç kaplı balon ve stentler, aterektomi seçenekleri bulunmaktadır. Balon anjiyoplasti, alt ekstremitelerdeki çoğu müdahale için standart revaskülarizasyon tekniği olarak kullanılmaktadır ancak genellikle uzun lezyonlarda stent implantasyonuyla beraber kullanılır. Lezyonun bulunduğu bölgenin çapına göre balon seçilip ona göre gerçekleştirilir. Balon anjiyoplasti, arteriyel lümeni genişletmesi yoluyla açıklık sağlar ve işlem sırasında diseksiyon gelişebilir. Akımı sınırlayan veya lümen çapının %50'sinden fazlasını kaplayan diseksiyonlar, takip eden 24 ila 48 saat içinde tekrar tıkanma riski taşır. Bununla birlikte, stentleme için genel olarak kabul edilen endikasyonlar, perkütan translüminal anjiyoplasti (PTA)'dan sonra (uzun vadeli enflasyon) akış sınırlayıcı bir diseksiyon, akış sınırlamasına yol açan rezidüel bir stenoz <%50, akış sınırlamasına yol açan akut veya subakut recoil >%50 ve PTA'dan sonra akut veya subakut reoklüzyon gibi iskemik alanın beslenmesinin bozulduğu durumlardır (160).

Müdahale için uygun endikasyonları olanlar arasında, perkütan veya cerrahi revaskülarizasyonun hangisinin daha uygun tedavi olup olmadığını belirlemek, hastanın semptomatoloji, hastalığın yaygınlığı, hasta riski, mevcut anatomik konum ve hastalığın kapsamı, hastanın komorbiditeleri (kırılganlık dahil) ve fonksiyonel durumu, müdahale riski ve hasta tercihi dahil olmak üzere sayısız faktöre bağlıdır. Çoğu fokal lezyon için, perkütan prosedürlerin yaygın mevcudiyeti göz önüne alındığında, ilk tedavi seçeneği olarak perkütan revaskülarizasyon çoğu kılavuz tarafından desteklenmektedir. Cerrahi ise genellikle, hastanın cerrahi için kabul edilebilir bir riski olması koşuluyla, perkütan bir yaklaşımın kalıcı bir klinik başarı sağlama olasılığının düşük olduğu arteriyel anatomisi olanlar için düşünülmelidir (161).

Endovasküler müdahaleler daha düşük periprosedural riske sahiptir, ancak dayanıklılık cerrahi revaskülarizasyonla karşılaştırılabilir olmamıştır. CLI'de perkütan müdahalenin etkisi, aktif araştırmaların odak noktasıdır. Büyük bir gözlemsel

çalışmada, cerrahi tedaviye kıyasla perkütan girişim, benzer majör amputasyon oranlarına (%6.5'ye karşı %5.7, P=0.75) rağmen, hastane içi mortalite (%2.34'e karşı %2.73 P<0,001), kalış süresinin azalması (8.7 gün, 10 gün, P<0.001) ve daha düşük hastaneye yatış maliyeti (31 679'a karşı 32 $ 485, P<0.001) ile ilişkiliydi (162). Ayrıca, perkütan bacak revaskülarizasyonundaki artış, Amerika Birleşik Devletleri'nde bacak amputasyonundaki düşüşle yakından ilişkilidir (162). Birçok gözlemsel çalışma, perkütan girişimin azalan amputasyon oranlarında ve mortalitede perkütan müdahalenin faydasını önermiş olsa da perkütan müdahaleyi tıbbi veya cerrahi tedavi ile karşılaştırmalı çalışma oldukça kısıtlıdır. Çalışmalarda aortailiak arter endovasküler müdahalenin uzun vadeli sonuçları daha az morbidite ile açık cerrahi revaskülarizasyon sonrası sonuçlara benzer olduğu bildirilmektedir. Sonuç olarak, çoğu kılavuz karmaşık ve uzun lezyonlar da dahil olmak üzere iliak arter obstrüksiyonları olan hemen hemen tüm hastalar için ilk tercih tedavisi olarak endovasküler tedaviyi önermektedir (163). Femoropopliteal segment, endovasküler tedaviden sonra restenoz ve reoklüzyon açısından en zorlu alan olmaya devam etmektedir. PTA'dan sonra restenoz oranları 1 yılda %40 ile %60 arasında değişmektedir, yüzeysel femoral arter (SFA) hastalığı olup lezyon uzunluğu <10 cm olanlarda PTA sonrası 1 yılda %70'e varan başarısızlık oranları bildirilmiştir (164). Femoropliteal segmentteki balon ekspendible endovasküler stentler ile, düz balon anjiyoplastiden sonra erken elastik geri tepme, rezidüel stenoz ve akış sınırlayıcı diseksiyon sorunlarını çözdü, ancak 5 randomize, kontrollü çalışma, düz balon anjiyoplasti ile karşılaştırıldığında paslanmaz çelik stentlemenin SFA stentlemenin yararlı bir etkisini gösteremedi. Kendi kendine genişleyen nitinol stentleri, uzun segment tıkanıklıklarında femoropopliteal segmentte daha iyi dayanıklılık sunmaktadır (165–167). Diz altı arterleri için is endovasküler tedavi genellikle CLI olan hastalar için uygulanmaktadır. Uzun balonlar ve uzun şişirme sürelerine sahip geleneksel balon anjiyoplasti, 200 mm'ye kadar uzunluklarda mevcut olan modern, düşük profilli, uzun segmentli anjiyoplasti balonların kullanımıyla sıklıkla şaşırtıcı derecede iyi anında sonuçlar verir. Bu uzun balonlarla restenoz oranı, 6 ayda %60 ile %80 arasında değişmesine rağmen, bacak kurtarma oranları denemesinde (BASIL) ve kohort çalışmalarına göre %90 düzeyinde ve son derece yüksek olarak kabul edilmektedir. Diz altında çıplak metal stent (BMS) ile stentleme, hem kendi kendini

genişleyen nitinol stentler hem de modern balon ekspendible ürünler ile, restenoz oranlarını iyileştirmediği gösterilmiştir (168).

Ayrıca, bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunda, perkütan ve cerrahi müdahaleye karşı hasta seçimini etkileyebilecek anatomik faktörleri net olarak belirlenemedi. Vasküler Cerrahi Derneği, revaskülarizasyon sonuçlarının daha objektif bir şekilde karşılaştırılmasına izin vermek için 2 uzuv evreleme sınıflandırma şeması geliştirmiştir. Yara, İskemi ve Ayak Enfeksiyonu (WIfI) evrelemesi ve Küresel Anatomik Evreleme Sistemi (GLASS), CLI ile heterojen popülasyonlarda çeşitli tedavi biçimleri için sonuçların daha anlamlı analizine izin vermeyi amaçlayan 2 sınıflandırma sistemidir ve ileriye dönük büyük karşılaştırmalı çalışmalarda mümkün olduğunca kullanılması planlanmıştır (161).

PAH'da perkütan müdahale kullanımının artmasıyla daha sonra gözlenen restenoz sürekli bir engel oluşturmaktadır. Hastaların giderek artan bir kısmı, daha önce başarısız bir perkütan girişim için alt ekstreme bypass oerasyonu geçiriyor ve bu ikincil revaskülarizasyon prosedürleri daha düşük 1 yıllık olay sonuçları ile ilişkilendirilmiştir (169). Son jenerasyonda geliştirilen ilaç salgılayan stent veya ilaç kaplı balonlarla ilgili çok sayıda randomize çalışma, femoral-popliteal segmentte restenoz oranlarını azaltmak için umut verici sonuçlar göstermektedir (170,171). Mevcut terapötik seçenekler arasında, paklitaksel salgılayan veya paklitaksel kaplı cihazlar sürekli olarak önemli ölçüde daha yüksek bir birincil açıklık oranı, daha iyi hedef lezyon revaskülarizasyon oranı ve maliyet etkinliği göstermektedir (172). Bununla birlikte, bu cihazların sürekli kullanımı, riskleri ve faydaları dikkatlice dengeleyerek bireyselleştirilmelidir.

2.6.5.2. Cerrahi revaskülarizasyon

Alt ekstremite revaskülarizasyonunda açık cerrahi çoğunlukla CLI durumunu gidermek için uygulanır. Alt ekstremite revaskülarizasyonu Amerika Birleşik Devletleri'nde giderek artmasına rağmen, açık cerrahi oranı stabil kalmakta veya azalmaktadır (173). Bununla birlikte, PAH'nin tedavisi için açık cerrahinin endovasküler müdahalelere karşı etkinliği hakkında hala önemli bir tartışma devam etmekte. Bugüne kadar konuyla ilgili tek randomize kontrollü çalışma olan BASIL çalışmasında (Bacak Şiddetli İskemisinde Bypass ve Anjiyoplasti), bypass ile

anjiyoplastinin benzer sonuçları olduğu görüldü. Bununla birlikte, 2 yıldan fazla hayatta kalan hastalar arasında açık cerrahi ile ilişkili önemli bir genel sağkalım yararı ve amputasyonsuz sağkalım için bir faydaya yönelik bir eğilim olduğu bildirildi (174). Bu çalışma sonuçlandığından beri endovasküler teknolojide büyük ilerlemeler olmuştur ve perkütan girişimlerin daha yüksek maliyetlerle daha iyi uzun vadeli sonuçlarla ilişkili olduğu bildirildi (175). Bu sonuçların dışında perkütan bir girişim için olumsuz anatomi sergileyen lezyonlarda ise cerrahi tedavi tercih edilmelidir. Genellikle daha yaygın hastalık gösterimi ve tipik olarak daha şiddetli geçen bu özellikler; uzun segment darlığı, multifokal darlık, eksantrik ve kireçlenmiş darlık, uzun segment oklüzyonları olarak sayılabilir.

Sonuç olarak, PAH için endovasküler ve açık cerrahi revaskülarizasyonunun karşılaştırmalı etkinliği konusunda halen netlik yoktur. En uygun tedavi seçeneği operasyon riskinin düşük ve sağlanacak faydanın en fazla olacağı, hasta risk faktörlerine ek olarak klinik ve anatomik faktörlerin tamamının değerlendirilmesi ile karar verilmesi gereklidir. PAH'nın yönetiminde sigarayı bırakma, denetimli egzersiz, Akdeniz diyeti ve kilo kaybı gibi yaşam tarzı modifikasyonunun yanı sıra özellikle yüksek riskli hastalar için farmakolojik ve girişimsel müdahaleler de dahil olmak üzere farmakolojik olmayan stratejileri kapsar. Antitrombotik tedavi (yani düşük doz rivaroksaban artı aspirin), lipid düşürücü tedavi (statinler, proprotein konventaz subtilisin/kekexin tip 9 inhibitörleri) ve glukoz düşürücü tedavi (yani, sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörleri ve glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri) dahil olmak üzere yeni tedaviler için kardiyovasküler ve ekstremite ile ilgili sonuçların iyileştirilmesine yönelik faydalar gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu tedavilerin PAH'da benimsenmesi pratikte yetersiz kalmaktadır. PAH hastalarının kapsamlı tıbbi ve tıbbi olmayan yönetimi, hasta sonuçlarını iyileştirmek, semptomları azaltmak ve MACE ve MALE riskini azaltmak için çok önemlidir. Hastanın genel risk profili ve tercihi göz önüne alındığında kişiselleştirilmiş bir yaklaşım, PAH'nın tıbbi yönetimini optimize etmek için gereklidir (176).

Tablo 7: 2017 ESC PAH kılavuzuna göre, Aorto-iliyak lezyonlara yaklaşım (177).

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

3. MATERYAL VE METOD

2015 ile 2023 yılları arasında kliniğimize PAH semptom ve bulguları ile başvuran (Rutherford sınıf I-VI) ve periferik anjiyografi yapılan ve aortoiliyak arter oklüzyonu saptanan 389 hasta geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışma için 12/09/2023 tarihinde etik kurul onayı alınmıştır (Onay no: 2023/13/715). Hastaların başvurusundaki demografik özellikleri, laboratuvar değerleri, tomografi ve ekokardiyografi, periferik anjiyografi bulguları, lezyonun özellikleri ve uygulanan tedaviler kaydedildi.

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

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

Hastaların demografik verileri, laboratuar bulguları ve anjiyografik verileri hastane kayıt sistemi (Fonet), ile elde edildi. Hastalar daha sonra dosya taraması ve anjiyografik kayıtlı görüntülerine ulaşılarak değerlendirilen tüm veriler elde edildi. Hastalardan antekübital ven yolu ile laboratuvar analizi yapmak üzere venöz kan örnekleri alındı. Bir otoanalizörde tam kan sayımı, kan şekeri, kan üre azotu, kreatinin ve lipid seviyeleri ölçüldü. Başvuruda eozinofil ve monosit sayımına ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.1. İSTATİSTİK

Çalışma verileri ilk olarak Excel dosyasına kayıt edildi. Veriler Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı (SPSS) versiyon 24 kullanılarak Kolmogorov-Smirnov testi ve diğer analizler ile normal dağılıp dağılmadığı belirlendikten sonra tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Normal dağılan sürekli değişkenler ortalama± standart sapma ve normal dağılmayan sürekli değişkenler ise median ve çeyrekler arası değer olarak sunuldu. Kategorik değişkenler yüzde veya sayı olarak ifade edildi.

PAH olan hastalar Tromboze darlığı olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı. İki grup arasındaki sayısal değerler normal dağılım gösterip göstermemesine göre Student t-testi veya Mann Whitney U test kullanılarak, kategorik değişkenler ise $\chi 2$ veya Fischer exact testi kullanılarak karşılaştırıldı. Ardından klinik önemli olabilecek parametreler çok değişkenli regresyon analizi ile test edildi. Klinik olarak önemli olabilecek tüm değişkenler ile EMR oranı arasında dağılımlarına uygun olarak korelasyon analizleri yapıldı. EMR değerinin Tromboze lezyonları göstermedik yerini test etmek amacıyla ROC curve analizi uygulandı. Çalışmada değerlendirilen tüm analizlerde p değeri <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 389 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 62.91± 13.1 idi. Hastaların 304'ü (%78.1) erkek ve 85'i (%21.9) kadındı. En sık eşlik eden kronik hastalıklar ise; hipertansiyon 285 (%73.3) ve Diyabetes Mellitus 249 (%64) idi. Hastalardan işlem öncesi hastane başvurusunda alınan hemogram, lipid profili ve biyokimya parametreleri kayıt altına alındı. Bu parametreler çalışmanın ana hipotezi olan perifer arter hastalarının lezyon özelliğine göre tromboze lezyon varlığı olup olmamasına göre ayrılan iki grup arasında karşılaştırıldı. Ayrıca gruplar arasında ki bazal demografik değişkenler bu iki grup arasında karşılaştırıldı. Tromboze grupta kadın cinsiyetin daha fazla olduğu görüldü. Bakıldığında tromboze olmayan PAH grubunda hastane içi mortalite, Diyabet ve hipertansiyon sıklığının daha fazla olduğu görüldü. Lezyonun yerleşim yerine bakıldığında tromboze grupta diz altı hastalığın anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Karşılaştırmadaki tüm sonuçlar Tablo 8'de sunuldu.

