



T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**SERUM CRP/ALBUMİN ORANININ ALT EKSTREMİTE
PERİFERİK ARTER HASTALIĞI ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burcu SADIKOĞLU LALE

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İyad FANSA

HATAY-2021

T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**SERUM CRP/ ALBUMİN ORANININ ALT EKSTREMİTE
PERİFERİK ARTER HASTALIĞI ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burcu SADIKOĞLU LALE

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İyad FANSA

T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**SERUM CRP/ALBUMİN ORANININ ALT EKSTREMİTE
PERİFERİK ARTER HASTALIĞI ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Burcu SADIKOĞLU LALE

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

.....

Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

.....

Prof. Dr. İyad FANSA
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

.....

Prof. Dr. İyad FANSA
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. İyad FANSA
2. Prof. Dr. Murat UĞURLUCAN
3. Prof. Dr. Korhan ERKANLI

III-İÇİNDEKİLER

III.İÇİNDEKİLER.....	III
IV.TABLO LİSTESİ.....	V
V.ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
VI.RESİM LİSTESİ.....	VII
VII.KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ.....	VIII
VIII.TEŞEKKÜR.....	X
IX.ÖZET.....	XI
X.ABSTRACT.....	XIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Periferik Arter Hastalığı.....	3
2.2.Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	4
2.3.Vasküler Anatomi.....	7
2.4.Semptomlar ve Sınıflama	9
2.5.Tanı.....	12
2.5.1.Kol-Bacak İndeks.....	12
2.5.2.Koşu bandı testi.....	16
2.5.3.Dubleks Ultrasonografi.....	17
2.5.4.Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi.....	19
2.5.5.Manyetik Rezonans Anjiyografi.....	19

2.5.6.Anjiyografi-Dijital Subtraksiyon Anjiyografi.....	19
2.6.Tedavi.....	20
2.6.1.Yaşam Tarzı Modifikasyonu ve Medikal Tedavi.....	20
2.6.2.Revaskülarizasyon.....	21
2.6.2.1.Endovasküler Tedavi.....	21
2.6.2.2.Cerrahi Tedavi.....	23
2.7.CRP Ateroskleroz İlişkisi.....	24
2.8.Albumin Ateroskleroz ilişkisi.....	25
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Klinik Değerlendirilme.....	26
3.2.Çalışmaya Dâhil Olma Kriterleri.....	26
3.3. Kullanılan İstatistik Yöntemler.....	27
4.BULGULAR.....	28
5.TARTIŞMA.....	42
5.1. Çalışmanın Sınırlamaları.....	46
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	47
7.KAYNAKLAR.....	48
8. EKLER.....	62
9.ÖZGEÇMİŞ.....	63

IV.TABLO LİSTESİ

Tablo1.Fontaine Sınıflaması.....	10
Tablo 2. Rutherford Sınıflaması.....	11
Tablo 3. Hastaların Yaş Dağılımları	28
Tablo 4. Hastaların Komorbidite ve Risk Faktörlerine Göre Dağılımları.....	30
Tablo 5. Şikayet Türü, Klinik Sınıflama, Tedavi Kararı ve Amputasyon Sonucuna Göre Dağılım.....	32
Tablo 6. Komorbidite ve Risk Faktörleri ile Araştırma Değişkenleri Arasındaki İlişki İçin Yapılan Spearman's Rho Korelasyon Analizi Sonuçları.....	33
Tablo 7. Ayak Bileği-Kol İndeksi Değerinin Cinsiyet Ve Risk Faktörlerine Göre Fark Analizi Sonuçları.....	35
Tablo 8. Ayak Bileği-Kol İndeksinin Şikayet Türü, Klinik Sınıflama, Tedavi Kararı Ve Amputasyon Durumuna Göre Fark Analizi Sonuçları.....	36
Tablo 9. CRP/ Albümin Oranının Araştırma Değişkenlerine Göre Fark Analizi Sonuçları.....	38
Tablo 10: CRP/ Albümin Oranı ile Ayak Bileği-Kol İndeksi Arasındaki İlişki İçin Yapılan Spearman's Rho Korelasyon Analizi Sonuçları.....	41

V. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Abdominal ve Alt Ekstremitte Arterial Anatomi.....	8
Şekil 2. Ayak Bileği-Kol İndeksi ölçümü.....	15
Şekil 3. Hasta Grubunun Cinsiyetlere Göre Dağılımı.....	28
Şekil 4. Amputasyon Durumuna Göre Ayak Bileği-Kol İndeksi Değerleri ve Değişim Oranları.....	34
Şekil 5. Ayak Bileği-Kol İndeksi ile Klinik Sınıflama Arasındaki Değerlendirme...	37
Şekil 6. Ayak Bileği-Kol İndeksi ile Klinik Sınıflama Arasındaki Değerlendirme...	37
Şekil 7. CRP/ Albümin Oranı ile Klinik Sınıflama Arasındaki Değerlendirme.....	40
Şekil 8. CRP/ Albümin Oranı ile Klinik Sınıflama Arasındaki Değerlendirme.....	40

VI. RESİM LİSTESİ

Resim 1. Ayak Bileği-Kol İndeksi Ölçümü Klinik Görüntüsü.....14



VII. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ

ABİ: Ayak bileği-kol indeksi

ACEi: Angiotensin-converting-enzyme inhibitor

BT: Bilgisayarlı tomografi

BTA: Bilgisayarlı tomografi anjiyografi

CRP: C-reaktif protein

DM: Diyabetes mellitus

DUS: Duplex ultrasonografi

DSA: Dijital subtraksiyon anjiyografi

HT: Hipertansiyon

İK: İntermittan kladikasyon

IVUS: İntra vasküler ultrasonografi

KAH: Koroner arter hastalığı

KBİ:Kritik bacak iskemisi

KBY: Kronik böbrek yetersizliği

KVH: Kardiyo vasküler hastalık

MRA: Manyetik rezonans anjiyografi

OAD: Oral antidiyabetik

PAH: Periferik arter hastalığı

PTA: Perkütan translüminal anjiyoplasti

SVO: Serebro vasküler olay

TASC: Trans -Atlantic Inter -Society Consensus

USG: Ultrasonografi



VIII. TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bana her türlü desteği gösteren başta aileme, kıdemlim ve sevgili eşim Op. Dr. Cem LALE'ye, değerli hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Burcu SADIKOĞLU LALE

IX. ÖZET

SERUM CRP/ ALBUMİN ORANININ ALT EKSTREMİTE PERİFERİK ARTER HASTALIĞI ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ

AMAÇ: Bu çalışma alt ekstremitte tıkalı periferik arter hastalarında CRP(C Reaktif Protein) /Albumin oranının hastalığın şiddeti ve prognozu açısından etkin bir gösterge olup olmadığının değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışma Ocak 2016-Ekim 2020 tarihleri arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi kliniğine başvuran alt ekstremitte tıkalı periferik arter hastalığı tanısı konmuş ve tedavisi yapılmış 50 hastanın randomize olarak seçilmesi ve sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi ile oluşturuldu. Hastaların dosyaları taranarak yaş, cinsiyet, kronik hastalık durumları, sigara kullanımı, daha önce geçirilmiş periferik işlem öyküleri, tarafımızca yapılan tedaviler, ayak bileği-kol basınç indeksleri ve başvurdıkları tarihlerdeki Serum CRP ve Albumin değerlerine ulaşıldı. Fizik muayene, hastanın şikâyetleri, Rutherford ve Fontaine klinik evrelemeleri tedavi öncesi arterial lezyonları irdelendi. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'dan onayı alındı.

BULGULAR: Araştırmaya katılan toplam 50 hastanın %26,0'sı (13 hasta) kadın ve %74,0'ü (37 hasta) erkekti. Şikâyetler arasında en yaygın olanı %26,0 oranla ayakta yara ve aynı oranla kladikasyon olup, bunu %22,0 oranla istirahat ağrısı izlemekteydi. Hastaların %12,0'sinde medikal tedavi kararı alınırken, %88,0'inde ise revaskülarizasyon kararı alındı. Hastaların %20,0'sine tedavi sonrası amputasyon yapıldı. Klinik sınıflama ile ayak bileği-kol indeksi değerleri arasında

istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönde ilişki vardı ($p=0,000$). Korelasyon analizi sonuçlarına göre CRP/albumin oranı ile kol ve bacak indeksi ($r=-0.324$; $p=0,022$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönde ilişki vardı.

SONUÇ: Ayak bileği-kol indeksi ve klinik sınıflamalara dayanarak CRP/Albumin oranı arttıkça periferik arter hastalığının şiddeti de artmaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: Periferik arter hastalığı, Albumin, CRP, ABI



X. ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF SERUM CRP AND ALBUMIN RATIO TO THE SEVERITY OF LOWER EXTREMITY PERIPHERAL ARTERY DISEASE

OBJECTIVE: This study was conducted to evaluate whether the CRP (C Reactive Protein) / Albumin ratio is an effective indicator for the severity and prognosis of the disease, in patients with peripheral artery disease in lower extremity.

PATIENTS AND METHODS: This study was conducted by randomly selecting 50 patients who were diagnosed and treated for lower extremity obstructive peripheral artery disease between January 2016 and October 2020 in Hatay Mustafa Kemal University Practice and Research Hospital Cardiovascular Surgery Clinic and retrospectively evaluating the results. By scanning the files of the patients, age, gender, chronic disease conditions, smoking, previous peripheral operations history, treatments performed by us, ankle-brachial pressure indexes and CRP and Albumin values of the dates they applied were obtained. Physical examination, complaints of the patient, clinical staging of Rutherford and Fontaine before treatment were evaluated for arterial lesions. This study was approved by the Hatay Mustafa Kemal University Tayfur Ata Sökmen Ata Medical Faculty Clinical Research Ethics Committee.

RESULTS: Of the total 50 patients participating in the study, 26,0% (13 patients) were female and 74,0% (37 patients) were male. The most common complaints were standing wounds with a rate of 26,0% and claudication with the same rate, followed by pain at rest with a rate of 22,0. While the medical treatment decision was made in 12.0% of the patients, a revascularization decision was made in 88.0%. Amputation was performed in 20.0% of the patients after treatment. There was a statistically significant and negative correlation between clinical classification and ankle brachial index values ($p = 0.000$). According to the correlation analysis

results, there was a statistically significant and negative correlation between the CRP / albumin ratio and the arm and leg index ($r = -0.324$; $p = 0.022$).

CONCLUSION: Based on the ankle-brachial index and clinical classifications; as the CRP / Albumin ratio increases, the severity of peripheral artery disease also increases.

KEY WORDS: Peripheral vascular disease, Albumin, CRP, ABI



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz ve onun kardiyovasküler iskemik komplikasyonları dünya genelinde ölüm ve sakatlıkların en yaygın nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü 2010 yılında kardiyovasküler hastalıkların tüm ölümlerin %30'unun nedeni olduğunu rapor etmiştir ve 2030 yılında dünyada her yıl en az 23,3 milyon kişinin kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle kaybedileceği tahmin edilmektedir(1)

Aterosklerozun neden olduğu vasküler patoloji vücudun farklı bölgelerindeki atardamarlarda lezyonlar oluşturarak değişik hastalıklara neden olur. Koroner arter hastalığı gibi, periferikarter hastalığının da zemininde yatan en sık sebep aterosklerozdur(2).

Periferik arter hastalığı (PAH) da koroner arter hastalığı (KAH) gibi çok sık karşılaşılan ve dünya nüfusunun genelini etkileyen bir hastalıktır. Toplumdaki sıklığının %3 ile %13 arasında olduğu çeşitli çalışmalarda göstermiştir.(3-5). Dünya nüfusu üzerinde yaygın olması; iş gücü kaybı, ekstremité kaybı ve hatta mortaliteyi beraberinde getirmesi nedeni ile sağlık sistemleri için oldukça maliyetli bir hastalıktır(6).