Tablo 8: Tromboze Perifer Arter Hastalığı(PAH) Olan ve Olmayan Hastaların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması KAH, koroner arter hastalığı KBY, kronik böbrek yetersizliği PCI, percutaneous coronary intervention CABG, coronary artery by-pass grefting KKY, kronik kalp yetersizliği SVO, serebrovasküler olay SFA, süperfisyal femoral arter YOAK, yeni oral antikoagülan OAD, oral antidiyabetik HT, hipertansiyon

Değişkenler	**Kontrol PAH (n=198)**	**Tromboze PAH (n=191)**	**P değeri**
Cinsiyet Erkek Kadın	 164 (%82.8) 34 (%17.2)	 140 (%73.3) 51 (%26.7)	0.023
Hastane İçi Mortalite, Var	56 (%28.3)	28 (%14.7)	0.001
Diyabet, Var	172 (%86.9)	77 (%40.3)	<0.001
Hipertansiyon, Var	174 (%87.9)	111 (%58.1)	<0.001
Hiperlipidemi, Var	94 (%47.5)	88 (%46.1)	0.782
KAH, Var	150 (%75.8)	75 (%39.3)	<0.001

PCI, Var	95 (%48)	64 (%33.5)	0.004
CABG, Var	37 (%18.7)	14 (%7.3)	0.001
KKY, Var	27 (%13.6)	31 (%16.2)	0.473
KBY, Var	55 (%27.8)	31 (%16.2)	0.015
SVO, Var	14 (%7.1)	10 (%5.2)	0.452
Sigara, Var	153 (%77.3)	126 (%66)	0.013
Yara, Var	56 (%28.3)	57 (%29.8)	0.735
Ampütasyon, Var	7 (%3.5)	25 (%13.1)	0.001
Bilinen PAH, Var	114 (%57.6)	109 (%57.1)	0.919
Bilinen Perifer Cerrahi, Var	20 (%10.1)	19 (%9.9)	0.615
Lezyonun Yeri			
Aortailiak	46 (%23.2)	49 (%25.7)	0.578
SFA	169 (%85.4)	144 (%75.4)	0.013
Dizaltı	49 (%24.7)	110 (%57.6)	<0.001
Kritik bacak iskemisi, Var	0	116 (%60.7)	<0.001
Embolektomi, Var	0	40 (%20.9)	<0.001
TPA, Var	0	191 (%100)	<0.001
Tedavi;			
ASA	115 (%70.1)	125 (%66.1)	0.424
Klopidogrel	113 (%68.9)	135 (%71.4)	0.605
YOAK	26 (%16)	43 (%22.9)	0.104
Warfarin	8 (%4.9)	66 (%35.3)	<0.001
Statin	73 (%44.5)	95 (%50.5)	0.259
OAD	70 (%42.7)	71 (%37.4)	0.308
Anti HT	99 (%60.4)	112 (%58.9)	0.786

Hastalarda hastaneye yatışta alınan laboratuvar değişkenleri dağılımlarının normal olup olmadığı hem görsel hem de normallik testleri ile değerlendirildi. Hastalarda bakılan yaş, hemoglobin, platelet ve lenfosit değerlerinin normal dağıldığı ve diğer değişkenlerin dağılımının normal olmadığı izlendi. Tromboze olan ve olmayan gruplar arasında tüm parametreler dağılımına uygun olarak karşılaştırıldı. Yaşın tromboze grupta daha düşük olduğu, nötrofil, eozinofil, üre, kreatinin, kolesterol

parametrelerinde ve EMR'de anlamlı farklılıklar olduğu belirlendi. Karşılaştırmanın tüm sonuçları Tablo 9'da sunuldu.

Tablo 9: Tromboze Perifer Arter Hastalığı(PAH) Olan ve Olmayan Grupların Labaratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması EF, ejeksiyon fraksiyonu EMR, eozinofil -monosit ratio

Değişkenler	**Kontrol PAH (n=198)**	**Tromboze PAH (n=191)**	**P değeri**
Yaş	66.8±11.5	58.8±13.5	<0.001
Hemoglobin	11.6±1.8	11.8±2.2	0.281
Platelet	297.7±97.9	284.6±109.6	0.215
Lenfosit	1.81±0.86	1.81±0.84	1.000
EF	65 (60-65)	65 (60-65)	0.564
Wbc	9.3 (6.8-11.4)	9.5 (7.9-11.8)	0.110
Nötrofil	9.2 (6.7-11.4)	6.5 (4.8-8.5)	<0.001
Monosit	0.70 (0.50-0.80)	0.70 (0.55-0.90)	0.004
Eosinofil	0.20 (0.10-0.30)	0.10 (0.10-0.20)	<0.001
Glukoz	112.5 (94-143.7)	116 (98-162)	0.105
Üre	43.9 (34-55)	35 (25.4-48)	<0.001
Kreatinin	1 (0.86-1.30)	0.83 (0.69-1.08)	<0.001
LDL Kolestrol	140 (119-168)	128 (87-140)	<0.001
HDL Kolestrol	35.5 (30-42)	40.2 (37-45)	<0.001
Total Kolestrol	180.2 (147-187)	180.2 (167-210)	0.001
Trigliserid	198 (120-310)	157 (116-200)	<0.001
EMR	0.33 (0.20-0.50)	0.20 (0.13-0.33)	<0.001

Tromboze darlığı olan hasta grubunun, değerlendirilen tüm değişkenleri ile arasındaki ilişkiyi belirlemek için ayrıca dağılımına uygun olarak korelasyon analizi uygulandı. Korelasyon analizi sonuçlarına bakıldığında birçok parametrede tromboze darlık varlığı ile anlamlı korelasyonlar izlendi. (Tablo 10)

Tablo 10: Tromboze Perifer Arter Hastalığı(PAH) Olma Durumu ile Klinik Parametrelerin Korelasyon Analizi DM, diyabetes mellitus HT, hipertansiyon EMR, eozinofil-monosit oranı

Değişkenler	Korelasyon katsayısı	P değeri
Mortalite	-.166**	0.001
DM	-.486**	<0.001
HT	-.336**	<0.001
Nötrofil	-.421**	<0.001
Monosit	.146**	0.004
Eozinofil	-.253**	<0.001
Üre	-.248**	<0.001
Kreatinin	-.295**	<0.001
LDL Kolestrol	-.311**	<0.001
HDL Kolestrol	.246**	<0.001
Total Kolestrol	.170**	0.001
Trigliserid	-.219**	<0.001
Warfarin	.372**	<0.001
EMR	-.299**	<0.001

**Korelasyon p değeri 0,01 düzeyinde anlamlıdır. * Korelasyon p değeri 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

Tromboze hastalık varlığını predikte edebilecek durumların belirlenmesi amacıyla yapılan ve analizlerde etkisi olabilecek değişkenlerin dahil edildiği lojistik regresyon analizi sonuçlarına bakıldığında; yaş, Diyabet, nötrofil, monosit, üre, LDL kolestrol, total kolestrol ve EMR değerlerinin anlamlı olarak predikte edebilecek faktörler olduğu belirlendi. Sonuçlar Tablo 11'de sunuldu.

Tablo 11: Tromboze Hastalık Durumunu Öngörebilecek Klinik Parametrelerin Belirlenmesi İçin Yapılan Lojistik Regresyon Analizi DM, diyabetes mellitus HT, hipertansiyon EMR, eozinofil-monosit oranı HL, hiperlipidemi Modelin -2 Log likelihood değeri=113.822, Cox&Snell R Square=.665 ve Nagelkerke R Square değerleri=.887 olarak belirlendi.

Değişkenler	Exp(B)	B	95% CI	P değeri
Yaş	.934	-.068	0.888-0.982	0.008
Cinsiyet (Erk.)	1.823	.601	0.460-7.223	0.392
DM varlığı	.063	-2.768	0.017-0.235	<0.001
HT varlığı	.957	-.043	0.251-3.656	0.949
HL varlığı	.968	-.032	0.334-2.809	0.953
Sigara	.763	-.270	0.196-2.969	0.584
Diz altı tut.	23.6	3.161	6.840-81.42	<0.001
Nötrofil	0.574	-.555	0.443-0.745	<0.001
Monosit	71.172	4.265	7.062-717.2	<0.001
Eosinofil	0	-17.84	0 - 0	<0.001
Üre	1.022	.021	1.000-1.044	0.053
LDL kol.	0.961	-.040	0.941-0.981	<0.001
Total kol.	1.023	.023	1.009-1.037	0.002
EMR	6.214	1.827	2.109-18.311	0.001

Çalışmamızda değerlendirilen bir diğer önemli durum olan hastane içi mortalite varlığını predikte edebilecek durumların belirlenmesi amacıyla yapılan ve analizlerde etkisi olabilecek değişkenlerin dahil edildiği lojistik regresyon analizi modeli oluşturuldu. Sonuçları Tablo 12'de verildi.

Tablo 12: Hastane İçi Mortalite Durumunu Öngörebilecek Klinik Parametrelerin Belirlenmesi İçin Yapılan Lojistik Regresyon Analizi DM, diyabetes mellitus HT, hipertansiyon EMR, eozinofil-monosit oranı HL, hiperlipidemi Modelin -2 Log likelihood değeri=337.479, Cox&Snell R Square=.161 ve Nagelkerke R Square=.249 olarak belirlendi.

Değişkenler	Exp(B)	B	95% CI	P değeri
Yaş	1.024	.024	0.998-1.051	0.065
Cinsiyet (Erk.)	2.035	.711	1.025-4.043	0.042
DM varlığı	1.840	.610	0.878-3.858	0.106
HT varlığı	0.838	-.176	0.387-1.815	0.655
HL varlığı	0.989	-.011	0.555-1.762	0.971
Sigara	0.625	-.470	0.328-1.192	0.154
Nötrofil	1.068	.066	0.981-1.163	0.128
Monosit	1.853	.617	0.828-4.145	0.133
Eozinofil	0.008	-4.863	0-0.130	0.001
Üre	0.995	-.005	0.982-1.008	0.430
Kreatinin	2.003	.695	1.254-3.200	0.004
LDL kolestrol	1.013	.013	1.004-1.022	0.005
Total kolestrol	1.001	.001	0.994-1.008	0.767
EMR	2.053	.719	1.378-3.059	<0.001

Hastalar cinsiyetlere göre ayrıca değerlendirilerek karşılaştırmalı analizler yapıldı. Erkek hastaların tromboze lezyon olup olmamasına göre yapılan karşılaştırmalı analizleri Tablo 13'de sunuldu. Sonuçlara bakıldığında hastane içi mortalite tromboze olmayan grupta daha fazla idi. Ek risk faktörleri de aynı şekilde kontrol grupta daha fazla idi. Tromboze grupta diz altı lezyon varlığı daha fazla ve yaş

ortalamasının daha genç olduğu izlendi. EMR karşılaştırılmasına bakıldığında tromboze grupta anlamlı olarak daha düşüktü.

Tablo 13: Erkek Hastaların Tromboze PAH Olup Olmamasına Göre Ayrılan Grupların Karşılaştırmalı Analizi KAH, koroner arter hastalığı KBY, kronik böbrek yetersizliği PCI, percutaneous coronary intervention CABG, coronary artery by-pass grefting KKY, kronik kalp yetersizliği SVO, serebrovasküler olay SFA, süperfisyal femoral arter YOAK, yeni oral antikoagülan OAD, oral antidiyabetik HT, hipertansiyon EMR, eozinofil-monosit oranı

Değişkenler	**Kontrol PAH (n=164)**	**Tromboze PAH (n=140)**	**P değeri**
Hastane İçi Mortalite, Var	42 (%25.6)	15 (%10.7)	0.001
Diyabet, Var	144 (%87.8)	53 (%37.9)	<0.001
Hipertansiyon, Var	141 (%86)	80 (%57.1)	<0.001
Hiperlipidemi, Var	81 (%49.4)	70 (%50)	0.916
KAH, Var	131 (%79.9)	57 (%40.7)	<0.001
PCI, Var	83 (%50.6)	49 (%35)	0.006
CABG, Var	32 (%19.5)	11 (%7.9)	0.004
KKY, Var	21 (%12.8)	25 (%17.9)	0.220
KBY, Var	39 (%23.8)	27 (%19.3)	0.366
SVO, Var	12 (%7.3)	7 (%5)	0.405
Sigara, Var	134 (%81.7)	106 (%75.7)	0.201
Yara, Var	42 (%25.6)	42 (%30)	0.394
Ampütasyon, Var	5 (%3)	15 (%10.7)	0.007
Bilinen PAH, Var	97 (%59.1)	86 (%61.4)	0.685
Bilinen Perifer Cerrahi, Var	19 (%11.6)	13 (%9.3)	0.515
Lezyonun Yeri			
Aortailiak	40 (%24.4)	38 (%27.1)	0.584
SFA	139 (%84.8)	107 (%76.4)	0.065
Dizaltı	42 (%25.6)	84 (%60)	<0.001
Kritik bacak iskemisi, Var	0	84 (%60)	<0.001
Embolektomi, Var	0	25 (%17.9)	<0.001

TPA, Var	0	140 (%100)	<0.001
Tedavi;			
ASA	98 (%70.5)	96 (%69.1)	0.794
Klopidogrel	94 (%67.6)	107 (%53.2)	0.081
NOAK	24 (%17.4)	31 (%22.5)	0.292
Warfarin	5 (%3.6)	47 (%34.3)	<0.001
Statin	62 (%44.6)	71 (%51.8)	0.230
OAD	58 (%41.7)	50 (%36)	0.325
Anti HT	86 (%61.9)	81 (%58.3)	0.540
Sayısal Değişkenler			
	Kontrol PAH (n=164)	**Tromboze PAH (n=140)**	**P değeri**
Yaş	66.2±11.2	57.9±12.5	<0.001
Hemoglobin	11.6±1.8	11.8±2.2	0.130
Platelet	301.7±99.8	276±102.7	0.028
Lenfosit	1.82±0.88	1.82±0.85	0.939
EF	65 (56-65)	65 (56.2-65)	0.436
Wbc	9.3 (6.7-11.4)	9.7 (7.9-11.7)	0.110
Nötrofil	9.2 (6.7-11.4)	6.4 (4.8-8.3)	<0.001
Monosit	0.70 (0.50-0.80)	0.71 (0.60-0.90)	0.020
Eosinofil	0.20 (0.10-0.30)	0.10 (0.10-0.20)	<0.001
Glukoz	114.5 (95-141)	115 (98-169)	0.113
Üre	43.4 (33-55)	34 (25-47)	<0.001
Kreatinin	1 (0.90-1.30)	0.85 (0.72-1.1)	<0.001
LDL Kolestrol	142 (120-170)	127 (86-140)	<0.001
HDL Kolestrol	34 (29-40)	40.2 (36-43)	<0.001
Total Kolestrol	180.2 (147-188)	180.2 (165-205)	0.006
Trigliserid	198 (132-317)	155 (110-200)	<0.001
EMR	0.33 (0.20-0.50)	0.20 (0.14-0.33)	<0.001

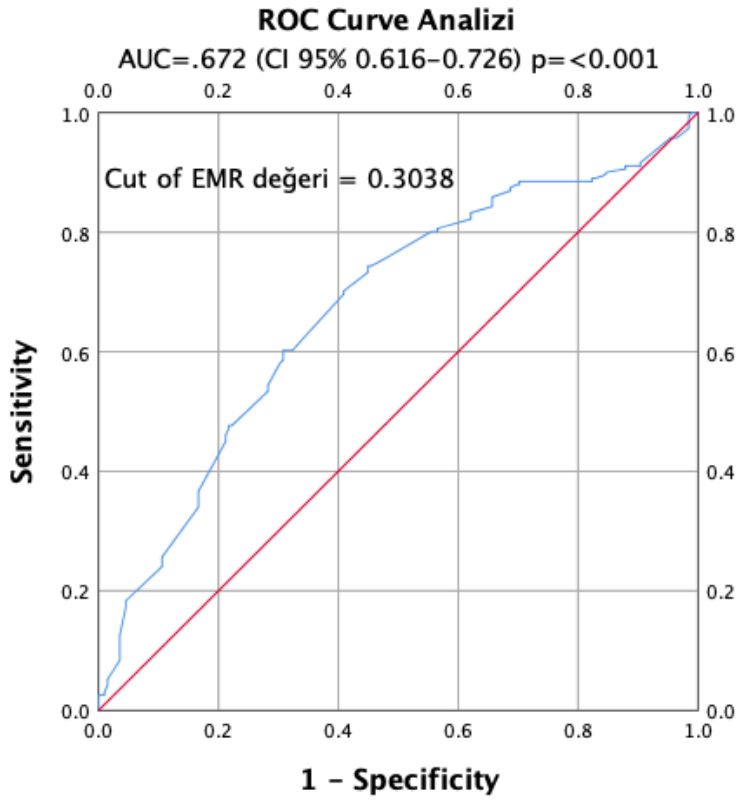
Kadın hastaların tromboze lezyon olup olmamasına göre yapılan karşılaştırmalı analizlerinde hastane içi mortalite oranları benzerdi. Kontrol grupta risk faktörleri daha fazla idi. Erkeklerle benzer şekilde tromboze grupta diz altı lezyon varlığı anlamlı olarak daha fazla ve yaş ortalamasının daha genç olduğu izlendi. EMR karşılaştırılmasında tromboze grupta anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. (Tablo 14)

Tablo 14: Kadın Hastaların Tromboze PAH Olup Olmama Durumuna Göre Ayrılan Grupların Karşılaştırmalı Analizi KAH, koroner arter hastalığı KBY, kronik böbrek yetersizliği PCI, percutaneous coronary intervention CABG, coronary artery by-pass grefting KKY, kronik kalp yetersizliği SVO, serebrovasküler olay SFA, süperfisyal femoral arter YOAK, yeni oral antikoagülan OAD, oral antidiyabetik HT, hipertansiyon EMR, eozinofil-monosit oranı

Değişkenler	**Kontrol PAH (n=34)**	**Tromboze PAH (n=51)**	**P değeri**
Hastane İçi Mortalite, Var	14 (%41.2)	13 (%25.5)	0.128
Diyabet, Var	28 (%82.4)	24 (%47.1)	<0.001
Hipertansiyon, Var	33 (%97.1)	31 (%60.8)	<0.001
Hiperlipidemi, Var	13 (%38.2)	18 (%35.3)	0.783
KAH, Var	19 (%55.9)	18 (%35.3)	0.061
PCI, Var	12 (%35.3)	15 (%29.4)	0.568
CABG, Var	5 (%14.7)	3 (%5.9)	0.172
KKY, Var	6 (%17.6)	6 (%11.8)	0.445
KBY, Var	16 (%47.1)	4 (%7.8)	<0.001
SVO, Var	2 (%5.9)	3 (%5.9)	1.000
Sigara, Var	19 (%55.9)	20 (%39.2)	0.131
Yara, Var	14 (%41.2)	15 (%29.4)	0.262
Ampütasyon, Var	2 (%5.9)	10 (%19.6)	0.075
Bilinen PAH, Var	17 (%50)	23 (%45.1)	0.657
Bilinen Perifer Cerrahi, Var	2 (%5.8)	6 (%11.8)	0.173
Lezyonun Yeri			
Aortailiak	6 (%17.6)	11 (%21.6)	0.658
SFA	30 (%88.2)	37 (%72.5)	0.083

Dizaltı	7 (%20.6)	26 (%51)	0.005
Kritik bacak iskemisi, Var	0	32 (%62.7)	<0.001
Embolektomi, Var	0	15 (%29.4)	<0.001
TPA, Var	0	51 (%100)	<0.001
Tedavi;			
ASA	17 (%68)	29 (%58)	0.402
Klopidogrel	19 (%76)	28 (%56)	0.091
NOAK	2 (%8)	12 (%24)	0.094
Warfarin	3 (%12)	19 (%38)	0.020
Statin	11 (%44)	24 (%47.1)	0.802
OAD	12 (%48)	21 (%41.2)	0.573
Anti HT	13 (%52)	31 (%60.8)	0.466
Sayısal Değişkenler			
	Kontrol PAH (n=34)	**Tromboze PAH (n=51)**	**P değeri**
Yaş	69.7±12.6	61.4±15.7	0.012
Hemoglobin	10.6±1.5	10.9±1.8	0.493
Platelet	278.3±87	308.1±124	0.231
Lenfosit	1.74±0.79	1.79±0.82	0.782
EF	65 (65-65)	65 (60-65)	0.379
Wbc	9.3 (7.1-11.8)	9 (7.9-12.3)	0.644
Nötrofil	9.3 (7.1-11.8)	6.9 (4.9-9.1)	<0.001
Monosit	0.55 (0.40-0.80)	0.70 (0.50-0.90)	0.032
Eosinofil	0.20 (0.10-0.30)	0.10 (0.10-0.18)	0.002
Glukoz	109.5 (89-155.7)	117 (97-144)	0.638
Üre	44 (38-57)	37 (26-53)	0.014
Kreatinin	1.2 (0.70-1.36)	0.75 (0.58-0.90)	0.009
LDL Kolestrol	121 (110-144)	137 (89-140)	0.453
HDL Kolestrol	45 (41-52)	40.2 (39-47)	0.044
Total Kolestrol	178.1 (147-180)	180.2 (170-224)	0.039
Trigliserid	200 (103-290)	176 (119-200)	0.478
EMR	0.30 (0.20-0.53)	0.16 (0.12-0.25)	<0.001

EMR değerinin tromboze hastalarda kullanılabilirliğini test etmek amacıyla ROC curve analizi uygulandı. Testin sonucunda eğri altında kalan alan değer .672 olarak bulundu ve bu değer ile tromboze hastaları gösterebilecek bir biyobelirteç olduğu gösterildi. Ayrıca sonuçlarda %74 sensitivite ve %66 spesifite ile 0.3038 cut of değeri olarak kullanılabileceği belirlendi. (Şekil 4)



Şekil 4: EMR Değerinin Tromboze PAH Varlığını Gösterme Durmunun ROC Curve Analizi

5. TARTIŞMA

PAH, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık yaygın tutulumunun bir göstergesidir ve sonuç olarak bu hasta popülasyonunda inme, kardiyovasküler ölüm ve miyokard enfarktüsü riski belirgin olarak artmaktadır (178). Bu hasta grubunda en korkulan klinik durum ise kritik bacak iskemisi olup özellikle tromboze lezyonların varlığı ile karakterizedir. Bu durum PAH hastalarında acil girişim endikasyonlarından en önemlisidir. Çalışmamızda özellikle çok önemli bir durum olan tromboze PAH hastalarının varlığını gösterebilecek, kullanımı kolay, ucuz, hızlı bir biyobelirteç varlığı test araştırıldı. Son yıllarda birçok farklı trombotik hastalık durumunda çalışılan bir biyobelirteç olabilecek EMR değeri ölçümü çalışmamızda tromboze PAH hastalarında değerlendirildi. Çalışmamızın ana bulgusu olarak tromboze PAH varlığında EMR değerini anlamlı olarak daha düşük olduğunu belirledik. Bu düşüklüğün cinsiyete göre bir farklılık göstermediği ve diğer risk faktörlerine göre düzeltilmiş regresyon analizinde EMR düşüklüğünün 6.28 kat tromboze PAH riskini arttırdığını belirledik. Ayrıca Roc analizi ile EMR değerinin bu hasta grubunda kullanılabilir bir biyobelirteç olduğunu söyleyebiliriz. Kritik uzuv iskemisinin önemli nedeni olan tromboze PAH durumunun belirlenmesinde EMR değeri kullanımı kolay olması ve uygun maliyeti ile öne çıkan bir biyobelirteç olabilir.

Yapılan birçok çalışmada PAH risk faktörleri arasından hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, hiperlipidemi ve sigara tüketiminin en önemli risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Her bir risk faktörü ile PAH riski yaklaşık 1,5 kat artış göstermektedir, ayrıca üç veya daha fazla risk faktörünün olması bu riski 10 kata kadar arttırmaktadır (179). 7715 hastanın değerlendirildiği Rotterdam çalışmasında, PAH'lı hastaların %80'inden fazlası mevcut veya eski sigara içenlerden oluştuğu gösterilmiştir (180). Sigara tüketimi PAH için önlenebilir önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (181). Çin'de yapılmış bir çalışmada mevcut sigara içenler ve hiç sigara içmeyenler için PAH'nın olasılık oranlarının; sigara içenler için 1.54 kat ve bırakanlar için 1.28 kat (en az 2 yıl boyunca sigarayı bırakan) arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca içilen sigara sayısı ile artan PAH riski arasında bir doz-yanıt ilişkisi varlığı başka bir çalışmada gösterilmiştir (182). Bizim çalışmamızda en sık eşlik eden risk faktörleri hipertansiyon, diabetes mellitus ve sigara tüketimi idi. Bununla birlikte çalışmamızda

tromboze olmayan grupta bu risk faktörlerinin daha fazla olduğunu belirledik. Bu durumun nedeninin tromboze olan ve olmayan lezyonların aterosklerozun farklı evrelerini yansıtmasına bağlı olduğunu söyleyebiliriz. Bilindiği üzere akut miyokard enfarktüsü geçiren genç hastalarda görülen plak morfolojisi daha fazla trombotik materyal içermektedir, bununla birlikte artan yaşla birlikte eşlik eden risk faktörlerinin artması ile aterosklerotik hastalığın daha stabil plak oluşturma durumunu arttırmaktadır. Bu patofizyolojik mekanizmasının PAH'da da olduğu söylenebilir. PAH'lı hastalar, arteriyel ve venöz tromboza yol açan düzensiz prokoagülan, antikoagülan ve fibrinolitik yollara sahiptir (183). Çalışma popülasyonumuza bakıldığında tromboze grubun daha genç olduğu görülmektedir. Bu durumun özellikle genç hastalardaki artan tromboz riski ile iskemik komplikasyonlara daha fazla yol açabileceği akılda tutulmalıdır.

Hastaların cinsiyet karşılaştırmasında tromboze grupta kadın cinsiyetin daha fazla olduğu dikkat çekmektedir. Bilindiği üzere klasik bilgi olarak ateroskleroz için erkek cinsiyet daha fazla suçlanmakla birlikte kadınlarda kardiyovasküler olaylar daha şiddetli gelişebilmektedir. Son 30 yıldaki ilerlemeye rağmen, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASCVD) sıklığı orta yaşlı kadınlarda hızlı artış göstermektedir. Gecikmiş tanı ve yetersiz tedavi, kadınlardaki bu hastalık yükünü tam olarak açıklayamaz. Hipertansif gebelik bozuklukları, erken menopoz ve polikistik over sendromu gibi cinsiyete özgü faktörler de önemlidir ve bunların daha büyük kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar bildirilmiştir. Kadınlar ayrıca birçok risk faktöründen orantısız bir şekilde etkilenmektedir (184). Tromboz genellikle sessiz bir aterosklerotik plağın akut iskemik bir duruma dönüşmesinin temelini oluşturur (185). Yapılan bir çalışmada kadınlarda aspirine karşı bozulmuş bir trombosit yanıtı olduğunu öne sürdü, ancak trombüs oluşumunda altta yatan süreçler üzerindeki etkiler için kesin kanıtlar hala sınırlıdır (186). Kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek trombosit aktivitesi, trombosit sayıları ve tedavide trombosit reaktivitesi ve dolayısıyla tromboz için daha fazla eğilim için kanıtlar olsa da, bu farklılıkların klinik prognoz etkisi net değildir (187,188). Kadın cinsiyet hormonlarının (özellikle östrojen) prokoagülan protein seviyelerini, trombosit fonksiyonunu ve damar duvarı biyolojisini düzenlemesi muhtemeldir, bu da trombozda cinsiyete dayalı farklılıklara dönüşebilir (189). Kadınlarda tromboza yatkınlığın daha fazla olması önemli bir

durumdur ve bu hasta grubunda çok dikkatli olunmalıdır. Çalışma bulgularımızın kadın hastalarda görülen artan tromboze lezyonların literatür ile uyumlu olduğunu belirledik. Çalışmalarda PAH'lı kadınların semptomları tanımlamada ve tanıda gecikmelerin olduğu bildirilmektedir (190). PAH'lı kadınların yaygın alt ekstremite hastalığı ile ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir ve antitrombotik ilaçlar, lipid ve kan basıncı düşürücü tedavi ile etkili bir şekilde tedavi edilme olasılığı erkeklere göre daha düşüktür (191–193).