Gelişen teknoloji ve tedaviler ile insan ömrünün uzaması sonucunda kronik hastalıklar ve bunlara sekonder hastalık ve komplikasyonların görülme sıklığı da artmıştır. Günümüzde ileri hasta yaşı, yaygın sigara kullanımı, diyabetes mellitus (1) prevalansındaki artışlar ve kronik böbrek yetersizliği (KBY) gibi diğer risk faktörleri, PAH'nın giderek artan oranlarda görülmesine neden olmaktadır. Özellikle DM'a sekonder hastalıkların başında gelen PAH, toplum sağlığı açısından önemli bir sorun oluşturmaktadır(7). Ayrıca ek risk faktörlerinin varlığında bu hastalığın genç ve orta yaştaki popülasyonu da etkilediği görülmektedir. Dünyada 202 milyondan fazla

periferik arter hastası olduğu tahmin edilmektedir(8).65 yaş üstü nüfusun ise yaklaşık %20 sinin PAH olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir(9).

Yapılan çalışmalarda ateroskleroz zeminindeki kardiyovasküler hastalıklarda serum CRP düzeylerinin sistemik bir yanıt olarak yüksek seyrettiği görölmüştür. Koroner ve serebral dolaşımlarda, olası aterotrombotik hastalık riski taşıyan hastalarda düşük dereceli inflamasyonun mevcut olduğu gösterilmiştir. Spesifik olarak, sistemik inflamasyon için bir belirteç olan yüksek C-reaktif protein (CRP) seviyeleri, gelecekteki miyokard enfarktüsü veya ani ölüm riski altında olan stabil ve kararsız anjinası olan kişilerde yüksek olarak bulunmuştur. Benzer bir sistemik yanıt olarak PAH'ta da CRP düzeylerinin yüksek seyrettiği görölmüştür(10).

Benzer şekilde düşük serum Albumin konsantrasyonları vasküler hastalık, ateroskleroz ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkilendirilmiştir. PAH tanısı almış ve intermitan kladikasyonu olan hastalarda alt ekstremitte kas iskemisi geliştiğinde serum Albumin seviyesinde düşüş gerçekleştiğini gösteren çalışmalar vardır(11).

Periferik arter hastalığı klinik tanısında hızlı, kolay ve maliyetsiz bir tarama parametresi olan sistolik kan basıncının ayak bileği-kol indeksi kullanılmaktadır(12). Ayak bileği-kol indeksi non-invaziv bir ölme yöntemidir. İnvaziv anjiyografi ile tanı konmuş PAH'larda %95 duyarlılığı ve %99 özgülüğü olduğu gösterilmiştir(13, 14). Ayak bileği-kol indeksi için 1,0-1,3 arası normal değer olarak kabul edilmektedir. $ABI \leq 0,9$ olması ise PAH için tanı koydurucudur(15).

Bu alışmada CRP/Albumin oranının azalmış ABI ve PAH şiddeti ile korelasyon içinde olduğunu göstermeyi hedefledik. Bu sayede ateroskleroz zemininde gelişen periferik arter hastalığının erken evrelerinden itibaren; risk faktörleri mevcut olan hasta gruplarının takibinde diğer tanı yöntemleri ile birlikte CRP/ Albümin oranının prognostik bir gösterge olarak kullanılabileceğini düşündük.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.PERİFERİK ARTER HASTALIĞI

Periferik arter hastalığı oldukça sık görülen bir hastalıktır. Etyolojisinde sıklıkla ateroskleroz görülen, yüksek prevalanslı, morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Ateroskleroz; koroner damarlar, visseral organ damarları, baş-boyun damarlarını da etkilemesine rağmen PAH tanımı alt ekstremite arterlerinin aterosklerotik hastalığını tanımlamak için kullanılmaktadır(16).

Periferik atardamarlardaki ateroskleroz kronik, yavaş gelişen ve atardamarların daralmasına neden olan bir hastalıktır. Atardamarlardaki daralmanın bölgesine ve derecesine bağlı olarak farklı şiddette semptomlar oluşabilmekle birlikte birçok hasta yaşamları boyunca semptom vermemektedir. Hastalık çoğunlukla kronik seyretse de nadiren akut olaylar meydana gelmekte olup tromboz, emboli veya bir ana atardamarın tıkanmasıyla karşımıza çıkabilir(17).

İntermittan kladikasyon (IK) periferik arter hastalığında en sık görülen semptomdur. Alt ekstremite kaslarında egzersiz sırasında artan kan ihtiyacının karşılanamaması ve toksik maddelerin birikimiyle görülen ağrı, kramp ve huzursuzluktur. IK egzersizle artarken istirahat ile 5-10 dakika içinde kaybolur. Semptomlar genelde baldır bölgesine yerleşimlidir, ancak uyluk ve kalça kaslarını da etkileyebilir. Tipik IK PAH'lı hastaların üçte birinde görülür(1, 18).

Aktivite kısıtlayıcı ek hastalıkları bulunan (immobilizasyon, kas-iskelet hastalıkları vb), düşük egzersiz kapasitesi olan (konjestif kalp yetmezliği, ciddi akciğer hastalığı vb) ve bunların sonucunda bacak semptomlarının ortaya çıkmadığı hastalarda vasküler patoloji olmasına rağmen IK görülmeyebilir (18). IK'lı hastaların istirahat halinde alt ekstremiteye istirahatta yeterli kan akımı vardır ve istirahat halinde bacakta semptom olmaz. Egzersiz sırasında ise tıkayıcı lezyonlar bacak kaslarına yeterli kanın gitmesine izin vermediğinden kaslarda metabolik ihtiyaç ile

sağlanabilen oksijen desteği arasında bir uyumsuzluk meydana gelir ve kladikasyon intermitan semptomları ortaya çıkar(1,18).

Hastalığın prognozu ek hastalık ve risk faktörlerine bağlı olarak değişken olup, PAH tanısı almış 50 yaş üzeri hastalarda kritik bacak iskemisi görülme sıklığı 10 yıl içerisinde %10 a kadar çıkabilmektedir.(19). PAH tanısı almış hastaların klinik prezantasyonu oldukça değişiklik göstermektedir. Hastaların yaklaşık %50'si atipik şikâyetlerle başvurmaktadır(20, 21).

Mikro ve makro sirkülasyondaki bozulmanın derecesine göre hastalar asemptomatik, atipik semptomatik, intermitan kladikasyon ve ekstremitelerde değişik şiddette trofik değişiklikler gibi geniş bir yelpazede prezente olmaktadır. Bozulan sirkülasyondan etkilenen ekstremitelerde soğukluk, etkilenen bölgede trofik değişiklikler ve kılların dökülmesi gibi cilt eklerini de etkileyen iskemik değişiklikler yer alır. Bu iskemiye sekonder doku ve uzuv kayıpları sıkça karşılaşılan ciddi klinik sorunlardandır. İskemiden en çok etkilenen vücut bölümleri ekstremitelerde distalleri olmakla birlikte doku kayıpları pek çok seviyede görülmektedir(22).

2.2.EPIDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Dünya genelinde 200 milyondan fazla insanın PAH'tan muzdarip olduğu düşünülmekle birlikte bu sayının önümüzdeki 2 dekat içinde daha da artacağı tahmin edilmektedir. Genç insanlar arasında nispeten nadir görülürken, PAH prevalansı yaşla birlikte artar ve yaşlı nüfusun önemli bir bölümünü etkiler. 80 yaş üzeri yaşlı popülasyonda %20 den fazla görülmektedir.(23).

2020 yılında European Journal of Vascular and Endovascular Surgery'de yayınlanan bir çalışmada ise Avrupa için PAH'ın ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya başladığı dile getirilmiştir. Çalışmamızda PAH hastalarının tekrarlayan hastane yatışları ve tekrarlayan revaskülarizasyon ihtiyaçlarının oldukça ciddi bir maliyet getirdiğine vurgu yapılmıştır(24).

PAH, azalmış fonksiyonel kapasite ve artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski ile ilişkilidir. Yaygın prevalansına, mortalite ve morbidite ile olan

ilişkilerine ve yaşam kalitesinin düşmesine rağmen, PAH hastaları genel olarak eksik teşhis ve yetersiz tedavi görmeye devam etmektedir (25).

Aterosklerotik hastalığın risk faktörlerinin PAH için de geçerli olduğunu görmekteyiz. Diyabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon ve sigara kullanımını başlıca risk faktörleri olarak sıralayabiliriz(1,18).

Hatta Wilcox, New-man ve arkadaşlarının yaklaşık 3,5 milyondan katılımcının (40-90 yaş) olduğu geniş bir veri tabanını kullanarak yaptığı araştırmada, diyabetin kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite ve sigara içimi dahil) ile birlikte görüldüğünde KAH yokluğunda bile PAH ve karotis arter stenozu olasılığını artırdığı sonucuna vardığı görülmektedir(26).

Özellikle DM varlığı PAH gelişimi için oldukça ciddi bir risk faktörü olup, alt ekstremitelerde iskemik yara ve kangren oluşumunda oldukça önemli bir predispozan faktördür(18).

Yapılan çalışmalarda sigara kullanımının PAH için KAH'tan daha yüksek bir risk getirdiği görülmüş olup; kladikasyonşikâyeti olan hastaların büyük bir kısmının özgeçmişinde sigara kullanma öyküsü olduğu görülmüştür. Nitekim kladikasyon şikâyetinin sigara kullanımı bırakıldıktan sonra dramatik şekilde azaldığı da görülmüştür(1, 18).

PAH ile ilgili kanıtlara dayalı 10 gerçek ise şunlardır(23) :

- PAH riski yaşla birlikte önemli ölçüde artar
- PAH hastalarının>% 50'si asemptomatiktir
- PAH varlığı, kalp yetmezliği prevalansındaki 2 kat artışla ilişkilidir
- PAH'lı bireylerin% 20-30'unda diabetes mellitus vardır
- Diyabetik hastalarda PAH, KAH ve iskemik inme gelişme riski 2-4 kat fazladır
- Sigara içenlerde PAH gelişme riski 2,5 kat fazladır
- Ateroskleroz, PAH vakalarının% 90'ından fazlasını oluşturur

- Beyazlarla karşılaştırıldığında, PAH olasılığı Çinlilerde% 55 daha düşük ve Afrikalı Amerikalılarda% 50 daha fazladır
- Semptomatik PAH hastalarının% 80-90'ında femoral ve popliteal arterler etkilenir
- PAH hastalarında amputasyon prevalansı% 3-4'tür.

PAH ile ilgili çeşitli araştırmalar ile kanıtlanan bu gerçekler göz önüne alındığında değiştirilebilir risk faktörlerinin değiştirilmesi ya da değiştirilemeyen bazı risk faktörlerinin kontrol altında tutulması hastalığın ve komplikasyonlarının kontrolünde çok önemli rol oynamaktadır.

Periferik Arter Hastalığı Risk Grupları(27):

- İleri yaş (65 yaş ve üzeri hastalar)
- Cinsiyet (aynı yaş grubunda erkeklerde kadınlardan fazla görülmektedir.)
- Ateroskleroz gelişimi açısından risk faktörlerinin varlığı (DM, sigara kullanımı, hiperlipidemi, HT, KBY, obezite vb)
- Genetik yatkınlık (Ailesinde PAH öyküsü olan 50-64 yaş arası hastalar)
- DM ile birlikte 1 ek risk faktörü olan 50 yaş altı hastalar
- Tanı almış aterosklerotik hastalığı olan hastalar (Koroner arter hastalığı, karotis stenozu, renal arter stenozu veya abdominal aort anevrizması vb)

Yaş,cinsiyet, genetik yatkınlık, diyabetes mellitus gibi faktörler değiştirilemez risk faktörleri iken sigara kullanımı ve obezite değiştirilebilir risk faktörleridir. PAH'ın da en az KAH kadar ciddiye alınması; mortalite,mobidite ve prevelansın düşürülebilmesi amacı ile değiştirilebilir risk faktörlerinin değiştirilmesi, değiştirilemeyen ancak kontrol edilebilen risk faktörlerinin de (diyabetes mellitus,hiperlipidemi,kby vb) kontrol altında tutulması prensibi benimsenmelidir.

2.3. VASKÜLER ANATOMİ

İnsan vücudunun ana vasküler yapısı olan aorta sol ventrikülden çıkar ve 3 ana parça olarak değerlendirilir.

- Aorta ascendens
 - A.coronaria dextra
 - A.coronaria sinistra
- Arcus aortae
 - Truncus brachiocephalicus
 - A.carotis communis sinistra
 - A.subclavia sinistra
- Aorta descendens (T4-L4)
 - Pars thoracica
 - Pars abdominalis
 - Bifurcatio aortae (A.iliaca communis dextra ve sinistra

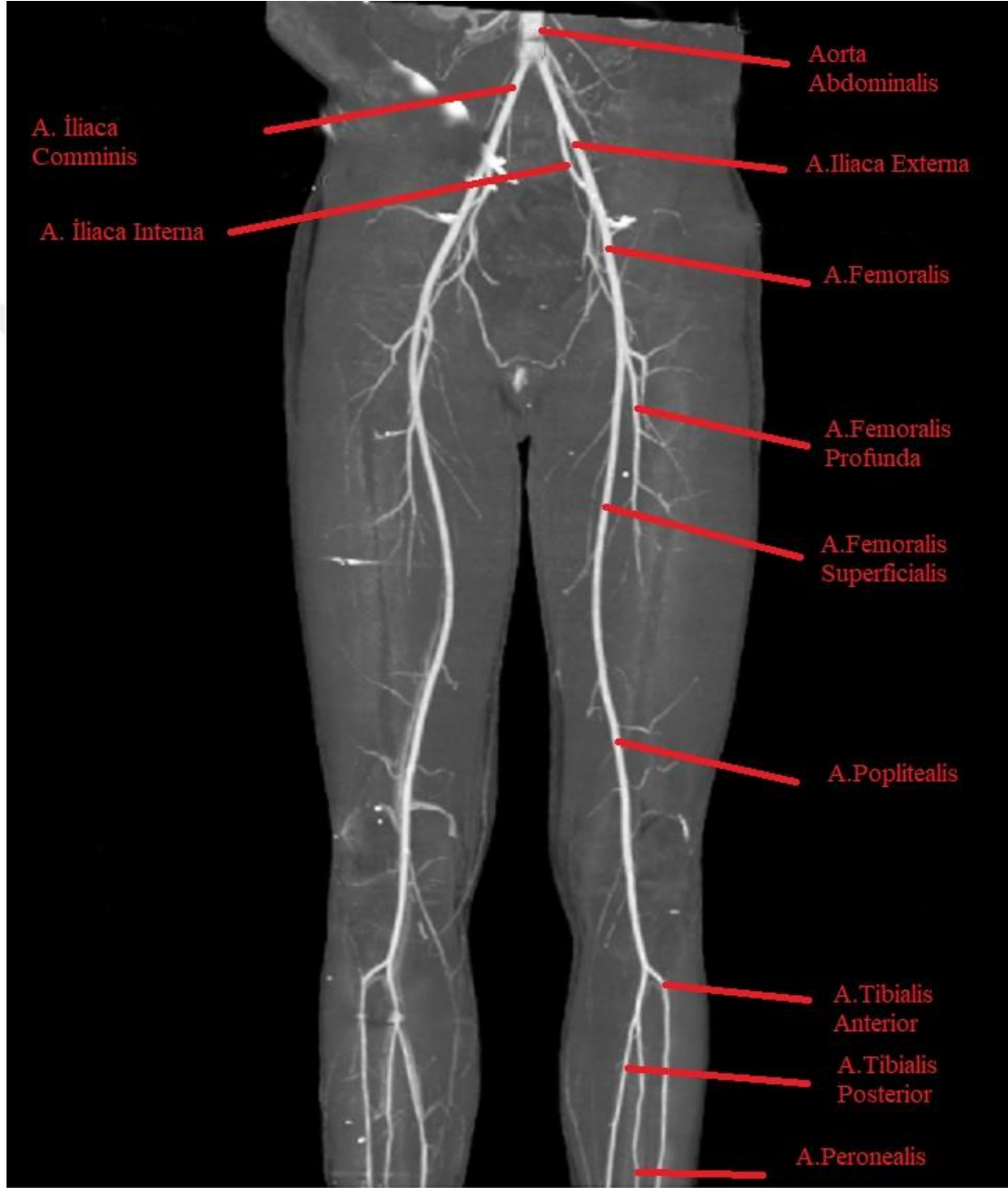
AortaAbdominalis inen aorta'nın hiatus aorticus'dan sonraki bölümüdür. Parietal dalları karın duvarını beslerken visseral dalları karın içi organları besler. L4 vertebra seviyesinde uç dallarına ayrılarak sonlanır ve A.iliaca communis dextra – A.iliaca communis sinistra olarak 2 ana dal ile devam eder.

A.iliaca communis dextra ve sinistra

- A.iliaca interna pelvis içi organları ve pelvis duvarını besler
- A.iliaca externa pelvis duvarını besler ve inguinal ligament seviyesinden sonra A. femoralis olarak devam eder.

A.Femoralis yani femoral arter; yüzeysel femoral arter ve derin femoral arter olarak ikiye ayrılarak devam eder. Yüzeysel femoral arter addüktör kanaldan fossa popliteaya geçtiğinde adı popliteal arter olarak devam eder. Popliteal arter ise temel

olarak 2 ana dala ayrılarak devam eder. Anterior ve posterior tibial arter denen bu iki daldan posterior tibial arter trifikasyon seviyesinde peroneal arter dalını verir. Bu üç dal diz altı alt ekstremitte kanlanmasından temel olarak sorumlu olan ve ayak tabanı arcusunu oluşturan dallardır.



Şekil 1. Abdominal ve alt ekstremitte arterial anatomi

Ana femoral arter,popliteal arter,anterior ve posterior tibial arterlerden nabız alınabilir. Periferik arter hastalığında da bu dört bölgeden yapılacak nabız muayenesi oldukça değerli birer argümandır.

2.4.SEMPTOMLAR VE SINIFLAMA

Kladikasyon alt ekstremitte kaslarında sürekli olarak egzersizle indüklenen ve dinlenme ile sürekli olarak rahatlayan (10 dakika içinde) yorgunluk, rahatsızlık, kramp veya vasküler kaynaklı ağrı olarak tanımlanan PAH'ın klasik semptomudur.

Kritik bacak iskemisi (KBİ) ; iskemik istirahat ağrısı,iskemik cilt lezyonları, iskemik ülser veya gangren gelişmiş hastaları tanımlar. Bu terim özellikle kronik iskemik damar hastalığı olan ve semptomları 2 haftadan daha uzun süredir devam eden hastalar için kullanılmalıdır(1, 18).

Akut kritik bacak iskemisi (13)ise ekstremitedeki canlılığı tehdit edecek şiddette bacak perfüzyonundaki ani azalma olarak tanımlanmaktadır. Bu ani klinik tablo bölgesel iskemi oluşturmalarının yanı sıra sistemik komplikasyonlara da yol açan ciddi bir patolojidir (18).

Kurtarılabılır uzuv tanımı tedavi edilirse ayağın ağırlık taşıyan kısmına canlılığı sağlama ve motor fonksiyonunu koruma potansiyeli olan ekstremitte durumu için kullanılırken; Motor fonksiyon, nörolojik fonksiyon ve doku bütünlüğünün tedavi ile eski haline getirilemediği ekstremitte (veya ekstremitte kısmı) için “cansız uzuv” tanımı kullanılmaktadır(28).

Doku kaybı terminolojisi ise minör ve major doku kaybı olarak ikiye ayrılmıştır. Minör doku kaybı iyileşmeyen iskemik ülser ve yaygın pedal iskemili fokal gangren olarak tanımlanırken; major doku kaybı transmetatarsal seviyenin üzerine uzanan ve ayağın fonksiyonel olarak kurtarılamayacağı durumları tarifler(29).

PAH'ın semptomları ve bulguları değişkendir. PAH'lı hastalar, klasik topallama semptomu yaşayabilir veya kritik bacak iskemisi dâhil olmak üzere ilerlemiş hastalıkla kendini gösterebilir. Çalışmalar, doğrulanmış PAH'lı hastaların çoğunun tipik topallama göstermediğini ancak eklemle ilişkili olmayan diğer uzuv

semptomlarına sahip olduğunu veya asemptomatik olduğunu göstermiştir(28) . PAH ile ilişkili atipik alt ekstremitte semptomları, istirahatte başlayan ancak eforla kötüleşen ağrı veya rahatsızlık, bir kişinin yürümesini engellemeyen ağrı veya rahatsızlık ve eforla başlayan ancak dinlenmeden sonra 10 dakika içinde geçmeyen ağrı veya rahatsızlık olabilir(30). Tipik topallama göstermeyen ancak diğer bacak semptomları olan veya asemptomatik olan PAH hastalarının, topallama şikayeti olan hastalarla karşılaştırılabilir fonksiyonel bozukluğa sahip oldukları gösterilmiştir (30) . Bu nedenle, yüksek PAH riski taşıyan tüm hastalara sadece topallama değil, aynı zamanda diğer eforla ilişkili eklemle ilişkili olmayan uzun semptomları ve algılanan yürüme bozukluğu hakkında da sorular sorulmalı ve ayrıntılı anamnez alınmalıdır(28).

Amerikan Kardiyoloji Koleji/ Amerikan Kalp Cemiyeti (American College of Cardiology/American Heart Association; ACC/AHA) 2005 yılında yayınladığı PAH kılavuzunda, 50 yaş üzeri hastalarda PAH prezentasyonu şöyle belirtilmiştir(31) ;

- Asemptomatik : %20-50,
- Atipik bacak ağrısı : %40-50,
- Klasik kladikasyon : %10-35,
- Kritik bacak iskemisi : %1-2'dir.

Tablo 1. Fontaine klinik sınıflamaları (32).

Evre	Klinik Semptom
I	Asemptomatik
II-A	Hafif kladikasyon
II-B	Orta-ileri kladikasyon
III	İskemik istirahat ağrısı
IV	Ülserasyon veya gangren

Tablo 2. Rutherford klinik sınıflamaları(32).

Evre	Kategori	Klinik Tanımlama	Objektif Kriterler
0	0	Aseptomatik-hemodinamik olarak anlamlı tıkkayıcı hastalık yok	Normal treadmill testi veya reaktif hiperemi testi
	1	Hafif kladikasyo	Treadmill testini tamamlayan ve egzersiz sonrası ABB> 50 mm/hg olan ancak dinlenme ölçümlerine göre ABB 20 mm/hg üzerinde azalma olması
I	2	Orta derecede kladiskasyo	1. ve 3. Kategori arasında
	3	İleri derece kladikasyo	Standart treadmill testini tamamlayamayan ve ABB < 50 mm/hg olması
II	4	İskemik istirahat ağrısı	İstirahat ABB <40 mm/hg ve PB<30 mm/hg
III	5	Küçük doku kaybı, iyileşmeyen ülser varlığı, bölgesel kangren	İstirahat ABB<60 mm/hg, ve PB<40 mm/hg
	6	TM hattın distalinde büyük doku kaybı, kurtarılamaz ekstremit	5. kategori ile aynı
ABB: ayak bileği basıncı, PB: parmak basıncı; TM: transmetatarsal			

Alt ekstremitte PAH, Fontaine veya Rutherford sınıflandırmasına göre kategorilere ayrılan birkaç farklı klinik tabloya sahiptir.