Genel popülasyonda yaş, cinsiyet ve ırk/etnik kökene göre düzeltildikten sonra hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve diyabetin PAH ile mütevazı ilişkisi açık şekilde gösterilmiştir. Bu risk faktörleri arasında Diyabet aynı zamanda PAH seyrine ciddi etki edebilen bir faktördür; şeker hastalarının fonksiyonel olarak sınırlayıcı klodikasyon prevalansının daha yüksek olduğu, amputasyon ve akut kardiyovasküler olayların daha sık olduğu bilinmektedir, ayrıca bu hastalarda her türlü girişimde daha yüksek komplikasyon olduğu bilinmektedir (194,195). Diyabet, kritik bacak iskemi insidansını ve şiddetini yaklaşık 2 ila 4 kat artırır (196). Diyabetik periferik arter hastalığı genellikle tibial ve peroneal arterler gibi distal uzuv damarlarını etkiler, kollateral damar gelişimi potansiyelini sınırlar ve revaskülarizasyon seçeneklerini azaltır (197). Çalışmamızda diyabet sıklığı tromboze olmayan grupta belirgin olarak daha yüksekti. Ayrıca diyabetin tromboze PAH riskinde negatif bir prediktör olduğunu belirledik. Bu sonuçlar tromboze PAH hastalarındaki patofizyolojinin risk faktörleri ile farklı etkileşim mekanizmalarını barındırdığını gösterebilir. Nitekim kardiyovasküler risk faktörlerine sahip bireylerde arteriyel trombotik süreçlere yanıt farklı olabilir, bu da aterosklerotik olaylarda farklı faktörün yer alabileceğini düşündürür; örneğin, plazma pıhtılaşma aktivasyonu davranışı, lokal kan akış koşulları (shear stresi), dolaşımdaki progenitör hücreler ve genetik faktörler etkisi ile uygun olmayan trombin üretimi vasküler oklüzyona yol açabilir (198). Koroner aterosklerotik hastalarda yapılan başka bir çalışmada, diyabetik hastalar trombofilik profillerle başvursa da (ST-segment yükselmesi olmayan akut koroner sendromlu diyabetiklerde veya perkütan koroner müdahaleyi takiben) glikoprotein IIb-IIIa trombosit reseptörü inhibitörleri, diyabetik hastalarda olmayanlara kıyasla mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde bulgular içeren bu durumun

nedeni şu anda tam olarak açıklanamamaktadır ve diyabetik hastalarda görülen trombositlerin hiper reaktivitesi ile çelişmektedir (199,200).

Lipid metabolizmasındaki bozukluklar ateroskleroz gelişiminde ve arter duvarında inflamasyon artışına yol açan ana etkenlerdendir. Birçok faktör, primer enflamatuar yanıt ile ve ardından lokal protrombotik dengeyi bozarak endotelyal disfonksiyona etki edebilir. Bunlardan en önemlisi LDL oksidasyonudur ve endotel hücrelerinde proinflamatuar moleküllerin ekspresyonunu indükler (201). Çalışma hastalarımızın hepsi değerlendirildiğinde ortalama LDL değerlerinin hedef değerlerde olmadığı ve hidroksimetilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörü (HMGCoA) kullanım oranının nerdeyse yarı yarıya olduğu görülmektedir. Oysaki statinlerin kardiyovasküler hastalık olaylarını azalttığı ve klinik sonuçları iyileştirdiği birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Bu faydalar, LDL düşürücü (ve potansiyel olarak HDL'yi yükselten) etkilerine atfedilmekle birlikte, birkaç çalışma statinlerin klinik yararının lipidler üzerindeki düşürücü etkide beklenenden daha büyük olduğunu ve anti-inflamatuar etkilerinin olduğunu bildirmiştir (201). Tromboze PAH grubunun değerlendirildiği çalışmamızda lipid profilinin tromboze grupta daha iyi olduğu söylenebilir. Bu ilişkiyi tromboze grubun daha genç olması ve statin kullanım oranının anlamlı olmasa da daha yüksek olması ile açıklayabiliriz. Bu nedenlerin dışında lipid metabolizmasındaki bu farklılık tromboze PAH hastalık gelişimine de ışık tutabilir. Hastane içi mortalite durumu değerlendirildiğinde ise LDL yüksekliğinin öngördücü bir değişken olduğunu gözlemledik. Tromboze grupta ise LDL düşüşünün prediktör olması bu hastalardaki patofizyolojik sürecin farklı mekanizmaları içerdiği düşündürebilir.

Fizyolojik koşullar altında, periferik arterlerden endojen vasküler koruyucu ve antitrombotik ajanlar salgılanır. Endotel hücreleri, vasküler tonusu ve trombosit aktivitesini düzenleyerek trombozu önleyen vazoaktif mediatörleri aktif olarak sentezler. Ancak ateroskleroz damarlarda pro-trombotik yanıtları, trombosit aktivasyonunu, agregasyonu ve vazokonstriksiyonu tetikleyerek homeostazı bozar ve trombozu kolaylaştırır. Sonuçta semptomatik lümen daralmasına veya tam oklüzyona kadar yol açan farklı klinik fenomenlere yol açar (202). PAH'nın en sık görülen şekli alt ekstremite arter hastalığıdır. Bu hastalar, belirli aktiviteler sırasında bacaklarda, kalçalarda, uyluklarda veya baldır kaslarında kramp, yorgunluk, uyuşma veya

güçsüzlükten muzdarip olabilir. Gerçek PAH hastalarının yaklaşık %50'si intermittant kladikasyodan akut uzuv iskemisine dönüşebilecek semptomlar gösterebilir (203). Bununla birlikte, PAH tanısı genellikle atlanmaktadır, çünkü hastaların çoğunda ilgili iskemik semptomlar olmadan ve hatta atipik semptomları olabilir. Kritik uzuv iskemisi periferik arter hastalığının en şiddetli şeklidir ve mortalitenin önemli belirleyici etkenlerindendir (204). CLI hastaları, genellikle narkotik gerektiren dinlenme ağrısı ve doku kaybından muzdariptir. Ayrıca, doku kaybı nedeniyle yara bakım merkezlerine sık sık ziyaretlere ihtiyaçları vardır ve ne yazık ki tedaviye rağmen, bu hastaların 1 yılda %15-20'sinde ampütasyon ihtiyacı olmaktadır (205). Amerika Birleşik Devletleri ve Almanya'da yapılmış çalışmalarda CLI veya PAH için hastaneye yatırılan hastalarda majör amputasyonun, hastane içi mortaliteyi arttıran önemli (olasılık oranları sırasıyla; 2.8 - 6.69) bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (206,207). Amputasyon geçiren hastalarda daha uzun süreli mortalite de yüksek görünmektedir. Bir ABD popülasyon çalışmasında, CLI sonrası 1 yıllık mortalite sıklığının travmatik olmayan amputasyonu olmayan hastalarda %30,3 ve travmatik olmayan amputasyonu olan hastalarda %40,4 olduğu bildirildi (208). Bizim çalışmamızda ampütasyon durumu değerlendirilmemiş olsada bu duruma yol açabilen CLI sıklığı tromboze hastalarda çok daha fazla olduğunu belirledik. Bu hasta grubunda hem trombolitik tedavi hem de girişimsel tedavilerin başarılı şekilde uygulandığını söyleyebiliriz, çünkü hastane içi mortalite oranlarımız CLI durumunun yüksek olduğu tromboze PAH grubunda daha düşüktü.

Arteriyel trombozda hem primer hem de sekonder hemostaz; hem dolaşımdaki trombositler hem de pıhtılaşma kaskadını aktive eden faktörler etkilidir. Eozinofillerin trombotik süreçlerdeki rolü; önceki çalışmalarda, trombüs örneklerinde yüksek düzeyde eozinofil olduğunun gösterilmesi ile ortaya konmuştur. Bununla birlikte eozinofillerin de enflamatuar hücreler olduğu bilinmektedir ve inflamasyonun çözülmesini kolaylaştırarak enflamatuar yanıtları düzenleyebilmiştir. Son çalışmalar, inme hastalarında dolaşımdaki eozinofil sayılarında akut bir azalmayı ve dolaşımdaki monositlerde artışı tetiklediği bildirilmiştir (209,210). Eozinofiller, IL-4, IL-13 ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) dahil olmak üzere 35'ten fazla sitokin, büyüme faktörü ve kemokin salgılayabilir. Bu mediyatörler aracılığıyla ateroskleroz ve trombozda rol aldığı bildirilmiştir (211). Eozinofil-monosit oranının ST yükselmeli

miyokard enfarktüsü ve akut iskemik inme hastalarında prognostik değeri olduğu yapılan çalışmalarda bulundu (212,213). Bir başka çalışmada düşük EMR seviyesine sahip akut iskemik inme hastalarının uzuv disfonksiyonuna sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu ve iyileşmesinin zor olduğunu bildirdi (214). Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada ise; trombotik yol ile yakından ilişkili klinik bir durum olan pulmoner emboli hastalarında EMR'nin uzun dönem mortalite üzerine etkisi gösterildi (215). İnme ve koroner arter hastalarında monositlerin zararlı etkileri ve eozinofillerin olası nöroprotektif etkisi göz önüne alındığında, eozinofil-monosit oranındaki düşme, tromboze PAH hasalarında yeni bir biyobelirteç olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca EMR, ateroskleroz ve trombotik olaylar için önemli bir durum olan sistematik inflamasyon ve monosit seviyeleri arasındaki dengeyi yansıtır (216). Çalışmamız bulgularına bakıldığında EMR'nin tromboze PAH hastalarında anlamlı olarak düşük olduğu, yüksek korelasyona sahip olduğu ve hastalık gelişimi ve hastane içi mortalitenin önemli bir ön gördürücüsü olduğunu belirledik. Bu bulgular EMR değerinin klinik olarak kullanılabilir olduğunu ve klinisyenin tromboze PAH varlığını daha kolay tanısı, daha yakın takibi ve erken tedaviye ihtiyaç duyabilecek hastaları belirlemesine yardımcı olabilir.

6. SONUÇLAR

- Çalışmamıza dahil edilen 389 hastanın yaş ortalaması 62.91± 13.1 idi.
- Hastaların 304'ü (%78.1) erkek ve 85'i (%21.9) kadındı.
- En sık eşlik eden kronik hastalıklar ise; hipertansiyon 285 (%73.3) ve Diyabetes Mellitus 249 (%64) idi.
- Tromboze PAH grubunda kadın cinsiyetin daha fazlaydı.
- Tromboze olmayan PAH grubunda hastane içi mortalite daha yüksek idi.
- Tromboze olmayan PAH grubunda diyabet ve hipertansiyon sıklığının daha fazlaydı.
- PAH lezyonların yerleşim yerine bakıldığında tromboze grupta dizaltı hastalığın anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü.
- Tromboze PAH grubunda kritik uzuv iskemisi, trombolitik tedavi ve embolektomi daha fazlaydı.
- Tromboze PAH grubunda nötrofil, eozinofil, üre, kreatinin, kolestrol parametrelerinde anlamlı olarak daha düşüktü.
- Tromboze PAH grubunda EMR değeri anlamlı olarak daha düşük olduğunu belirledik.
- EMR ile birçok parametrede tromboze darlık varlığı ile anlamlı korelasyonlar izlendi.
- EMR parametresinin tromboze PAH ve hastane içi mortaliteyi anlamlı olarak predikte edebileceğini gözlemledik
- Hem kadın hem de erkek cinsiyetin ayrı ayrı değerlendirilmesinde EMR değerinin anlamlı olarak tromboze PAH grubunda azaldığını belirledik.
- ROC analizinde EMR'nin tromboze PAH için kullanılabilecek anlamlı bir biyobelirteç olduğunu bulduk. Sonuçlarda %74 sensitivite ve %66 spesifite ile 0.3038 değerinin cut of değeri olarak kullanılabileceği belirlendi.

7. KAYNAKÇA

1. Heald CL, Fowkes FGR, Murray GD, Price JF. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. Atherosclerosis. 2006 Nov 1;189(1):61–9.
2. Scully RE, Arnaoutakis DJ, DeBord Smith A, Semel M, Nguyen LL. Estimated annual health care expenditures in individuals with peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 2018 Feb 1;67(2):558–67.
3. Eid MA, Mehta KS, Goodney PP. Epidemiology of peripheral artery disease. Semin Vasc Surg. 2021 Mar 1;34(1):38–46.
4. Olin JW, Sealove BA. Peripheral Artery Disease: Current Insight Into the Disease and Its Diagnosis and Management. Mayo Clin Proc. 2010 Jul 1;85(7):678–92.
5. Narula N, Dannenberg AJ, Olin JW, Bhatt DL, Johnson KW, Nadkarni G, et al. Pathology of Peripheral Artery Disease in Patients With Critical Limb Ischemia. J Am Coll Cardiol. 2018 Oct 30;72(18):2152–63.
6. Shamaki GR, Markson F, Soji-Ayoade D, Agwuegbo CC, Bamgbose MO, Tamunoinemi BM. Peripheral Artery Disease: A Comprehensive Updated Review. Curr Probl Cardiol. 2022 Nov 1;47(11):101082.
7. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MMG, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. Circulation [Internet]. 2004 Feb 17 [cited 2024 Apr 20];109(6):733–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14970108/
8. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, Aboyans V, et al. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2018 May 22 [cited 2024 Apr 23];71(20):2306–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29540326/
9. Diehm C, Schuster A, Allenberg J, Darius H, Atherosclerosis RH, 2004 undefined. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. Elsevier [Internet]. [cited 2024 Apr 24]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021915003002041
10. Gerald F, Fowkes R, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. thelancet.comFGR Fowkes, D Rudan, I Rudan, V Aboyans, JO Denenberg, MM McDermott, PE NormanThe lancet, 2013•thelancet.com [Internet]. 2013 [cited 2024 Apr 23]; Available from: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/ PIIS0140-6736(13)61249-0/fulltext
11. Joosten M, Pai J, Bertoia M, Jama ER, 2012 undefined. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. jamanetwork.com [Internet].