2.5.TANI

Ayrıntılı bir anamnez, şikayetlerin doğru değerlendirilmesi ve kapsamlı alt ekstremitte vasküler muayenesi ve bacakların ve ayakların dikkatli muayenesi, PAH için klinik değerlendirmenin en önemli bileşenleridir. Kapsamlı bir inceleme yapmak için bacaklar ve ayaklar, alt giysiler (pantolon / etek, ayakkabı ve çoraplar) çıkarılarak incelenir(33). PAH'ı düşündüren muayene bulgularından renk değişikliği, soğukluk, kıllardadökülme, sklerotik ve trofik değişiklikler, iskemikyara, gangren gibi patolojik muayene bulguları değerlendirilir. Alt ekstremitte PAH muayenesinin en önemli komponenti periferik nabızların değerlendirilmesidir.

Alt ekstremitte nabızları 0-yok; 1-azalmış; 2-normal şeklinde değerlendirilmeli ve derecelendirilmelidir. Dorsalis pedis nabzının yokluğu, PAD tanısında posterior tibial nabzın yokluğundan daha az doğrudur çünkü sağlıklı hastaların önemli bir yüzdesinde muayenede dorsalis pedis nabzı olmayabilir (33). Ayrıca soğuk veya rengi bozulmuş cilt bulguları ve gecikmiş kapiller dolum bulguları PAH tanısı için güvenilir değildir (33). PAH öntanısını doğrulamak için, anormal fizik muayene bulguları tanısal testlerle desteklenmelidir. Genellikle ABI ilk test olarak yapılmalıdır.

2.5.1.Ayak Bileği-Kol İndeksi

ABI değişiklikleri hastalığın tanısında önemli bir parametredir ve PAH tanısında girişimsel olmayan birincil test ABI'dir. PAH hastalarına ilk değerlendirme sırasında en az bir kez her iki koldan da noninvaziv kan basıncı ölçümü yapılmalıdır(34).

ABI testi noninvaziv, uygulaması basit ve minimum risk taşıyan bir testtir. Bu da asemptomatik kişilerde kullanım için uygun olmasını sağlar. Önceki çalışmalar, PAH için risk faktörleri mevcut asemptomatik hastalar arasında istirahatte anormal ABI'nın anlamlı prevalansını göstermiştir(16, 35). Önemli sayıda kanıt, asemptomatik olan ancak anormal ABI'sı olan hastaların normal ABI'lı

hastalara göre daha kötü kardiyovasküler morbidite ve mortalite sonuçlarına sahip olduğunu göstermektedir(36). Düşük istirahat ABI'sı olan asemptomatik hastaların, normal ABI'lı hastalara göre daha kötü bir fonksiyonel duruma ve daha hızlı bir fonksiyonel düşüş oranına sahip olduğuna dair kanıtlar da vardır(35, 36).

Her iki üst ekstremité arası kan basıncı farkının 15 ila 20 mm/hg'dan daha fazla olması ise anormaldir ve subklavyen (veya innominate) arter stenozunu düşündürür. PAH'lı hastalar, subklavyen arter stenozu açısından yüksek risk altındadır). Kol sistolik basınçlarında > 15 ila 20 mm/hg'lik bir farklılık subklavyen (veya innominate) arter stenozunu düşündürse de, semptomlar (örn: Kol efor ağrısı veya vertebral arter çalma semptomları) yokluğunda, başka görüntüleme veya müdahaleye gerek yoktur(34, 37).

Her iki koldaki kan basıncını ölçerek ABI'nin doğru hesaplanması için yüksek sistolik basınca sahip kolu hesaplamaya dâhil etmek doğrudur. PAH düşündüren öykü ve fizik muayene bulguları varlığında istirahat ABI mutlaka ölçülmelidir.

İstirahat ABI, bir doppler cihazı kullanılarak sırtüstü pozisyonda kollarda (brakial arterler) ve ayak bileklerinde (dorsalis pedis ve posterior tibial arterler) sistolik kan basınçları ölçülerek elde edilir. Her bir bacağın ABI'si, dorsalis pedis veya posterior tibial basıncın yüksek olanının sağ veya sol kol kan basıncının yüksek olanına bölünmesiyle hesaplanır(38).

İstirahatte düşük ABI değerlerinin kardiyak ve genel mortalite açısından bir gösterge olduğu iyi bilinmektedir. İstirahat ABI değerinin 0,9 veya daha düşük olması, genel mortalite riskinde 2 - 7 kat artış ile ve kardiyovasküler mortalitede ise 2 - 4 kat artış ile ilişkilendirilmiştir(39).

ABI değeri 1.00 -1.40 arası normal, 0.90-0.99 sınırdadır, 0,90 ise anormaldir(40, 41).

Genellikle alt ekstremité PAH'ı tanımlamak için $ABI < 0.90$ ölçütü kullanılır. ABI 'nın duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla % 79 ve % 96'dır (1). Birinci basamak sağlık hizmetlerinde tanı için ABI'nın 1.10 olması veya üç ABI'nın ortalamasının >1.00 olması PAH için ≥ 0.99 oranında negatif öngördürücü değere sahiptir. ABI düzeyi PAH'ın şiddet derecesi ile direkt ilişkilidir. ABI ne kadar düşük ise tıkalıcı

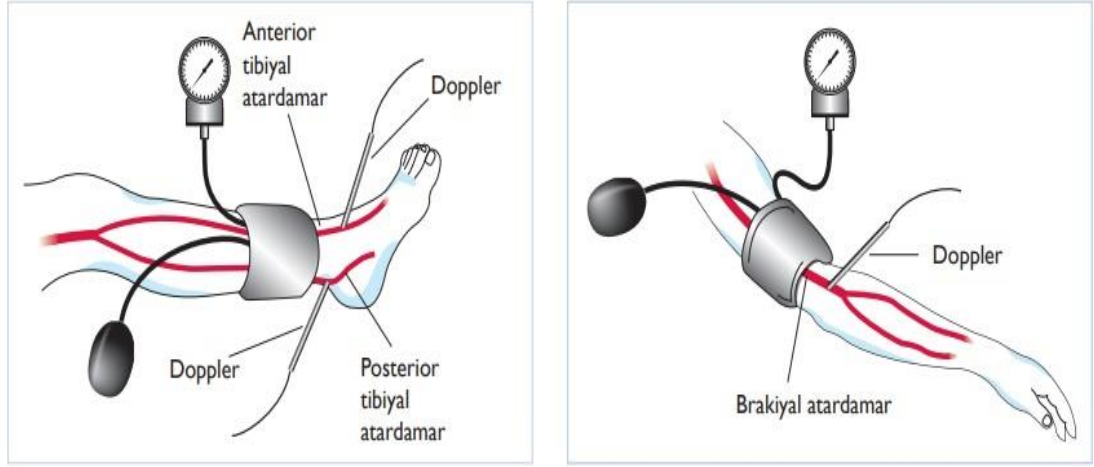
hastalık o kadar şiddetlidir. ABI'nın 0,50 den düşük hesaplanması yüksek bir amputasyon riski olduğunu gösterir. Ayrıca azalmış ABI ilerde karşılaşılabilecek kardiyovasküler hastalıklar açısından da ciddi bir göstergedir(1).

Hasta takiplerinde bacağın durumunda kötüleşme yada revaskülarizasyon sonrası iyileşme şeklinde bir değerlendirme yapılabilmesi için ise ABI ölçümündeki değişikliğin 0,15 ten büyük olması gerekmektedir(1).

ABI ölçümü 10-12 cm genişliğinde sfingomanometre ile yapılır. Manşon ayak bileğinin hemen yukarısına yerleştirilir. Manuel bir doppler cihazı ile her iki ayağın posterior ve anterior tibial arterlerinin basıncının ölçülmesi gerekir. Ölçülen en yüksek ayak bileği sistolik basıncının en yüksek kol basıncına bölünmesi ile elde edilen oran bacağın ABI'sını verir.



Resim 1. Ayak bileği kol indeksi ölçümü klinik görüntüsü



Şekil 2. Ayak bileği kol indeksi ölçümü(32).

Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği'nin (TKDCD) 2008 yılında yayınladığı Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Klavuzu, aşağıdaki durumlarda ABKİ ölçümü önermiştir (18);

- Egzersiz sırasında bacak semptomları bulunan tüm hastalar (Kanıt düzeyi B).
- 50–69 yaşları arasında kardiyovasküler bir risk faktörü (özellikle diyabet veya sigara gibi) bulunan tüm hastalar (Kanıt düzeyi B).
- Risk faktörü durumuna bakılmaksızın 70 yaş üzeri tüm hastalar (Kanıt düzeyi B)
- Framingham risk skoru %10-%20 olan tüm hastalar (Kanıt düzeyi C).

Ayrıca TKDCD kılavuzunda azalmış bir ABI değeri şu şekilde özetlenmiştir (18);

- Periferik arter hastalığı tanısını doğrular.
- Asemptomatik (sedanter) hastalarda PAH tanısı koydurur.
- Bacak semptomlarının ayırıcı tanısında vasküler bir etiyolojiyi ayırt etmek için kullanılır.

- Bacak fonksiyonları azalmış hastaların belirlenmesi sağlanır.
- Uzun dönem prognoz hakkında anahtar bilgi verir. $ABI \leq 0,90$ olduğu durumlar kardiyovasküler mortalitede 3-6 kat artışla ilişkilidir.
- Risk sınıflamasına ek katkı sağlar. ABI ne kadar düşükse prognoz o kadar kötüdür.
- Koroner ve serebral arter hastalığı ile oldukça yüksek bir ilişkiye sahiptir.
- Framingham risk skoru %10-%20 arasında olan hastalar için ileri risk sınıflaması için kullanılabilir.

İstirahatta normal veya sınır değerinde ABI'sı olan PAH'lı kişilerin saptanması için ise egzersiz sonrası ABI ölçümü uygun bir metottur. Hastaya zorlanana ve kladikasyon ağrısı olana kadar (genellikle % 10-20 eğimli bir koşu bandında saatte 3,2 km hızla) yürümesi söylenir. İstirahatte normal ABI değeri saptanmasına rağmen klinik açıdan PAH'dan kuşku edilen hastalarda egzersiz sonrası ölçülen ABI'nın ve ABI değerinde saptanacak düşüşün özellikle tanıda yararlı olduğu bildirilmektedir (1).

2.5.2.Koşu Bandı Testi

Egzersiz koşu bandı ABI testi, semptom sınırlamalarını objektif olarak ölçmek ve PAH'ı teşhis etmek için önemlidir. Semptomatik hastada istirahat ABI'leri normal veya sınırda iken alt ekstremitte PAH tanısının konulmasında ve egzersiz bacak semptomları olan bireylerde topallamayı psödoklaudikasyondan ayırt etmede faydalıdır. Egzersiz sonrası koşu bandı ABI normalse, bacak ağrısının alternatif nedenleri değerlendirilir(kas-iskelet sistemi hastalıkları, nörolojik hastalıklar vs). (42-44)

Koşu bandı testi; başlıca semptomların ortaya çıkış süresi ve mesafesi, yürüme mesafesi ve en uzun yürüme mesafesine dair objektif fonksiyonel bilgiler sağlar. İstirahattayken sınırda veya normal ABI değeri (0,9 – 1,4) saptanan alt ekstremitte PAH'ı düşündüren bulguları olan hastalarda yararlıdır. Vasküler kaynaklı kladikasyonu (egzersizden sonra bacak basıncında düşüş) nörojenik kaynaklı kladikasyondan (bacak basıncı sabit kalır veya artar) ayırt etmeye de yardımcı olmak

için anlamlıdır. Genellikle koşu bandında % 10 eğimde 3,2 km/s hızda yürürken bu test yapılır. Ancak, hızı sabit tutarken 3 dakikada bir koşu bandının eğimini sürekli artırma gibi birkaç teknik değişiklik yapılır(1).