[cited 2024 Apr 23]; Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/ article-abstract/1386609

12. Hirsch A, Criqui M, Jama DTJ, 2001 undefined. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. jamanetwork.com [Internet]. [cited 2024 Apr 24]; Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/194205
13. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, … DBJ of vascular, 2007 undefined. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. ElsevierB Sigvant, K Wiberg-Hedman, D Bergqvist, O Rolandsson, B Andersson, E PerssonJournal of vascular surgery, 2007•Elsevier [Internet]. [cited 2024 Apr 24]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S074152140700290X
14. 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 [Internet]. 2021 Aug 31 [cited 2024 Apr 26];144(9):E171–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34315230/
15. Song P, Fang Z, Wang H, Cai Y, Rahimi K, Zhu Y, et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. Lancet Glob Health [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 Apr 26];8(5):e721–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353319/
16. Allison MA, Ho E, Denenberg JO, Langer RD, Newman AB, Fabsitz RR, et al. Ethnic-specific prevalence of peripheral arterial disease in the United States. Am J Prev Med [Internet]. 2007 Apr [cited 2024 Apr 26];32(4):328–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov /17383564/
17. Alahdab F, Wang AT, Elraiyah TA, Malgor RD, Rizvi AZ, Lane MA, et al. A systematic review for the screening for peripheral arterial disease in asymptomatic patients. J Vasc Surg [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2024 Apr 26];61(3 Suppl):42S-53S. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ 25721066/
18. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. Circ Res [Internet]. 2015 Apr 24 [cited 2024 Apr 26];116(9):1509–26. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm. nih.gov/ 25908725/
19. Fridh E, Andersson M, Thuresson M, … BSEJ of, 2017 undefined. Amputation rates, mortality, and pre-operative comorbidities in patients revascularised for intermittent claudication or critical limb ischaemia: a population. ElsevierEB Fridh, M Andersson, M Thuresson, B Sigvant, B Kragsterman, S Johansson, P HasvoldEuropean Journal of Vascular and Endovascular Surgery, 2017•Elsevier [Internet]. [cited 2024 Apr 24]; Available from: https://www.sciencedirect.com/ science/article/pii/S1078588417304069
20. Sartipy F, Sigvant B, Lundin F, Vascular EWEJ of, 2018 undefined. Ten year mortality in different peripheral arterial disease stages: a population based observational study on outcome. ElsevierF Sartipy, B Sigvant, F Lundin, E WahlbergEuropean Journal of Vascular and Endovascular Surgery, 2018•Elsevier [Internet]. [cited 2024 Apr 24]; Available from: https://www.sciencedirect.com / science/article/pii/S1078588418300558

21. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, Guo Y, Adelman MA, Riles T, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: A population database of over 3.6 million subjects. J Am Coll Cardiol. 2013 Apr 23;61(16):1736–43.
22. Goodall R, Salciccioli J, … ADE journal of, 2021 undefined. Trends in peripheral arterial disease incidence and mortality in EU15+ countries 1990–2017. academic.oup.comR Goodall, JD Salciccioli, AH Davies, D Marshall, J ShalhoubEuropean journal of preventive cardiology, 2021•academic.oup.com [Internet]. [cited 2024 Apr 24]; Available from: https://academic.oup.com/eurjpc/article-abstract/28/11/1201/6374166
23. Søgaard M, Nordanstig J, Eldrup N, Behrendt CA. A thought-provoking statement regarding the treatment of patients with peripheral arterial disease: Is there more than just the tip of an iceberg? Vasa - European Journal of Vascular Medicine. 2023 Mar 1;52(2):77–80.
24. Soor GS, Vukin I, Leong SW, Oreopoulos G, Butany J. Peripheral vascular disease: Who gets it and why? A histomorphological analysis of 261 arterial segments from 58 cases. Pathology. 2008;40(4):385–91.
25. O'Neill WC, Han KH, Schneider TM, Hennigar RA. Prevalence of nonatheromatous lesions in peripheral arterial disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015 Feb 2;35(2):439–47.
26. Michaels J. Second European Consensus Document on Chronic Critical Limb Ichaemia. Eur J Vasc Surg. 1993;7(2):223.
27. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clment D, Collet JP, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J [Internet]. 2011 Nov 1 [cited 2024 Apr 26];32(22):2851–906. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ 21873417/
28. Abu Dabrh AM, Steffen MW, Undavalli C, Asi N, Wang Z, Elamin MB, et al. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. J Vasc Surg [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2024 Apr 26];62(6):1642-1651.e3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ 26391460/
29. Sigvant B, Lundin F, and EWEJ of V, 2016 undefined. The risk of disease progression in peripheral arterial disease is higher than expected: a meta-analysis of mortality and disease progression in peripheral. ElsevierB Sigvant, F Lundin, E WahlbergEuropean Journal of Vascular and Endovascular Surgery, 2016•Elsevier [Internet]. [cited 2024 Apr 24]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1078588415007753
30. Smith F, Lee A, Price J, … M van WJ of vascular, 2003 undefined. Changes in ankle brachial index in symptomatic and asymptomatic subjects in the general population. ElsevierFB Smith, AJ Lee, JF Price, MCW van Wijk, FGR FowkesJournal of vascular surgery, 2003•Elsevier [Internet]. [cited 2024 Apr 24]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/ article/pii/ S0741521403010218
31. Krishna M, Oommen AM, Sam Paul JG, Abraham VJ, George K. Prevalence of intermittent claudication in rural and urban Vellore, Tamil Nadu, India: a population-based study.

ijsurgery.comM Krishna, AM Oommen, VJ Abraham, K GeorgeInternational Surgery Journal, 2018•ijsurgery.com [Internet]. 2018 [cited 2024 Apr 24];5(7):2620–2. Available from: https://www.ijsurgery.com/index.php/isj/article/view/3110

32. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, Ibañez B, López-Melgar B, Laclaustra M, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. Circulation [Internet]. 2015 Jun 16 [cited 2024 Apr 26];131(24):2104–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25882487/
33. Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernández-Ortiz A, Fuster V, León-Latre M, Jiménez-Borreguero LJ, et al. Femoral and Carotid Subclinical Atherosclerosis Association With Risk Factors and Coronary Calcium: The AWHS Study. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2016 Mar 22 [cited 2024 Apr 26];67(11):1263–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ 26988945/
34. Fowkes FGR, Low LP, Tuta S, Kozak J. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. Eur Heart J [Internet]. 2006 Aug [cited 2024 Apr 26];27(15):1861–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16820367/
35. Mills JL. Lower limb ischaemia in patients with diabetic foot ulcers and gangrene: recognition, anatomic patterns and revascularization strategies. Diabetes Metab Res Rev [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2024 Apr 26];32 Suppl 1:239–45. Available from: https://pubmed.ncbi. nlm.nih.gov /26455728/
36. Al-Sharydah AM, Alzahrani KS, Alghanimi IA, Alanazi MM, Alharbi RE. Anatomical Distribution Patterns of Peripheral Arterial Disease in the Upper Extremities According to Patient Characteristics: A Retrospective Cohort Study. Vasc Health Risk Manag. 2023;19:871–83.
37. Krishna SM, Moxon J V., Golledge J. A review of the pathophysiology and potential biomarkers for peripheral artery disease. Int J Mol Sci [Internet]. 2015 May 18 [cited 2024 Apr 26];16(5):11294–322. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25993296/
38. Cooke JP, Meng S. Vascular Regeneration in Peripheral Artery Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 Apr 26];40(7):1627–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32434408/
39. Narula N, Olin JW, Narula N. Pathologic Disparities Between Peripheral Artery Disease and Coronary Artery Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Apr 26];40(9):1982–9. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161 /ATVBAHA.119.312864
40. Narula N, Dannenberg AJ, Olin JW, Bhatt DL, Johnson KW, Nadkarni G, et al. Pathology of Peripheral Artery Disease in Patients With Critical Limb Ischemia. J Am Coll Cardiol. 2018 Oct 30;72(18):2152–63.
41. Narula N, Dannenberg AJ, Olin JW, Bhatt DL, Johnson KW, Nadkarni G, et al. Pathology of Peripheral Artery Disease in Patients With Critical Limb Ischemia. J Am Coll Cardiol. 2018 Oct 30;72(18):2152–63.

42. Torii S, Mustapha JA, Narula J, Mori H, Saab F, Jinnouchi H, et al. Histopathologic Characterization of Peripheral Arteries in Subjects With Abundant Risk Factors: Correlating Imaging With Pathology. JACC Cardiovasc Imaging. 2019 Aug 1;12(8P1):1501–13.
43. Soor GS, Vukin I, Leong SW, Oreopoulos G, Butany J. Peripheral vascular disease: Who gets it and why? A histomorphological analysis of 261 arterial segments from 58 cases. Pathology. 2008;40(4):385–91.
44. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, Aboyans V, et al. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial. J Am Coll Cardiol. 2018 May 22;71(20):2306–15.
45. Farah BQ, Ritti-Dias RM, Montgomery PS, Casanegra AI, Silva-Palacios F, Gardner AW. Sedentary behavior is associated with impaired biomarkers in claudicants. J Vasc Surg. 2016 Mar 1;63(3):657–63.
46. Housley E, Leng GC, Donnan PT, Fowkes FGR. Physical activity and risk of peripheral arterial disease in the general population: Edinburgh artery study. J Epidemiol Community Health (1978). 1993;47(6):475–80.
47. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update a report from the American Heart Association. Circulation. 2020;141(9):E139–596.
48. Ding N, Sang Y, Chen J, Ballew SH, Kalbaugh CA, Salameh MJ, et al. Cigarette Smoking, Smoking Cessation, and Long-Term Risk of 3 Major Atherosclerotic Diseases. J Am Coll Cardiol. 2019 Jul 30;74(4):498–507.
49. care ADAD, 2003 undefined. Peripheral arterial disease in people with diabetes. search.proquest.comAmerican Diabetes AssociationDiabetes care, 2003•search.proquest.com [Internet]. 2003 Dec [cited 2024 Apr 27];26(12):3333–41. Available from: https://search.proquest.com/openview/fcc5854a9530f58798c8027385dfe6bf/1?pq-origsite= gscholar & cbl=47715
50. Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: An epidemiologic view. Diabetes Metab Rev. 1987;3(2):463–524.
51. Ding N, Kwak L, Ballew SH, Jaar B, Hoogeveen RC, Ballantyne CM, et al. Traditional and nontraditional glycemic markers and risk of peripheral artery disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Atherosclerosis. 2018 Jul 1;274:86–93.
52. Cheng YJ, Kanaya AM, Araneta MRG, Saydah SH, Kahn HS, Gregg EW, et al. Prevalence of Diabetes by Race and Ethnicity in the United States, 2011-2016. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2019 Dec 24;322(24):2389–98.
53. Geiss LS, Li Y, Hora I, Albright A, Rolka D, Gregg EW. Resurgence of diabetes-related nontraumatic lower-extremity amputation in the young and middle-aged adult U.S. Population. Diabetes Care. 2019 Jan 1;42(1):50–4.
54. Walsh J, Hoffstad O, … MSD, 2016 undefined. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. Wiley Online LibraryJW Walsh, OJ Hoffstad,

MO Sullivan, DJ MargolisDiabetic Medicine, 2016•Wiley Online Library [Internet]. 2016 [cited 2024 Apr 27];33(11):1493–8. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dme.13054?casa_token=-B_LkqoGYLMAAAAA:6kpB1-WdFHa YJ FB JzbmVGeQ1PHDhKqrXHiYcAML9TeyoVvsTBW9gOfxTALXBxis_ykeIskOxvaI-6Po

55. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, medicine YBA of, et al. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. Taylor & FrancisP Zhang, J Lu, Y Jing, S Tang, D Zhu, Y BiAnnals of medicine, 2017•Taylor & Francis [Internet]. 2016 Feb 17 [cited 2024 Apr 27];49(2):106–16. Available from: https://www.tandfonline.com/ doi/abs/10.1080/07853890.2016.1231932
56. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: Glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med. 2004 Sep 21;141(6).
57. Morbach S, Furchert H, Gröblinghoff U, Hoffmeier H, Kersten K, Klauke GT, et al. Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: amputation and death over the course of a decade. Am Diabetes AssocS Morbach, H Furchert, U Gröblinghoff, H Hoffmeier, K Kersten, GT Klauke, U KlempDiabetes care, 2012•Am Diabetes Assoc [Internet]. 2012 Oct [cited 2024 Apr 27];35(10):2021–7. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article-abstract/35/10/2021/38556
58. Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Pio Hong J, et al. Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). Wiley Online LibraryRJ Hinchliffe, RO Forsythe, J Apelqvist, EJ Boyko, R Fitridge, JP Hong, K Katsanos, JL MillsDiabetes/metabolism research and reviews, 2020•Wiley Online Library [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Apr 27];36(S1). Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/dmrr. 3276?casa_token= ImETf7xU1nAAAAAA:n1d04ADMgsKWA3Whw96qjpQNk44 N5g3 Eqy V2 Mbf1svVwIO7I4U KpaOLnmr4pfJDdA4pptQHzVPhTXvU
59. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FGR, Lowe GDO, Housley E. The relationship between cigarette smoking and cardiovascular risk factors in peripheral arterial disease compared with ischaemic heart disease. The Edinburgh Artery Study. Eur Heart J. 1995;16(11):1542–8.
60. Willigendael EM, Teijink JAW, Bartelink ML, Kuiken BW, Boiten J, Moll FL, et al. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 2004;40(6):1158–65.
61. Planas A, Clará A, Marrugat J, Pou JM, Gasol A, De Moner A, et al. Age at onset of smoking is an independent risk factor in peripheral artery disease development. J Vasc Surg. 2002;35(3):506–9.
62. Ding N, Sang Y, Chen J, Ballew SH, Kalbaugh CA, Salameh MJ, et al. Cigarette Smoking, Smoking Cessation, and Long-Term Risk of 3 Major Atherosclerotic Diseases. J Am Coll Cardiol. 2019 Jul 30;74(4):498–507.
63. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg. 2007 Jan;45(1 SUPPL.).

64. Lo RC, Bensley RP, Dahlberg SE, Matyal R, Hamdan AD, Wyers M, et al. Presentation, treatment, and outcome differences between men and women undergoing revascularization or amputation for lower extremity peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 2014;59(2).
65. McGinigle KL, Kalbaugh CA, Marston WA. Living in a medically underserved county is an independent risk factor for major limb amputation. J Vasc Surg. 2014 Mar;59(3):737–41.
66. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. Circulation [Internet]. 1993 Sep [cited 2024 Apr 28];88(3):837–45. Available from: http://ahajournals.org
67. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson PWF. Intermittent claudication: A risk profile from the Framingham Heart Study. Circulation. 1997 Jul 1;96(1):44–9.
68. Gurdasani D, Sjouke B, Tsimikas S, Hovingh GK, Luben RN, Wainwright NWJ, et al. Lipoprotein(a) and risk of coronary, cerebrovascular, and peripheral artery disease: The EPIC-norfolk prospective population study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012 Dec;32(12):3058–65.
69. Aday AW, Lawler PR, Cook NR, Ridker PM, Mora S, Pradhan AD. Lipoprotein Particle Profiles, Standard Lipids, and Peripheral Artery Disease Incidence: Prospective Data from the Women's Health Study. Circulation. 2018 Nov 20;138(21):2330–41.
70. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. New England Journal of Medicine. 2019 Jan 3;380(1):11–22.
71. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MGM, Hofman A, Hoes AW. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. Arch Intern Med. 2000 Oct 23;160(19):2934–8.
72. Lu Y, Ballew SH, Tanaka H, Szklo M, Heiss G, Coresh J, et al. 2017 ACC/AHA blood pressure classification and incident peripheral artery disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Eur J Prev Cardiol. 2020 Jan 1;27(1):51–9.
73. Joosten M, Pai J, Bertoia M, Jama ER, 2012 undefined. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. jamanetwork.com [Internet]. [cited 2024 Apr 28]; Available from: https://jamanetwork.com/ journals/jama/article-abstract/1386609
74. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GDO, Fowkes FGR. Inflammatory, haemostatic, and rheological markers for incident peripheral arterial disease: Edinburgh Artery Study. Eur Heart J. 2007 Feb;28(3):354–62.
75. Smith F, Lee A, Hau C, … ARB coagulation &, 2000 undefined. Plasma fibrinogen, haemostatic factors and prediction of peripheral arterial disease in the Edinburgh Artery Study. journals.lww.com [Internet]. [cited 2024 Apr 28]; Available from: https://journals.lww.com/ bloodcoagulation/ abstract/ 2000/01000/Plasma_fibrinogen,_haemostatic_factors_and.5.aspx
76. Beckman JA, Duncan MS, Alcorn CW, So-Armah K, Butt AA, Goetz MB, et al. Association of human immunodeficiency virus infection and risk of peripheral artery disease. Circulation. 2018;138(3):255–65.

77. Wattanakit K, Williams JE, Schreiner PJ, Hirsch AT, Folsom AR. Association of anger proneness, depression and low social support with peripheral arterial disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. journals.sagepub.comK Wattanakit, JE Williams, PJ Schreiner, AT Hirsch, AR FolsomVascular medicine, 2005•journals.sagepub.com [Internet]. 2005 [cited 2024 Apr 28];10(3):199–206. Available from: https://journals.sagepub.com/ doi/abs/10.1191/ 1358863x05vm622oa
78. Grenon SM, Hiramoto J, Smolderen KG, Vittinghoff E, Whooley MA, Cohen BE. Association Between Depression and Peripheral Artery Disease: Insights From the Heart and Soul Study. J Am Heart Assoc. 2012 Aug 6;1(4).
79. McDermott MM, Guralnik JM, Tian L, Kibbe MR, Ferrucci L, Zhao L, et al. Incidence and prognostic significance of depressive symptoms in peripheral artery disease. J Am Heart Assoc. 2015;5(3).
80. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. Circ Res. 2015 Apr 24;116(9):1509–26.
81. Vliegenthart R, Geleijnse J, … AHA journal of, 2002 undefined. Alcohol consumption and risk of peripheral arterial disease: the Rotterdam study. academic.oup.comR Vliegenthart, JM Geleijnse, A Hofman, WT Meijer, FJA van Rooij, DE GrobbeeAmerican journal of epidemiology, 2002•academic.oup.com [Internet]. [cited 2024 May 1]; Available from: https://academic.oup.com/aje/article-abstract/155/4/332/158279
82. Khandanpour N, Loke Y, Meyer F, … BJEJ of, 2009 undefined. Homocysteine and peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis. ElsevierN Khandanpour, YK Loke, FJ Meyer, B Jennings, MP ArmonEuropean Journal of Vascular and Endovascular Surgery, 2009•Elsevier [Internet]. [cited 2024 May 1]; Available from: https://www.sciencedirect.com/ science/article/pii/S1078588409002482
83. September is Peripheral Artery Disease Awareness Month – Vascular Surgery Associates [Internet]. [cited 2024 Apr 27]. Available from: https://vascularsurgeryassociates.com/s eptember-is-peripheral-artery-disease-awareness-month/
84. Hirsch AT, Haskal ZJ, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, et al. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic) a. Am Heart AssocAT Hirsch, ZJ Haskal, NR Hertzer, CW Bakal, MA Creager, JL Halperin, LF Hiratzkacirculation, 2006•Am Heart Assoc [Internet]. 2006 [cited 2024 May 1];113(11):e463–654. Available from: https://www.ahajournals.org/ doi/abs/10.1161/circulationaha.106.174526
85. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. Circulation [Internet]. 1985 [cited 2024 May 1];71(3):510–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3156006/
86. Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, Geraghty PJ, McKinsey JF, Mills JL, et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities:

management of asymptomatic disease and claudication. J Vasc Surg [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2024 May 1];61(3 Suppl):2S-41S.e1. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25638515/

87. McDermott MMG, Fried L, Simonsick E, Ling S, Guralnik JM. Asymptomatic peripheral arterial disease is independently associated with impaired lower extremity functioning: the women's health and aging study. Circulation [Internet]. 2000 Mar 7 [cited 2024 May 1];101(9):1007–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10704168/
88. Norgren L, Hiatt WR, Bell K, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2007;33(1 SUPPL.).
89. Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG, Hirsch AT. Exercise training for claudication. N Engl J Med [Internet]. 2002 Dec 12 [cited 2024 May 1];347(24):1941–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12477945/
90. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White J V., Dick F, Fitridge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. J Vasc Surg [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2024 May 1];69(6S):3S-125S.e40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31159978/
91. Surgery FBTJ of C, 2013 undefined. Meta-analysis of the prevalence, incidence and natural history of critical limb ischemia. europepmc.orgF BiancariThe Journal of Cardiovascular Surgery, 2013•europepmc.org [Internet]. [cited 2024 May 1]; Available from: https://europepmc.org/article/med/24126504
92. Olin JW, Sealove BA. Peripheral Artery Disease: Current Insight Into the Disease and Its Diagnosis and Management. Mayo Clin Proc. 2010 Jul 1;85(7):678–92.
93. Lederle FA, Simel DL. The rational clinical examination. Does this patient have abdominal aortic aneurysm? JAMA [Internet]. 1999 Jan 6 [cited 2024 May 1];281(1):77–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9892455/
94. Clinics JAS, 2020 undefined. Vascular assessment of the lower extremity with a chronic wound. surgical.theclinics.com [Internet]. [cited 2024 May 1]; Available from: https://www.surgical.theclinics.com/article/S0039-6109(20)30053-0/abstract
95. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg [Internet]. 2007 Jan [cited 2024 May 1];45 Suppl S(1 SUPPL.). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17223489/
96. Jaff MR, White CJ, Hiatt WR, Fowkes GR, Dormandy J, Razavi M, et al. An update on methods for revascularization and expansion of the TASC lesion classification to include below-the-knee arteries: A supplement to the inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II): The TASC steering committee. Catheter Cardiovasc Interv [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2024 May 1];86(4):611–25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26256456/
97. Heald CL, Fowkes FGR, Murray GD, Price JF. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. Atherosclerosis. 2006 Nov 1;189(1):61–9.

98. Herraiz-Adillo Á, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Pozuelo-Carrascosa DP, Solera-Martínez M. The accuracy of toe brachial index and ankle brachial index in the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis. 2020 Dec 1;315:81–92.
99. Lijmer JG, Hunink MGM, Van Den Dungen JJAM, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. Ultrasound Med Biol. 1996;22(4):391–8.
100. 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 Dec 11;126(24):2890–909.
101. Aboyans V, epidemiology MCJ of clinical, 2006 undefined. Can we improve cardiovascular risk prediction beyond risk equations in the physician's office? ElsevierV Aboyans, MH CriquiJournal of clinical epidemiology, 2006•Elsevier [Internet]. [cited 2024 May 1]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/ article/pii/ S0895435605004014
102. Koelemay MJW, Den Hartog D, Prins MH, Kromhout JG, Legemate DA, Jacobs MJHM. Diagnosis of arterial disease of the lower extremities with duplex ultrasonography. Br J Surg [Internet]. 1996 [cited 2024 May 1];83(3):404–9. Available from: https://pubmed. ncbi.nlm.nih.gov/8665208/
103. Visser K, Hunink MGM. Peripheral arterial disease: Gadolinium-enhanced MR angiography versus color-guided duplex US - A meta-analysis. Radiology. 2000;216(1):67–77.
104. Collins R, Cranny G, Burch J, Aguiar-Ibáñez R, Craig D, Wright K, et al. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic. researchonline.lshtm.ac.ukR Collins, G Cranny, J Burch, R Aguiar-Ibanez, D Craig, K Wright, E Berry, M GoughHealth technology assessment (Winchester, England), 2007•researchonline.lshtm.ac.uk [Internet]. 2007 [cited 2024 May 1];11(20). Available from: https://researchonline.lshtm. ac.uk/id/eprint/9259/
105. Collins R, Cranny G, Burch J, Aguiar-Ibáñez R, Craig D, Wright K, et al. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic. researchonline.lshtm.ac.ukR Collins, G Cranny, J Burch, R Aguiar-Ibanez, D Craig, K Wright, E Berry, M GoughHealth technology assessment (Winchester, England), 2007•researchonline.lshtm.ac.uk [Internet]. 2007 [cited 2024 May 1];11(20). Available from: https://researchonline.lshtm.ac. uk/id/eprint/9259/
106. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJW. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA [Internet]. 2009 Jan 28 [cited 2024 May 2];301(4):415–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19176443/
107. Prince MR, Meaney JFM. Expanding role of MR angiography in clinical practice. Eur Radiol [Internet]. 2006 [cited 2024 May 2];16 Suppl 2(SUPPL. 2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16802437/
108. Meaney JFM, Ridgway JP, Chakraverty S, Robertson I, Kessel D, Radjenovic A, et al. Stepping-table gadolinium-enhanced digital subtraction MR angiography of the aorta and lower extremity

arteries: preliminary experience. Radiology [Internet]. 1999 [cited 2024 May 2];211(1):59–67. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10189454/

109. Grist TM. MRA of the Abdominal Aorta and Lower Extremities. J Magn Reson Imaging [Internet]. 2000 [cited 2024 May 2];11:32–43. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com / doi/10.1002/
110. Olin JW, Kaufman JA, Bluemke DA, Bonow RO, Gerhard MD, Jaff MR, et al. Atherosclerotic vascular disease conference: Writing group IV: Imaging. Circulation [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2024 May 2];109(21):2626–33. Available from: https://www.ahajournals.org/ doi/abs/10.1161/01.CIR.0000128521.02390.72
111. Gates J, Hartnell GG. Optimized diagnostic angiography in high-risk patients with severe peripheral vascular disease. Radiographics [Internet]. 2000 [cited 2024 May 3];20(1):121–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10682777/
112. Olin JW, Sealove BA. Peripheral Artery Disease: Current Insight Into the Disease and Its Diagnosis and Management. Mayo Clin Proc [Internet]. 2010 [cited 2024 May 1];85(7):678. Available from: /pmc/articles/PMC2894725/
113. Khan N, Rahim S, Anand S, Simel D, Jama AP, 2006 undefined. Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? jamanetwork.com [Internet]. [cited 2024 May 3]; Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/202296
114. Haigh KJ, Bingley J, Golledge J, Walker PJ. Barriers to screening and diagnosis of peripheral artery disease by general practitioners. Vascular Medicine (United Kingdom). 2013 Dec;18(6):325–30.
115. Mohler Iii ER, Treat-Jacobson D, Reilly MP, Cunningham KE, Miani M, Criqui MH, et al. Utility and barriers to performance of the ankle brachial index in primary care practice. journals.sagepub.comER Mohler III, D Treat-Jacobson, MP Reilly, KE Cunningham, M Miani, MH Criqui, WR HiattVascular Medicine, 2004•journals.sagepub.com [Internet]. 2004 [cited 2024 Apr 28];9(4):253–60. Available from: https://journals.sagepub.com/ doi/abs/10. 1191/1358863 x04vm559oa
116. Fung ET, Wilson AM, Zhang F, Harris N, Edwards KA, Olin JW, et al. A biomarker panel for peripheral arterial disease. journals.sagepub.comET Fung, AM Wilson, F Zhang, N Harris, KA Edwards, JW Olin, JP CookeVascular Medicine, 2008•journals.sagepub.com [Internet]. 2008 [cited 2024 Apr 28];13(3):217–24. Available from: https://journals. sagepub.com/ doi/abs/10.1177/1358863X08089276
117. Hiatt WR, Zakharyan A, Fung ET, Crutcher G, Smith A, Stanford C, et al. A validated biomarker panel to identify peripheral artery disease. Vascular Medicine (United Kingdom). 2012 Dec;17(6):386–93.
118. Kals J, Zagura M, Serg M, Kampus P, Zilmer K, Unt E, et al. β2-microglobulin, a novel biomarker of peripheral arterial disease, independently predicts aortic stiffness in these patients. Scand J Clin Lab Invest. 2011 Jul;71(4):257–63.
119. Moxon J V., Liu D, Wong G, Weir JM, Behl-Gilhotra R, Bradshaw B, et al. Comparison of the serum lipidome in patients with abdominal aortic aneurysm and peripheral artery disease. Circ Cardiovasc Genet. 2014;7(1):71–9.