Egzersiz öncesi ve sonrasında alt ekstremitte arterial basıncı ilişkilendirilmelidir. Egzersizden hemen sonra basınçta % 20 den fazla düşüş olması semptomların vasküler kladikasyon kökenli olduğunu doğrular(1).

Tedavinin etkinliğinin (egzersiz rehabilitasyonu, ilaç tedavileri, revaskülarizasyon) değerlendirilmesi için izlem sırasında standartlaştırılmış koşu bandı testinin yapılması da bir takip yöntemi olarak öne sürülmektedir(1).

2.5.3.Dubleks Ultrasonografi

PAH tanısında en yaygın kullanılan ve noninvaziv olduğu için genellikle ilk tercih olan görüntüleme yöntemi dubleks ultrasonografidir (DUS). DUS hem vasküler anatomi hem de kan dolaşım ile ilgili bol miktarda bilgi sağladığı için vasküler lezyonların taranması ve tanısında yaygın biçimde kullanılmaktadır.

Invaziv bir yöntem olan dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA) ile tanısı konmuş hastalarda karşılaştırıldığında %50 den fazla hastada damar darlığını saptamada DUS duyarlılığının % 85-90, özgüllüğünün ise % 95'den fazla olduğunu gösteren meta analiz sonuçları vardır(1).

Alt ekstremitte arter ağacının değerlendirilmesinde kateter arteriyografisi altın standart olarak kabul edilir. Ancak bu teknik alerji, arteriyel yaralanma, kontrast nefropatisi gibi bazı riskler taşır(45, 46).

Dubleks arterial kapalı görüntüleme veya dubleks arterial ultrasonografi invaziv olmadığı için kanama ve kontrast kaynaklı nefropati ve bu tür riskler taşımaz. Diğer çoğu görüntüleme yöntemi gibi radyasyon maruziyeti yoktur. Bu nedenle PAH tanısı için tercih edilmesi gereken birinci görüntüleme yönteminin DUS olduğu birçok çalışma ile kabul görmüştür (47).

Damar duvarının (kireçlenme ve anastomoz için uygunluk gibi) değerlendirilebilmesi, terapötik planlama için lümen çapının ölçümünün

yapılabilmesi, oklüzyonun kronikliğinin değerlendirilmesi, damar patolojilerinin (kısmi trombozlu anevrizmatik damarlar veya ülser / düzensiz plaklar vb) belirlenebilmesi ve hemodinamik bilgiler (hacim ve hız gibi) elde edilebilmesi DUS' un avantajları olarak sıralanabilir(45, 46).

DUS' un yeterli tecrübe ve eğitime sahip olan hekimlerce yapılması zorunludur. Büyük ölçüde inceleme yapanın deneyimine bağlı olup kısmen subjektif bir değerlendirme ile yapılması dezavantajı olarak sayılabilir.

ABI ile birlikte DUS alt ekstremitte PAH'ı olanların büyük bir çoğunluğunda tedavi kararı vermek için gerekli bilgilerin hepsini sağlar, tanıyı doğrular, lezyonun yeri ve şiddet derecesine ilişkin bilgiler sunar(1).

2.5.4.Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi

Bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA), hızlı teknik gelişmeler nedeniyle giderek daha cazip hale gelmektedir. BTA artık çoğu merkezde olan ve erişimi kolaylaşan bir tanı yöntemi haline gelmeye başlamıştır. Daha kısa çekim süreleri, daha ince kesitler, daha yüksek çözünürlük ve çok dedektörlü bilgisayarlı tomografik (BT) tarayıcıların iyileştirilmesi, azalan (ancak yine de önemli) miktarda kontrast ortamı ile tüm vasküler ağacın sınırlı bir süre içinde taranmasını sağlar. BTA ile ilgili son çalışmalar, PAH'ı tespit etmek için yaklaşık% 98 duyarlılık ve özgüllük oranları olduğunu bildirmektedir (48-50).

BTA'nın avantajı kalsifikasyonlar,darlıklar,tıkanmalar, anevrizmalar, stentler ve baypaslar gibi birçok vasküler yapıyı aynı anda ortaya koyabilmesidir. BTA aynı zamanda çekim bölgesi ile ilişkili çevre yumuşak doku hakkında da tanısal bilgi verir(51).

Yüksek dozlarda kanserojen radyasyon kullanılması, olası radyoopak madde alerjisi, potansiyel kontrast nefrotoksitesisi, PAH'ta taramanın etkisini gösteren verilerin yokluğu nedeniyle tarama yöntemi olarak BTA kullanılması önerilmemektedir. Ancak şiddetli PAH şüphesi varlığı, DUS' tan yeterli verim alınamaması, endovasküler yada cerrahi olarak revaskülarizasyon ihtiyacı ve tekniğinin belirlenebilmesi gibi tanısal amaçlar için BTA uygun bir seçenektir(50).

BTA kullanıldığında kontrast madde kullanımını minimal düzeye indirip; görüntüleme öncesi ve sonrasında hastaya yeterli hidrasyonu sağlayarak nefrotoksisite sınırlandırılabilir. Asetilsisteinin ise nefrotoksisiteyi sınırlandırmadaki potansiyel yararı belli değildir(1).

2.5.5.Manyetik Rezonans Anjiyografi

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA), alt ekstremitate atardamarlarının en uç bölgelerini bile invaziv olmayan yöntemle görüntüleyebilmektedir. Gadolinyumlu ve gadolinyumsuz olarak farklı tekniklerle çekilebilir. Ağır böbrek yetmezliği olanlarda ise gadolinyum kullanılamaz(1).

Gadolinyumla güçlendirilmiş MRA,% 96 özgüllük (aralık,% 91-% 99) ve % 98 duyarlılık (aralık,% 92-% 100) ile dupleks ultrasonografiden daha doğru görünmektedir.(52) MRA'nın çözünürlüğü gadolinyum kullanılarak kontrastlı teknikler çekim yapıldığında DSA'ninkine erişmektedir. DSA ile karşılaştırıldığında MRA mükemmel bir duyarlılık (% 93-100) ve özgüllüğe (% 93-100) sahiptir(1, 53)

Kalp pili,metal implantlar,diş protezleri ve kapalı alan korkusu olan hastalar ise MRA kullanımının kısıtlamalarıdır(1).

2.5.6.Anjiyografi- Dijital Subtraksiyon Anjiyografisi

Dijital subtraksiyon anjiyografisi (DSA)(54) on yıllar boyunca tanıda altın standart olarak düşünülmüş olsa da; gelişen teknoloji, çok kesitli BTA ve MRA'nın gelişmesi, yaygın kullanılabilmeye başlanması sayesinde DSA'nın tanısal kullanımı oldukça azalmıştır. Girişimsel olmayan görüntüleme yöntemleri ile kıyaslandığında daha yüksek radyasyon maruziyeti ve %1 civarında görülen arter giriş yeri komplikasyonlarından kaçınmak için; günümüzde DSA PAH tanısı almış ve tedavisinde endovasküler işlem uygulanması uygun görülen hastalarda tedaviye eşlik eden bir görüntüleme biçimi halini almıştır (1).

2.6.TEDAVİ

2.6.1.Yaşam Tarzı Modifikasyonu Ve Medikal Tedavi

Periferik arter hastalığı tedavisi multisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Tedavinin amaçları semptomları azaltmak ya da gidermek, egzersiz performansını ve günlük fonksiyonel kapasiteyi arttırmak, olası doku ve uzuv kayıplarının önüne geçmektir. Egzersiz ve/veya ilaç tedavisinin başarısız veya yetersiz olduğu durumlarda bir sonraki basamağa geçilerek hastaya uygun ise revaskülarizasyon planlanmalıdır(1).

Amerikan Kardiyoloji Koleji / Amerikan Kalp Derneklerinin 2017 yılında yayınlanan klinik uygulama kılavuzunda tedavi seçenekleri alt başlıklar altında değerlendirilmiştir(27).

Buna göre; PAH tedavisinde hastaların fonksiyonel durumu iyileştirmek için yapılandırılmış egzersiz ve yaşam tarzı modifikasyonu dâhil olmak üzere; kapsamlı bir kılavuz tabanlı tedavi ve takip programı izlenmelidir. Sigarayı bırakma hastalar için tedavinin önemli bir aşamasıdır(55). Hastanın tedavisi yaşam tarzı değişikliği olarak; sigarayı bıraktırmaya odaklanma, her gün minimum 30 dakika egzersiz, beden kitle indeksinin normal sınırlara inmesini sağlama ($\leq 25 \text{ kg/m}^2$) ve bir Akdeniz diyetini içermelidir(1).

Sigara kullanımı PAH için en önemli ve değiştirilebilir risk faktörüdür. Sigara kullanımı ile PAH şiddeti arasında doz bağımlı ve paralel bir ilişki mevcuttur(56). Halen sigara kullanmaya devam eden alt ekstremit PAH hastalarında postoperatif komplikasyonlar, amputasyon ve ölüm riski de artmıştır (1). Sigara kullanan hastalara sigarayı bırakmaları şiddetle önerilmeli ve sigarayı bırakma programları önerilmelidir.

PAH olan her hasta için semptomları ve doku kayıplarını azaltmak için kılavuz tabanlı bir farmakoterapi programı önerilmelidir.(28)

DM gibi bireysel risk faktörlerine göre tedaviler özelleştirilebilir. Diyabetik hastalarda glikolize hemoglobin (HbA1c) değerini hedef olarak %7 nin altına çekebilecek şekilde medikal tedavi verilmelidir. Diyabetik hastalarda kan glukoz

düzeının kontrol altında tutulması, kritik bacak iskemisi gelişen durumlarda ekstremite görülen vasküler kaynaklı sorunların azaltılmasında faydalı olarak gösterilmiştir (57).

PAH olan diyabetik hastaların ayak eğitimi son derece önemlidir. Hastaları sağlıklı ayak davranışlarının öğretilmesi (örn. ayakların günlük muayenesi, tırnak bakımı, uygun ayakkabı ve çorap seçimi, çıplak ayakla yürümekten kaçınılması) olası yaralanmalar ve doku kayıplarının önüne geçmek açısından önemlidir.(58)

PAH için farmakoterapi anti-agregan, statin ve anti-hipertansifler gibi ajanları içerir (27). Anti-agregan tedavide temel olarak asetil salisilik asit (ASA) (75-325 mg günlük) ve/veya klopidoğrel (75 mg günlük) verilebilmektedir(27). Yapılan araştırmalar ASA ve klopidoğrel'in birlikte kullanılmasının, revaskülarizasyon yapılmış hastalarda ekstremite korunmasında tek antiagregan kullanımından daha faydalı olabileceğini ortaya koymaktadır (59-61). Silostazol da iskemik şikâyetlerin tedavisinde etkili bir medikal ajandır (27).

Hiperlipidemi ise PAH için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Statinler ve diğer lipid düşürücü tedaviler, PAH tedavisinde ekstremite korunması açısından prognozu iyileştirmektedir (62).

Hipertansiyonu olan PAH'lı hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (*angiotensin converting enzyme inhibitors-ACEi*) veya anjiotensin reseptör blokerleri (54)kullanımının prognoz ve sağ kalım üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.(63, 64)

2.6.2.Revaskülarizasyon

2.6.2.1.Endovasküler Tedavi:

Dünya genelinde çoğu hastalığın tedavisinde cerrahiye seçenек olabilecek mortalitesi ve morbiditesi daha düşük olan girişimsel işlemler tercih edilmeye başlanmıştır. PAH'ta da aynı prensipten yola çıkılarak geliştirilen ve son yıllarda dünya genelinde çoğu merkezde yaygın olarak kullanılmaya başlanan endovasküler tedavi seçenekleri sağlam bir yer edinmiştir.