120. Bertoia ML, Pai JK, Lee JH, Taleb A, Joosten MM, Mittleman MA, et al. Oxidation-specific biomarkers and risk of peripheral artery disease. J Am Coll Cardiol. 2013 May 28;61(21):2169–79.
121. Signorelli SS, Anzaldi M, Fiore V, Simili M, Puccia G, Libra M, et al. Patients with unrecognized peripheral arterial disease (PAD) assessed by ankle-brachial index (ABI) present a defined profile of proinflammatory markers compared to healthy subjects. Cytokine. 2012 Aug;59(2):294–8.
122. Dong M, Jiang X, Liao J, cardiology BYC, 2013 undefined. Elevated Rho-Kinase Activity as a Marker Indicating Atherosclerosis and Inflammation Burden in Polyvascular Disease Patients With Concomitant Coronary and. Wiley Online LibraryM Dong, X Jiang, JK Liao, BP YanClinical cardiology, 2013•Wiley Online Library [Internet]. 2013 Jun [cited 2024 May 1];36(6):347–51. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/ 10.1002/clc.22118
123. Batinic K, Höbaus C, Grujicic M, Steffan A, Jelic F, Lorant D, et al. YKL-40 is elevated in patients with peripheral arterial disease and diabetes or pre-diabetes. Atherosclerosis. 2012 Jun;222(2):557–63.
124. Moreno JA, Dejouvencel T, Labreuche J, Smadja DM, Dussiot M, Martin-Ventura JL, et al. Peripheral artery disease is associated with a high CD163/TWEAK plasma ratio. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010 Jun;30(6):1253–62.
125. Krishna SM, Moxon J V., Golledge J. A Review of the Pathophysiology and Potential Biomarkers for Peripheral Artery Disease. Int J Mol Sci [Internet]. 2015 May 18 [cited 2024 Apr 28];16(5):11294. Available from: /pmc/articles/PMC4463701/
126. Young J, Paul N, Karatas T, … SKJ of V, 2019 undefined. Cigarette smoking intensity informs outcomes after open revascularization for peripheral artery disease. ElsevierJC Young, NJ Paul, TB Karatas, SA Kondrasov, KL McGinigle, JR Crowner, L PascarellaJournal of Vascular Surgery, 2019•Elsevier [Internet]. [cited 2024 May 3]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S074152141931033X
127. Indes JE, Mandawat A, Tuggle CT, Muhs B, Sosa JA. Endovascular procedures for aorto-iliac occlusive disease are associated with superior short-term clinical and economic outcomes compared with open surgery in the inpatient population. J Vasc Surg [Internet]. 2010 [cited 2024 May 5];52(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20691560/
128. Indes JE, Mandawat A, Tuggle CT, Muhs B, Sosa JA. Endovascular procedures for aorto-iliac occlusive disease are associated with superior short-term clinical and economic outcomes compared with open surgery in the inpatient population. J Vasc Surg [Internet]. 2010 [cited 2024 May 5];52(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20691560/
129. Hobbs SD, Wilmink ABM, Adam DJ, Bradbury AW. Assessment of smoking status in patients with peripheral arterial disease. J Vasc Surg [Internet]. 2005 [cited 2024 May 5];41(3):451–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15838479/
130. Mahe G, Carsin M, nutrition MZP health, 2011 undefined. Dietary pattern, a modifiable risk factor that can be easily assessed for atherosclerosis vascular disease prevention in clinical practice. cambridge.orgG Mahe, M Carsin, M Zeeny, JP De BosscherePublic health nutrition, 2011•cambridge.org [Internet]. [cited 2024 May 5];14(2):319–26. Available from:

https://www.cambridge.org/core/journals/public-health-nutrition/article/dietary-pattern-a-modifiable-risk-factor-that-can-be-easily-assessed-for-atherosclerosis-vascular-disease-prevention-in-clinical-practice/09DB0FE5C41BF74701B51CA4733D562B

131. Visseren ;, Mach FLJ;, Smulders F;, Carballo YM;, Koskinas D;, Back KC;, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice. academic.oup.comFLJ Visseren, F Mach, YM Smulders, D Carballo, KC Koskinas, M Bäck, A Benetos, A BiffiEuropean heart journal, 2021•academic.oup.com [Internet]. [cited 2024 May 5]; Available from: https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/42/34/3227/6358713
132. Gerald F, Fowkes R, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. thelancet.comFGR Fowkes, D Rudan, I Rudan, V Aboyans, JO Denenberg, MM McDermott, PE NormanThe lancet, 2013•thelancet.com [Internet]. 2013 [cited 2024 May 5]; Available from: https://www.thelancet.com/journals/ lancet/ article/ PIIS0140-6736(13)61249-0/fulltext
133. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise Rehabilitation Programs for the Treatment of Claudication Pain: A Meta-analysis. JAMA [Internet]. 1995 Sep 27 [cited 2024 May 5];274(12):975–80. Available from: https://jamanetwork.com/journals/ jama/ fullarticle/ 389686
134. Regensteiner JG, Gardner A, Hiatt WR. Exercise testing and exercise rehabilitation for patients with peripheral arterial disease: status in 1997. Vasc Med [Internet]. 1997 [cited 2024 May 5];2(2):147–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9546957/
135. Regensteiner JG, Steiner JF, Hiatt WR. Exercise training improves functional status in patients with peripheral arterial disease. J Vasc Surg [Internet]. 1996 [cited 2024 May 5];23(1):104–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8558725/
136. Thanigaimani S, Phie J, Sharma C, Wong S, Ibrahim M, Huynh P, et al. Network Meta-Analysis Comparing the Outcomes of Treatments for Intermittent Claudication Tested in Randomized Controlled Trials. Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease [Internet]. 2021 May 5 [cited 2024 May 6];10(9):19672. Available from: /pmc/articles/PMC8200724/
137. Hess C, Jama WH, 2018 undefined. Antithrombotic therapy for peripheral artery disease in 2018. jamanetwork.com [Internet]. [cited 2024 May 5]; Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2683733
138. Adelborg K, … JSA of T, 2015 undefined. Arterial cardiovascular events and mortality following venous thromboembolism. ncbi.nlm.nih.govK Adelborg, J Sundbøll, HT SørensenAnnals of Translational Medicine, 2015•ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. [cited 2024 May 5]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4481358/
139. Fowkes FGR, Price JF, Stewart MCW, Butcher I, Leng GC, Pell ACH, et al. Aspirin for Prevention of Cardiovascular Events in a General Population Screened for a Low Ankle Brachial Index: A

Randomized Controlled Trial. JAMA [Internet]. 2010 Mar 3 [cited 2024 May 5];303(9):841–8. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama /fullarticle/185471

140. Baigent C, Sudlow C, Collins R, Peto R. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ [Internet]. 2002 Jan 12 [cited 2024 May 5];324(7329):71–86. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11786451/
141. Gent M. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet [Internet]. 1996 Nov 16 [cited 2024 May 5];348(9038):1329–39. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8918275/
142. Hiatt WR, Fowkes FGR, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. New England Journal of Medicine [Internet]. 2017 Jan 5 [cited 2024 May 5];376(1):32–40. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611688
143. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. Eur Heart J [Internet]. 2009 Jan [cited 2024 May 5];30(2):192–201. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19136484/
144. Bosch SS;, Eikelboom J;, Connolly JW, Diaz SJ;, Widimsky R;, Aboyans P;, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. thelancet.comSS Anand, J Bosch, JW Eikelboom, SJ Connolly, R Diaz, P Widimsky, V Aboyans, M AlingsThe Lancet, 2018•thelancet.com [Internet]. [cited 2024 May 5]; Available from: https://www.thelancet.com/ journals/ lancet/article/PIIS0140-6736(17)32409-1/fulltext
145. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. N Engl J Med [Internet]. 2020 May 21 [cited 2024 May 6];382(21):1994–2004. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ 32222135/
146. Katsanos K, Spiliopoulos S, Saha P, Diamantopoulos A, Karunanithy N, Krokidis M, et al. Comparative efficacy and safety of different antiplatelet agents for prevention of major cardiovascular events and leg amputations in patients with peripheral arterial disease: A systematic review and network meta- analysis. PLoS One. 2015 Aug 14;10(8).
147. Kherallah RY, Khawaja M, Olson M, Angiolillo D, Birnbaum Y. Cilostazol: a Review of Basic Mechanisms and Clinical Uses. Cardiovasc Drugs Ther [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2024 May 6];36(4):777–92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33860901/
148. Brown T, Forster RB, Cleanthis M, Mikhailidis DP, Stansby G, Stewart M. Cilostazol for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2021 Jun 30 [cited 2024 May 6];6(6). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34192807/
149. Desai K, Han B, Kuziez L, Yan Y, Zayed MA. Literature review and meta-analysis of the efficacy of cilostazol on limb salvage rates after infrainguinal endovascular and open revascularization. J Vasc Surg [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 May 6];73(2):711-721.e3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32891809/

150. Castellsague J, Perez-Gutthann S, Calingaert B, Bui C, Varas-Lorenzo C, Arana A, et al. Characterization of new users of cilostazol in the UK, Spain, Sweden, and Germany. Pharmacoepidemiol Drug Saf [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2024 May 6];26(6):615. Available from: /pmc/articles/PMC5484386/
151. Franzini E, Sellak H, Babin-Chevaye C, Hakim J, Pasquier C. Effects of pentoxifylline on the adherence of polymorphonuclear neutrophils to oxidant-stimulated human endothelial cells: involvement of cyclic AMP. J Cardiovasc Pharmacol [Internet]. 1995 [cited 2024 May 6];25 Suppl 2:S92–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8699872/
152. Strano A, Davi G, Avellone G, Novo S, Pinto A. Double-blind, crossover study of the clinical efficacy and the hemorheological effects of pentoxifylline in patients with occlusive arterial disease of the lower limbs. Angiology [Internet]. 1984 [cited 2024 May 6];35(7):459–66. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6380350/
153. Hood SC, Moher D, Barber GG. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials. CMAJ: Canadian Medical Association Journal [Internet]. 1996 Oct 10 [cited 2024 May 6];155(8):1053. Available from: /pmc/articles/PMC1335354/?report=abstract
154. Girolami B, Bernardi E, Prins MH, Ten Cate JW, Hettiarachchi R, Prandoni P, et al. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis. Arch Intern Med [Internet]. 1999 Feb 22 [cited 2024 May 6];159(4):337–45. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10030306/
155. McDermott MMG, Mandapat AL, Moates A, Albay M, Chiou E, Celic L, et al. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. Arch Intern Med [Internet]. 2003 Oct 13 [cited 2024 May 5];163(18):2157–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14557213/
156. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2007 [cited 2024 May 5];2007(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17943736/
157. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). Circulation [Internet]. 2018 Jan 23 [cited 2024 May 5];137(4):338–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29133605/
158. Wolf S, Spirk D, Forgo G, Sebastian T, Voci D, Kucher N, et al. Prevalent use of high-intensity statin therapy and LDL-C target attainment among PAD patients undergoing angioplasty. Vasa [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 May 5];51(6):357–64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36052607/
159. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskina KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias : Lipid modification to reduce cardiovascular risk.

Atherosclerosis [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2024 May 5];290:140–205. Available from: http://hdl.handle.net/10138/307445

160. Schillinger M, Minar E. Percutaneous treatment of peripheral artery disease: Novel techniques. Circulation [Internet]. 2012 Nov 13 [cited 2024 May 6];126(20):2433–40. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.036574
161. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White J V., Dick F, Fitridge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. J Vasc Surg [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2024 May 6];69(6S):3S-125S.e40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31159978/
162. Agarwal S, Sud K, Shishehbor MH. Nationwide Trends of Hospital Admission and Outcomes among Critical Limb Ischemia Patients from 2003-2011. J Am Coll Cardiol. 2016 Apr 26;67(16):1901–13.
163. Norgren L, Hiatt W, Dormandy J, … MNJ of vascular, 2007 undefined. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). ElsevierL Norgren, WR Hiatt, JA Dormandy, MR Nehler, KA Harris, FGR FowkesJournal of vascular surgery, 2007•Elsevier [Internet]. [cited 2024 May 9]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/ article/pii/ S0741521406022968
164. Capek P, McLean G, Circulation HB, 1991 undefined. Femoropopliteal angioplasty. Factors influencing long-term success. europepmc.orgP Capek, GK McLean, HD BerkowitzCirculation, 1991•europepmc.org [Internet]. [cited 2024 May 9]; Available from: https://europepmc. org/article/med/1825050
165. Becquemin J, Favre J, Marzelle J, … CNJ of vascular, 2003 undefined. Systematic versus selective stent placement after superficial femoral artery balloon angioplasty: a multicenter prospective randomized study. ElsevierJP Becquemin, JP Favre, J Marzelle, C Nemoz, C Corsin, A LeizoroviczJournal of vascular surgery, 2003•Elsevier [Internet]. [cited 2024 May 9]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0741521402752968
166. Vroegindeweij D, Vos LD, Tielbeek A V., Buth J, Bosch HCMVD. Balloon angioplasty combined with primary stenting versus balloon angioplasty alone in femoropopliteal obstructions: A comparative randomized study. Cardiovasc Intervent Radiol. 1997 Nov;20(6):420–5.
167. Zdanowski Z, Albrechtsson U, … ALI, 1999 undefined. Percutaneous transluminal angioplasty with or without stenting for femoropopliteal occlusions?: A randomized controlled study. search.proquest.comZ Zdanowski, U Albrechtsson, A Lundin, T JonungInternational angiology, 1999•search.proquest.com [Internet]. [cited 2024 May 9]; Available from: https://search.proquest.com/ openview/91c92b06607e6badaa96808538217645/1?pq-origsite= gscholar&cbl=46530
168. Dormandy J, Rutherford R. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC working group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). 2000 [cited 2024 May 9]; Available from: https://www.sid.ir/paper/560595/fa
169. Zeller T, Dake MD, Tepe G, Brechtel K, Noory E, Beschorner U, et al. Treatment of femoropopliteal in-stent restenosis with paclitaxel-eluting stents. JACC Cardiovasc Interv. 2013;6(3):274–81.