Cerrahiye kıyasla uygulama kolaylıkları, düşük morbidite ve mortalite nedeni ile ilk olarak endovasküler yaklaşımı tercih etmekle birlikte; başarısızlık durumunda kullanılmak üzere cerrahi tedavi seçeneği muhafaza edilmektedir (1).

Vasküler hastalıkların tedavisinde endovasküler yöntemlerin kullanılması ilk olarak 1964 yılında Charles Theodore Dotter tarafından yapılmıştır(65). Bu işlemden on yıl sonra ise Grüntzig ve Hopff kateter aracılı balon ile endovasküler dilatasyon uygulaması yaparak devrim niteliğinde bir adım atmışlardır(66). Bu başarılı uygulama sonrasında endovasküler girişimlerin etkinliği ve kullanılabilir olduğu kabul görmeye başlamıştır. Yıllar içerisinde geliştirilen PTA ve stent teknolojileri sayesinde endovasküler uygulamalar, vasküler hastalıkların tedavisinde oldukça önemli bir alternatif olmaya başlamıştır. 1984 yılında Amerikan Tıp Derneği koroner arter stenozlarında endovasküler uygulamaların koroner bypass cerrahisine yeni bir alternatif olabileceğini kabul etmiştir(67). Bu uygulamaların tıp dünyasında yaygın olarak kabul görmesi üzerine 1989 yılında ilk olarak Amerika Birleşik Devletleri; seçilmiş sağlık profesyonellerinin eğitim müfredatına girişimsel uygulamaları eklemiştir.

Günümüzde PAH tedavisinde endovasküler girişimler gelişen cihaz teknolojileri ve klinik tecrübe nedeni ile giderek artan oranlarda ve başarılı şekilde uygulanabilmektedir.

PAH endovasküler tedavi seçenekleri arasında; PTA, stent uygulamaları ve atarektomi yer almaktadır. (68)

Paklitaksel kaplı balonların yakın zamanda kullanılmaya başlanması ile restenoz oranları düşürülmüş ve uygulanan lezyoların açıklık süreleri uzamıştır. *Paklitaksel*, tübülün dimerlerinden mikrotübülerin toplanmasını arttıran ve depolimerizasyonu önleyerek mikrotübül stabilizyonunu sağlayan anti-mikrotübül bir maddedir. Bu etkisi ile lümen içi neo-intimal proliferasyonu durdurmaktadır. Uygulandığı dokuda 6 ay kadar etkili olarak kalabilmektedir(69).

Stent uygulamaları aterosklerotik stenozların ve anjiyoplasti sırasında oluşabilecek diseksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Plak hasarı sonucu oluşabilecek distal emboli ve akut oklüzyonları önleyebilmektedir(70). Stent

teknolojilerinin gelişmesi ile artık ilaç kaplı stentler, kaplı stentler (greft stentler) vb gibi birçok farklı malzeme sıklıkla kullanılmaktadır.

Lezyonların uzunluğu ve yeri kadar plak içeriği de tedavinin sonuçlarını değiştirebilmektedir. Özellikle intra vasküler ultrasonografi (IVUS) teknolojisinin kullanılması ile plakların kalsiyum içeriğinin lezyonların tedavisinde ve hastaların prognozunda oldukça etkili olduğu gösterilmiştir. Buna göre kalsiyum içeriği yüksek plaklı lezyonların girişimsel işlemleri sırasında disseksiyon ile karşılaşma oranları yüksektir(71). Bu nedenle kalsifik içeriği yüksek lezyonlarda atarektomi iyi bir alternatiftir.

Sonuç olarak lezyonun yeri,durumu,plak yükü gibi faktörler göz önüne alınarak tedavi hastaya göre seçilmeli ve tekli yada kombine tedavi uygulanmalıdır.

2.6.2.2.Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi seçenekleri lezyonların anatomisine göre iki alt grupta değerlendirilmektedir:

- a) **Aorto-İliak Tıkayıcı Hastalıklar:** Bu grupta yer alan lezyonlar için anatomik uygunluk varlığında cerrahi seçenekler arasında doğrudan aortik rekonstrüksiyonlar (aorto-femoral bypass, aorto-iliak bypass, aorto-iliak endarterektomi) bulunmaktadır. Bu yöntemlerle yapılan işlemlerin uzun dönem açıklık oranları yüksek olmakla birlikte mortalite ve morbitide oranları da yüksektir. Anatomik uygunluk olmayan veya aort cerrahisi yüksek riskli olan hastalarda ekstra anatomik bypass yöntemleri uygulanabilir (aksiler-femoral, iliak-femoral, femoral-femoral bypass). Bu teknikler daha düşük mortalite ve morbitide oranlarına sahip olmakla birlikte uzun dönem greft açıklık oranları düşüktür(72).
- b) **İnfringuinal Tıkayıcı Hastalıklar:** İlerlemiş femoro-popliteal tıkayıcı hastalığı olan riskli hastalarda, cerrahi bypass daha uzun açıklık süreleri, düşük yeniden girişim oranı ve genellikle düşük bir komplikasyon oranı ile iyi tolere edilir. Ancak cerrahi müdahalelerin iyi kalitede, uygun çapta bir safen ven varlığında tercih edilmesi önerilir(72).

2.7.CRP ATEROSKLEROZ İLİŞKİSİ

CRP, ilk olarak 1930'lu yıllarda karaciğer tarafından üretilen, nonspesifik bir akut faz reaktanı olarak tanımlanmıştır. Uzunca bir süre fazla rağbet görmemiş ancak 1970'li yıllardan sonra, klasik kullanım alanı olarak enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıkların takibinde önemli bir yer bulmuştur. 1990'lı yılların başından itibaren ise aterosklerozun inflamatuvar bir hastalık olduğunun düşünölmeye başlanması CRP'nin kullanımına farklı bir boyut katmıştır(73-76).

Günümüzde, aterosklerozun damarsal bir inflamasyon olduğu görüşü yaygın olarak kabul görmektedir(77). CRP'nin kardiyometabolik hastalıkların patogeneğinde de önemli rol oynadığını gösteren kanıtlar hızla artmaktadır (78). CRP'nin aterosklerotik damarlarda bulunması normal damarlarda bulunmaması, CRP'nin yalnızca basit bir inflamasyon belirtici değil; aynı zamanda plak oluşma mekanizması, plak olgunlaşması ve rüptürünü de içeren tüm ateroskleroz basamaklarında aktif bir rolü olduğunu göstermektedir (78, 79).

CRP'nin "proaterojenik" özelliklerinin olduğu bildirilmektedir. Örneğin; CRP'nin endotel hücrelerini uyarak selektinlerin, adezyon moleküllerinin (adezyon molekölü-1, vasküler adezyon molekölü-1), ve monosit kemotaktik protein-1'in ekspresyonunu arttırdığı bilinmektedir(80, 81). Ayrıca endotelyal nitrik oksid (NO) sentezini baskıladığı ve NO sentaz mRNA'sını destabilize ettiğı bildirilmektedir(82). Nekrotik ve apoptotik doku hücrelerinin ortamdan temizlenmesinde görevli hücrelerin aktivasyonunu sağlayarak hasarlı dokunun işlev ve yapısının onarımına da katkı sağlamaktadır. Ancak, bağışıklık sisteminin diğer elemanları gibi faydalı etkilerinin yanı sıra bazı zararlı etkileri de vardır. Bundan dolayı CRP, son zamanlarda aterogenez ve miyokard infarktüsündeki doku hasarı ile sıkça ilişkilendirilmeye başlanmıştır (79, 83, 84).

Periferik arter hastalığı da aynı ateroskleroz zemininde geliştiğı için PAH'ta da aynı mekanizmalar ile CRP nin anlamlı yükselişte olduğunu gösteren(85) , hatta PAH'ta sistemik inflamatuvar yanıtın KAH'a göre daha şiddetli olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur(86).

2.8.ALBÜMİN ATEROSKLEROZ İLİŞKİSİ

Albüminin özellikleri ve rolü, ilk olarak Paracelsus tarafından idrardan çöktüldüğü bir protein olarak tanımlanmış ve beş yüzyılı aşkın süredir araştırılmıştır(87). Yapılan çalışmalardan sonra günümüzde albümin hakkında net bilgilere sahibiz. En bol dolaşım proteini olan serum albümini, onkotik basıncı ve mikrovasküler bütünlüğü sürdürmek, metabolik ve vasküler fonksiyonları düzenlemek, maddeler için bağlayıcı ligandlar sağlamak, antioksidan aktiviteler ve antikoagülan etkiler gibi birçok hayati fizyolojik fonksiyonla ilişkilidir. Ayrıca Serum Albümin düzeyi, nötrofil yapışmasını ve hücre sinyalleme parçalarını modüle ederek enflamatuvar süreçlerle ters orantılıdır (88, 89).

Albümin sentezi karaciğerde meydana gelir ve diyet ve beslenme, koloidal onkotik basınç, hormonlara maruz kalma ve hastalık durumları gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Toplam albümin havuzu yaklaşık 3,5-5 g / kg vücut ağırlığıdır ve bunun% 40-45'i intravasküler boşlukta, geri kalanı ise interstisyel boşlukta bulunur(88). Serumdaki albümin konsantrasyonları için referans aralığı yaklaşık 3,5-5,0 g / dL'dir ve konsantrasyonu 3,5 g / dL'nin altında olan vakalar genellikle hipoalbüminemi olarak adlandırılır (90).

Serum Albumin, geleneksel olarak çeşitli klinik ortamlarda güvenilir risk tahmini için bir biyolojik belirteç olarak kabul edilir. Tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler mortalitede düşük Serum Albumin konsantrasyonu artmış bir risk olarak gösterilmiştir(91).

Serum Albumin konsantrasyonundaki düşüşün KAH, PAH ve akut iskemik inmede anlamlı bir risk faktörü olduğuna dair çalışmalar ve sonuçlar bulunmuştur(92).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.KLİNİK DEĞERLENDİRMELER

Çalışmamız Ocak 2016-Ekim 2020 tarihleri arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi kliniğinde başvuran alt ekstremitte tıkalı periferik arter hastalığı tanısı konmuş ve tedavisi tarafımızca yapılmış hastalardan 50 hastanın randomize olarak seçilmesi ve sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi ile oluşturuldu. Hastaların dosyaları taranarak yaş, cinsiyet, kronik hastalık durumları, sigara kullanımı, daha önce geçirilmiş periferik işlem öyküleri, tarafımızca yapılan tedaviler, ayak bileği-kol basınç indeksleri ve başvurdıkları tarihlerdeki Serum CRP ve Albumin değerlerine ulaşıldı. Fizik muayene, hastanın şikâyetleri, Rutherford ve Fontaine klinik evrelemeleri tedavi öncesi arterial lezyonlarını irdelendi. Veriler SPSS 17,0 paket programına girilerek analiz edildi. Bu çalışma için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'dan onayı alındı.