170. Krishnan P, Faries P, Niazi K, Jain A, Sachar R, Bachinsky WB, et al. Stellarex drug-coated balloon for treatment of femoropopliteal disease: Twelve-month outcomes from the randomized ILLUMENATE pivotal and pharmacokinetic studies. Circulation. 2017 Sep 1;136(12):1102–13.
171. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, et al. Durable Clinical Effectiveness with Paclitaxel-Eluting Stents in the Femoropopliteal Artery: 5-Year Results of the Zilver PTX Randomized Trial. Circulation. 2016 Apr 12;133(15):1472–83.
172. Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, Krokidis M, Karnabatidis D. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Heart Assoc. 2018 Dec 1;7(24).
173. Goodney PP, Beck AW, Nagle J, Welch HG, Zwolak RM. National trends in lower extremity bypass surgery, endovascular interventions, and major amputations. J Vasc Surg. 2009 Jul;50(1):54–60.
174. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FGR, Gillespie I, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: An intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. J Vasc Surg. 2010;51(5 SUPPL.):5S-17S.
175. Janas A, Buszman P, Milewski K, … SWC, 2017 undefined. Long-Term Outcomes After Percutaneous Lower Extremity Arterial Interventions With Atherectomy vs. Balloon Angioplasty—Propensity Score-Matched Registry—. jstage.jst.go.jpA Janas, PP Buszman, KP Milewski, S Wiernek, K Janas, M Pruski, W Wojakowski, A BłachutCirculation Journal, 2017•jstage.jst.go.jp [Internet]. 2017 [cited 2024 May 7];81(3):376–82. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/81/3/81_CJ-16-0856/_article/-char/ja/
176. Canonico ME, Hess CN, Rogers RK, Bonaca MP. Medical Therapy for Peripheral Artery Disease. Curr Cardiol Rep [Internet]. 2024 [cited 2024 May 9]; Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38696099/
177. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteriesEndorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vasc. Eur Heart J [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 May 9];39(9):763–816. Available from: https://pubmed. ncbi.nlm.nih. gov/28886620/
178. Shamaki GR, Markson F, Soji-Ayoade D, Agwuegbo CC, Bamgbose MO, Tamunoinemi BM. Peripheral Artery Disease: A Comprehensive Updated Review. Curr Probl Cardiol [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 May 27];47(11). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ 34906615/
179. Eraso LH, Fukaya E, Mohler ER, Xie D, Sha D, Berger JS. Peripheral arterial disease, prevalence and cumulative risk factor profile analysis. Eur J Prev Cardiol [Internet]. 2014 [cited 2024 May 28];21(6):704–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ 22739687/

180. WT M, AW H, D R, ML B, A H, DE G. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 1998 [cited 2024 May 28];18(2):645–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9484982/
181. Fowler B, Jamrozik K, Norman P, Zealand YAA and N, 2002 undefined. Prevalence of peripheral arterial disease: persistence of excess risk in former smokers. Elsevier [Internet]. [cited 2024 May 29]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/ pii/S1326020023031941
182. He Y, Jiang Y, Wang J, Fan L, Li XY, Hu FB. Prevalence of peripheral arterial disease and its association with smoking in a population-based study in Beijing, China. J Vasc Surg [Internet]. 2006 Aug [cited 2024 May 28];44(2):333–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm. nih.gov/ 16890864/
183. Rivera-Caravaca JM, Camelo-Castillo A, Ramírez-Macías I, Gil-Pérez P, López-García C, Esteve-Pastor MA, et al. Antithrombotic Therapy in Patients with Peripheral Artery Disease: A Focused Review on Oral Anticoagulation. Int J Mol Sci [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 May 30];22(13). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34281167/
184. Roeters Van Lennep JE, Tokgözoğlu LS, Badimon L, Dumanski SM, Gulati M, Hess CN, et al. Women, lipids, and atherosclerotic cardiovascular disease: a call to action from the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J [Internet]. 2023 Oct 14 [cited 2024 Jun 1];44(39):4157–73. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad472
185. Badimon L, Padró T, Acute GVEHJ, 2012 undefined. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. academic.oup.comL Badimon, T Padró, G VilahurEuropean Heart Journal: Acute Cardiovascular Care, 2012•academic.oup.com [Internet]. [cited 2024 Jun 1]; Available from: https://academic.oup.com/ehjacc/article-abstract/1/1/60/5921856
186. Ramaiola I, Padró T, Peñ E, Juan-Babot O, Cubedo J, Martin-Yuste V, et al. Changes in thrombus composition and profilin-1 release in acute myocardial infarction. academic.oup.comI Ramaiola, T Padro, E Pena, O Juan-Babot, J Cubedo, V Martin-Yuste, M SabateEuropean heart journal, 2015•academic.oup.com [Internet]. [cited 2024 Jun 1]; Available from: https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/36/16/965/529242
187. Breet NJ, Sluman MA, Van Berkel MAJPJ, Van Werkum JW, Bouman HJ, Harmsze AM, et al. Effect of gender difference on platelet reactivity. SpringerNJ Breet, MA Sluman, M Van Berkel, JW Van Werkum, HJ Bouman, AM Harmsze, JC KelderNetherlands Heart Journal, 2011•Springer [Internet]. 2011 Nov 1 [cited 2024 Jun 1];19(11):451–7. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s12471-011-0189-y
188. Patti G, De Caterina R, Abbate R, Andreotti F, Biasucci LM, Calabrò P, et al. Platelet function and long-term antiplatelet therapy in women: is there a gender-specificity? A 'state-of-the-art'paper. academic.oup.comG Patti, R De Caterina, R Abbate, F Andreotti, LM Biasucci, P Calabrò, G Cioni, G DavìEuropean heart journal, 2014•academic.oup.com [Internet]. [cited 2024 Jun 1]; Available from: https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/ 35/33/2213/2293153
189. Bailey A, … DS, thrombosis undefined, vascular and, 2009 undefined. Thrombosis and antithrombotic therapy in women. Am Heart AssocAL Bailey, DC Scantlebury, SS

SmythArteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2009•Am Heart Assoc [Internet]. 2009 Mar [cited 2024 Jun 1];29(3):284–8. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/ATVBAHA.108.179788

190. Ramkumar N, Suckow BD, Brown JR, Sedrakyan A, Cronenwett JL, Goodney PP. Sex-Based Assessment of Patient Presentation, Lesion Characteristics, and Treatment Modalities in Patients Undergoing Peripheral Vascular Intervention. Circ Cardiovasc Interv [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Jun 1];11(1). Available from: http://circinterventions. ahajournals. org/lookup/suppl/doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005749/-/DC1.
191. Cacoub P, Abola M, Baumgartner I, Atherosclerosis DB, 2009 undefined. Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. Elsevier [Internet]. [cited 2024 Jun 1]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S00219 15008007454
192. Altin SE, Castro-Dominguez YS, Kennedy KF, Orion KC, Lanksy AJ, Abbott JD, et al. Predictors of Underutilization of Medical Therapy in Patients Undergoing Endovascular Revascularization for Peripheral Artery Disease. JACC Cardiovasc Interv. 2020 Dec 28;13(24):2911–8.
193. Sigvant B, Rolandsson O, Wahlberg E, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D. Risk factor profiles and use of cardiovascular drug prevention in women and men with peripheral arterial disease. academic.oup.comB Sigvant, K Wiberg-Hedman, D Bergqvist, O Rolandsson, E WahlbergEuropean Journal of Preventive Cardiology, 2009•academic.oup.com [Internet]. [cited 2024 Jun 1]; Available from: https://academic.oup.com/eurjpc/article-abstract/16/1/39/5931811
194. Lüscher T, Creager M, Beckman J, Circulation FC, 2003 undefined. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. Am Heart AssocTF Lüscher, MA Creager, JA Beckman, F CosentinoCirculation, 2003•Am Heart Assoc [Internet]. 2003 Sep 30 [cited 2024 May 29];108(13):1655–61. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.CIR.0000089189.70578.E2
195. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE, et al. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. Am Heart AssocWT Meijer, AW Hoes, D Rutgers, ML Bots, A Hofman, DE GrobbeeArteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 1998•Am Heart Assoc [Internet]. 1998 [cited 2024 May 29]; Available from: https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.ATV.18.2.185
196. Abbott R, Brand F, Medicine WKTAJ of, 1990 undefined. Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: experiences from the Framingham Study. Elsevier [Internet]. [cited 2024 May 29]; Available from: https://www.sciencedirect.c om/science/article/pii /000293439090492V
197. Jude E, Oyibo S, Chalmers N, care ABD, 2001 undefined. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. Am Diabetes AssocEB Jude, SO Oyibo, N Chalmers, AJM BoultonDiabetes care, 2001•Am Diabetes Assoc [Internet]. [cited 2024 May 29]; Available from: https://diabetesjournals.org/care/article-abstract/24/8/1433/21571

198. Mann K, Butenas S, - KB, thrombosis undefined, vascular and, 2003 undefined. The dynamics of thrombin formation. Am Heart AssocKG Mann, S Butenas, K BrummelArteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2003•Am Heart Assoc [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2024 May 31];23(1):17–25. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.ATV.0000046238.23903.FC
199. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. Circulation [Internet]. 2001 Dec 4 [cited 2024 May 31];104(23):2767–71. Available from: http://www.circulationaha.org
200. Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM, Wolski KE, Ellis SG, Topol EJ. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol. 2000 Mar 15;35(4):922–8.
201. Libby P, Ridker P, Circulation AM, 2002 undefined. Inflammation and atherosclerosis. Am Heart AssocP Libby, PM Ridker, A MaseriCirculation, 2002•Am Heart Assoc [Internet]. 2002 Mar 5 [cited 2024 May 31];105(9):1135–43. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/hc0902.104353
202. Habib A, Petrucci G, Rocca B. Pathophysiology of Thrombosis in Peripheral Artery Disease. Curr Vasc Pharmacol [Internet]. 2020 Apr 24 [cited 2024 Jun 1];18(3):204–14. Available from: https://www.eurekaselect.com/article/96462
203. De Luca L, Bonaca MP, Magnani G. Antithrombotic strategies for patients with coronary and lower extremity peripheral artery diseases: a narrative review. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2020;18(12):881–9.
204. Karimi A, Lauria AL, Aryavand B, Neville RF. Novel Therapies for Critical Limb-Threatening Ischemia. Curr Cardiol Rep [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Jun 1];24(5):513–7. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s11886-022-01669-6
205. Duff S, Mafilios M, … PBV health and, 2019 undefined. The burden of critical limb ischemia: a review of recent literature. Taylor & FrancisS Duff, MS Mafilios, P Bhounsule, JT HasegawaVascular health and risk management, 2019•Taylor & Francis [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 1];15:187–208. Available from: https://www.tandfonline.com/ doi/abs/10.2147/VHRM.S209241
206. Malyar NM, Freisinger E, Meyborg M, Lüders F, Fürstenberg T, Kröger K, et al. Low Rates of Revascularization and High In-Hospital Mortality in Patients with Ischemic Lower Limb Amputation: Morbidity and Mortality of Ischemic Amputation. Angiology. 2016 Oct 1;67(9):860–9.
207. Agarwal S, Pitcavage JM, Sud K, Thakkar B. Burden of Readmissions Among Patients With Critical Limb Ischemia. J Am Coll Cardiol. 2017 Apr 18;69(15):1897–908.
208. Baser O, Verpillat P, Gabriel S, Manag LWVD, 2013 undefined. Prevalence, incidence, and outcomes of critical limb ischemia in the US Medicare population. CiteseerO Baser, P Verpillat, S Gabriel, L WangVasc Dis Manag, 2013•Citeseer [Internet]. [cited 2024 Jun 1]; Available from:

https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=2956adf0fa98a6d2da4309f97d1c3202f4a9a38f

209. O'Connell GC, Chang JHC. Analysis of early stroke-induced changes in circulating leukocyte counts using transcriptomic deconvolution. Transl Neurosci. 2018;9(1):161–6.
210. Jucevičiūtė N, Mikužis P, neurology RBB, 2019 undefined. Absolute blood eosinophil count could be a potential biomarker for predicting haemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. SpringerN Jucevičiūtė, P Mikužis, R BalnytėBMC neurology, 2019•Springer [Internet]. 2019 Jun 13 [cited 2024 Jun 2];19(1). Available from: https://link.springer.com/article/10.1186/s12883-019-1359-6
211. Davoine F, Lacy P. Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: Emerging roles in immunity. Front Immunol. 2014;5(NOV).
212. Yu S, Luo Y, Zhang T, Huang C, Fu Y, Zhang Q, et al. Eosinophil-to-monocyte ratio is a potential biomarker in the prediction of functional outcome among patients with acute ischemic stroke. BMC Neurosci [Internet]. 2021 Dec 5 [cited 2024 Jun 2];22(1):8. Available from: https://bmcneurosci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12868-021-00610-x
213. Deng X, Wang X, Shen L, Yao K, Ge L, Ma J, et al. Association of eosinophil-to-monocyte ratio with 1-month and long-term all-cause mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. J Thorac Dis [Internet]. 2018 Sep [cited 2024 Jun 2];10(9):5449–58. Available from: http://jtd.amegroups.com/ article/view/23961/18347
214. Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils. Nat Rev Immunol. 2017 Dec 1;17(12):746–60.
215. Külahçıoğlu Ş, Tokgöz HC, Akbal ÖY, Keskin B, Kültürsay B, Tanyeri S, et al. Eosinophil-to-Monocyte Ratio as a Candidate for a Novel Prognostic Marker in Acute Pulmonary Embolism: Is it a Consumptive Mechanism? Anatol J Cardiol [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2024 Jun 2];26(9):717–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35949130/
216. Deng X, Wang X, Shen L, Yao K, … LGJ of T, 2018 undefined. Association of eosinophil-to-monocyte ratio with 1-month and long-term all-cause mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing. ncbi.nlm.nih.govX Deng, X Wang, L Shen, K Yao, L Ge, J Ma, F Zhang, J Qian, J GeJournal of Thoracic Disease, 2018•ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. [cited 2024 Jun 2]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6196178/