3.2.ÇALIŞMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ

Randomize olarak seçilen hastalar arasından başvuru anında alt ekstremitte yada başka bir bölgede enfeksiyonu olan hastalar, son 2 hafta içinde enfeksiyon geçirmiş hastalar, CRP yüksekliği yapacak ek sistemik hastalığı olan hastalar ve immün suprese olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

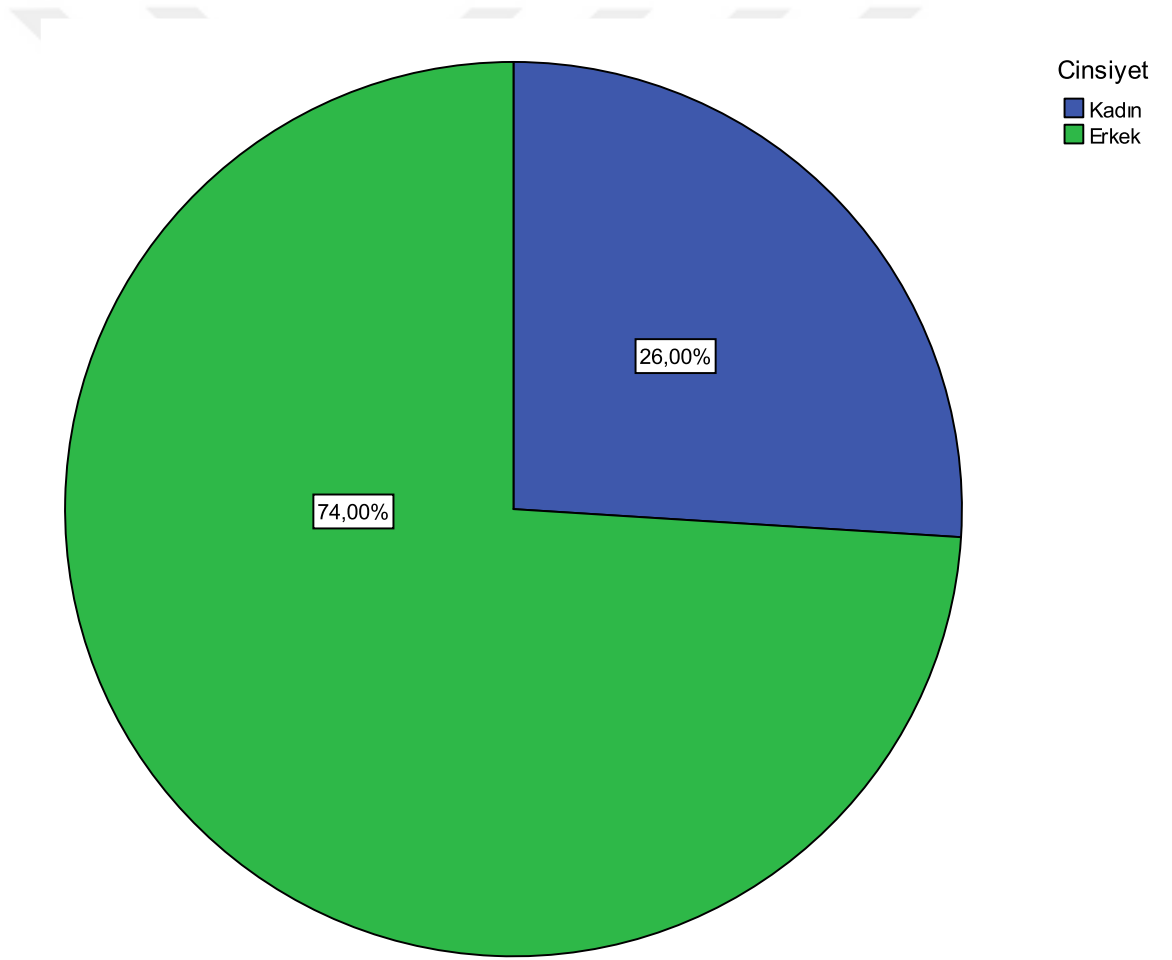
Ayrıca malnütrisyon, kaşesi ve hipoalbuminemi yapacak ek hastalığı bulunan hastalar da çalışma dışında bırakılmıştır.

3.3.KULLANILAN İSTATİSTİK YÖNTEMLER

Araştırmada nominal ve ordinal veriler frekans analiziyle, ölçüm verileri ise ortalama ve standart sapma ile ölçüldü. Nominal ve ordinal verilerin fark analizlerinde Ki-kare ve Benzerlik oranı testleri kullanıldı. Verilerin dağılımının normal dağılıma uygunluğu Shapiro-wilk testi ile analiz edildi. Normal dağılıma uyan parametrelerin fark analizinde Bağımsız Örneklem T-Testi ve Eşleşmiş Örneklem T-Testi, uymayan parametrelerin fark analizinde ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman's rho korelasyon analizi yapıldı. Tüm analizler %95 güven aralığında ve SPSS 17.0 for Windows programında, 0.05 anlamlılık düzeyinde gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Araştırmaya katılan toplam 50 hastanın %26,0'sı (13 hasta) kadın ve %74,0'ü (37 hasta) erkekti. Bu dağılım Şekil 3'te gösterildi.



Şekil 3: Hasta grubunun cinsiyetlerine göre dağılımları

Hastaların en küçüğü 39, en büyüğü 88 yaşa sahipti. Hastaların yaş ortalaması $62,80 \pm 10,96$ olarak bulundu.

Hastaların CRP düzey ortalaması 16,10; albümin düzey ortalaması 3,76 değerlere sahipti. Bu değerler Tablo 3'te verildi.

Tablo 3: Hastaların CRP ve albumin değerlerinin dağılımı

	En küçük	En büyük	Ortalama	Std. Sapma
CRP	1,53	114,00	16,10	20,30
Albümin	1,62	5,00	3,76	0,62

Hastaların %44,0'ünde insülin tipi, %26,0'sında ise OAD tipi DM vardı. HT toplam 30 hastada (%60,0) vardı. Hastaların %24,0'ünde hiperlipidemi, %52,0'sinde KAH, %16,0'sında KBY, %4,0'ünde SVO ve %32,0'sinde sigara kullanımı vardı. Sigara kullanımı en az yılda 10, en fazla 100 paket ve ortalama 37.53 ± 15.41 olarak bulundu. Hastaların %44,0'ünde periferik öykü vardı. Bu bilgiler Tablo 4'te verildi.

Tablo 4: Hastaların komorbidite ve risk faktörlerine göre dağılımları

	n	%
DM		
Yok	15	30,0
İnsülin	22	44,0
OAD	13	26,0
HT		
Yok	20	40,0
Var	30	60,0
Hiperlipidemi		
Yok	38	76,0
Var	12	24,0
KAH		
Yok	24	48,0
Var	26	52,0
KBY		
Yok	42	84,0
Var	8	16,0
SVO		
Yok	48	96,0
Var	2	4,0
Sigara kullanımı		
Yok	16	32,0
Var	34	68,0
Periferik işlem öyküsü		
Yok	28	56,0
Var	22	44,0

Hastaların başlangıç kol ve bacak indeksi değerlerinin ortalaması ($0,48 \pm 0,12$) hesaplanmıştır.

Şikâyetler arasında en yaygın olanı %26,0 oranla ayakta yara ve aynı oranla kladikasyon olup, bunu %22,0 oranla istirahat ağrısı izlemekteydi. Genel olarak tek bir rahatsızlık ağır basarken, birden fazla şikayeti olanların oranları %4,0 civarındaydı. Klinik sınıflamada hastaların %6,0'sının f-II a,f sınıfında, %24,0'ünün f-II b,r sınıfında, %22,0'sinin f-III r- ve %48,0'inin f-IV r- sınıfında olduğu görüldü. Hastaların %12,0'sinde medikal tedavi kararı alınırken, %88,0'inde ise revaskülarizasyon kararı alındı. Hastaların %20,0'sine amputasyon yapıldı. Bu değerler Tablo 5'te verildi.

Tablo 5: Şikâyet türü, klinik sınıflama, tedavi kararı ve amputasyon sonucuna göre dağılım

	n	%
Şikâyet türü		
İstirahat ağrısı	11	22,0
Ayakta yara	13	26,0
Kladikasyon	13	26,0
Renk değişikliği	5	10,0
Yara + istirahat ağrısı	2	4,0
Yara + renk değişikliği	2	4,0
Renk değişimi + istirahat ağrısı	2	4,0
Yara + kladikasyon	2	4,0
Klinik sınıflama		
f-II a	3	6,0
f-II b	12	24,0
f-III	11	22,0
f-IV	24	48,0
Tedavi Kararı		
Medikal tedavi	6	12,0
Revaskülarizasyon	44	88,0
Ampütasyon		
Yapılmadı	40	80,0
Yapıldı	10	20,0

Şikâyet türü ile KBY, ayak bileği-kol indeksi ve işlem sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı ($p<0.05$). Şikâyet türü kodlanırken birden fazla şikâyet daha yüksek rakamlarla kodlandığından, KBY olması durumunda şikâyet

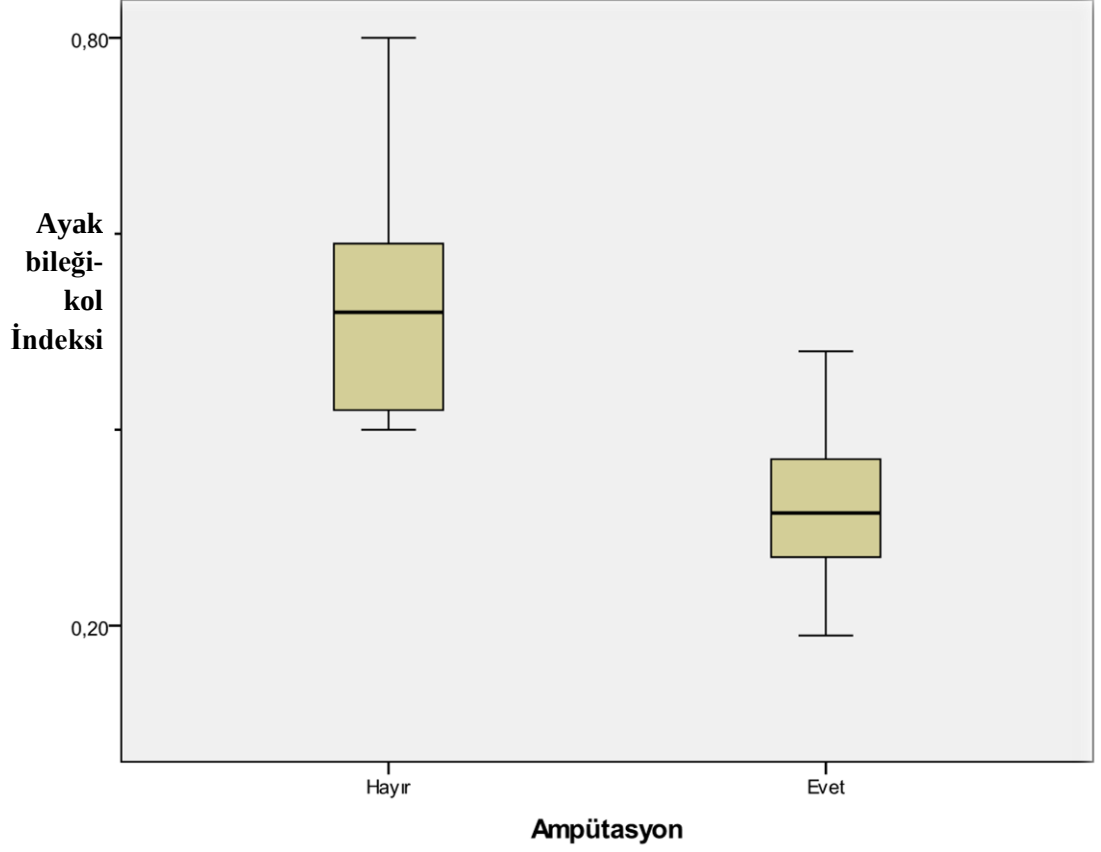
artmaktaydı. Şikayet türü ile araştırma değişkenleri arasındaki ilişki için yapılan Spearman'srhokorelasyon analizi sonuçları Tablo 6'da verildi.

Tablo 6: Komorbidite ve risk faktörleri ile araştırma değişkenleri arasındaki ilişki,nonparametrik korelasyon analizi olarak yapılan Spearman'srho korelasyon analizi sonuçları

	r	p
Cinsiyet	0,001	0,999
Yaş	0,112	0,440
DM	-0,158	0,272
HT	0,030	0,834
Hiperlipidemi	-0,194	0,176
Sigara	0,020	0,912
KAH	0,152	0,292
KBY	0,296*	0,037
SVO	-0,011	0,940
Periferik öykü	0,127	0,379
CRP	0,160	0,269
Albümin	-0,022	0,878
Ayak Bileği-Kol indeksi	-0,131	0,365
Tedavi kararı	-0,223	0,120
Ampütasyon	0,193	0,178

p*<0.05 **p<0.01

Ampütasyon yapılan grupta kol ve bacak indeksi düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü ($p<0.05$). Bu dağılım Şekil 4'te gösterildi.



Şekil 4: Ampütasyon durumuna göre ayak bileği-kol indeksi değerleri ve değişim aralıkları

Ayak bileği-kol indeksi değerinin araştırma değişkenlerine göre fark analizi sonuçları Tablo 7'deki gibiydi.

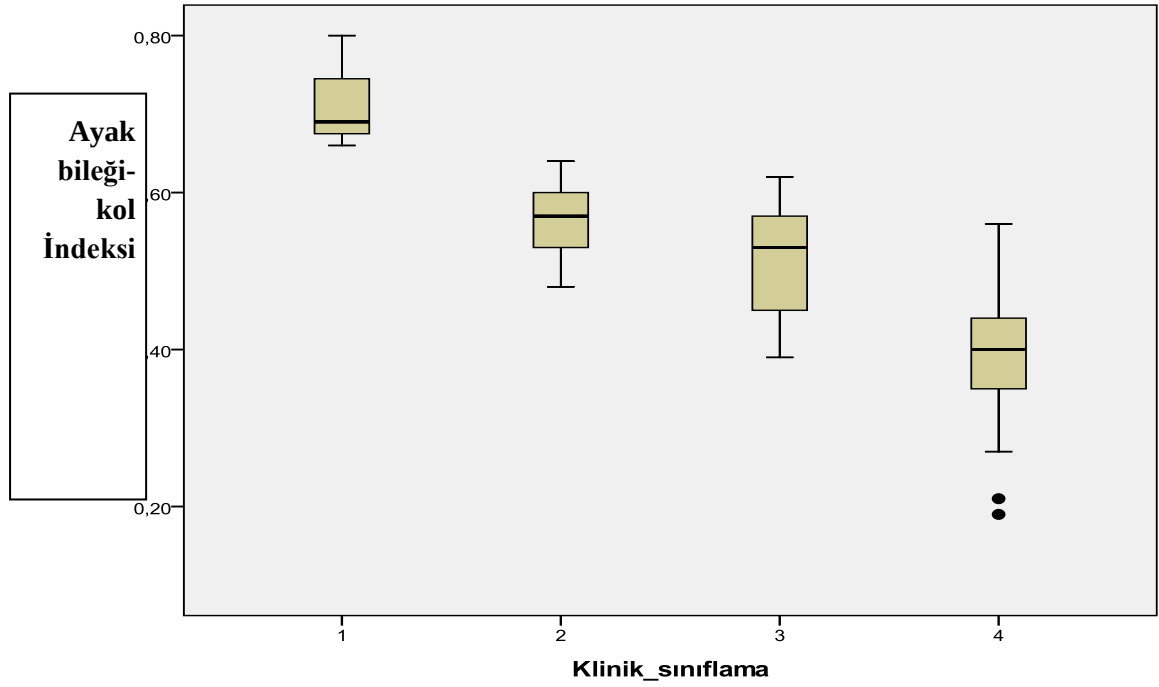
Tablo 7: Ayak bileği-kol indeksi değeriinin cinsiyet ve risk faktörlerine göre fark analizi sonuçları (a. Bağımsız Örneklem T-testi, b. OneWay ANOVA Testi)

	Ortalama	Standart Sapma	p
Cinsiyet			
Kadın	0,43	0,15	0.104 ^a
Erkek	0,50	0,11	
DM			
Yok	0,50	0,11	0.644 ^b
İnsülin	0,46	0,12	
OAD	0,49	0,14	
HT			
Yok	0,49	0,15	0.766 ^a
Var	0,47	0,10	
Hiperlipidemi			
Yok	0,48	0,12	0.879 ^a
Var	0,47	0,14	
KAH			
Yok	0,49	0,11	0.567 ^a
Var	0,47	0,14	
KBY			
Yok	0,48	0,13	0.980 ^a
Var	0,48	0,13	
SVO			
Yok	0,48	0,13	0.873 ^a
Var	0,47	0,09	
Sigara kullanımı			
Yok	0,45	0,15	0.271 ^a
Var	0,49	0,11	

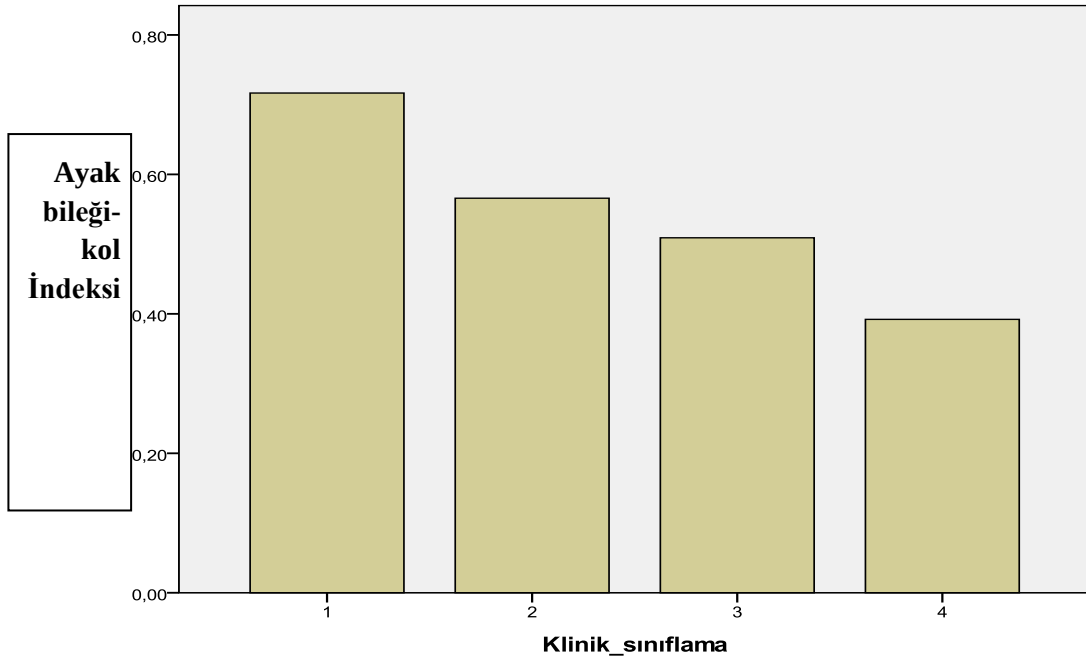
Tablo 8: Ayak bileği-kol indeksinin şikayet türü, klinik sınıflama, tedavi kararı ve amputasyon durumuna göre fark analizi sonuçları (a. Bağımsız Örneklem T-testi, b. OneWay ANOVA Testi)

Şikayet türü			
İstirahat ağrısı	0,51	0,08	
Ayakta yara	0,43	0,15	
Kladikasyon	0,58	0,06	0.000 ^b
Renk değişikliği	0,37	0,04	
Yara + istirahat ağrısı	0,48	0,11	
Yara + renk değişikliği	0,30	0,04	
Renk değişimi + istirahat ağrısı	0,35	0,07	
Yara + kladikasyon	0,59	0,11	
Klinik sınıflama			
f-II a	0,72	0,07	
f-II b	0,57	0,05	0.000 ^b
f-III	0,51	0,08	
f-IV	0,39	0,09	
Tedavi Kararı			
Medikal tedavi	0,51	0,21	0.475 ^a
Revaskülarizasyon	0,47	0,11	
Ampütasyon			
Yapılmadı	0,52	0,10	0.000 ^a
Yapıldı	0,32	0,09	

Kol ve bacak indeksi şikayet türü, klinik sınıflama ve amputasyon yapılma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı ($p<0.05$).



Şekil 5: Ayak bileği-kol indeksi ile klinik sınıflama arasındaki değerlendirme



Şekil 6: Ayak bileği-kol indeksi ile klinik sınıflama arasındaki değerlendirme

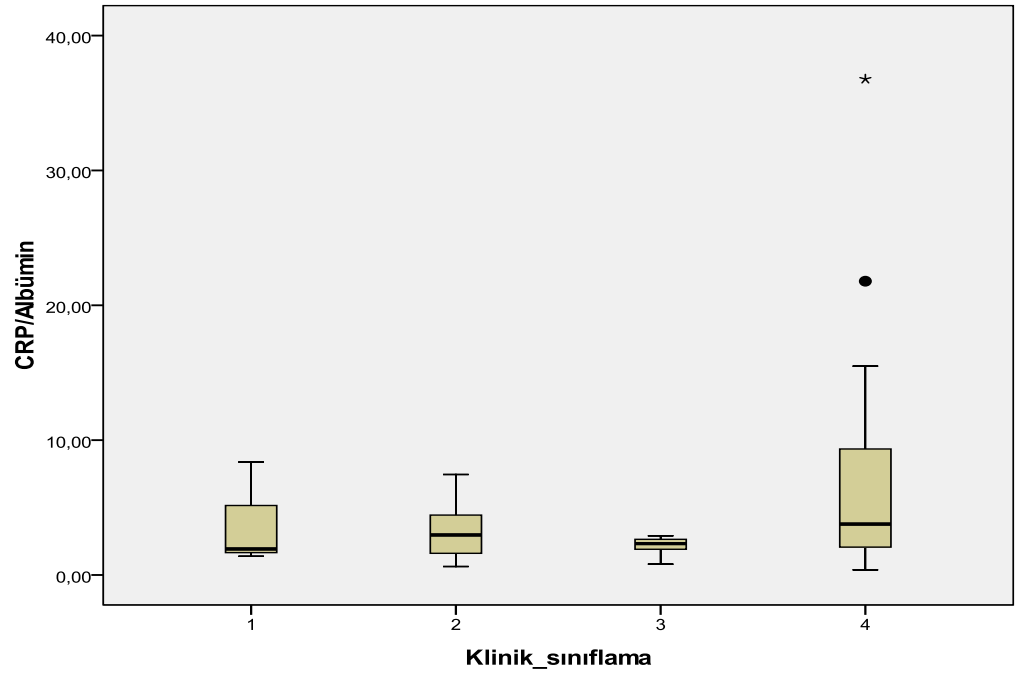
Tablo 9: CRP/Albumin oranının araştırma değişkenlerine göre fark analizi sonuçları

	Ortalama	Standart Sapma	p
Cinsiyet			
Kadın	7.32	9.89	0.359 ^a
Erkek	3.92	3.97	
DM			
Yok	4.33	5.34	0.679 ^b
İnsülin	4.72	4.09	
OAD	5.50	9.54	
HT			
Yok	5.74	8.72	0.593 ^a
Var	4.18	3.62	
Hiperlipidemi			
Yok	5.36	6.83	0.256 ^a
Var	3.05	2.65	
KAH			
Yok	4.95	5.12	0.503 ^a
Var	4.67	7.07	
KBY			
Yok	4.88	6.61	0.594 ^a
Var	4.38	2.94	
SVO			
Yok	4.71	6.18	0.472 ^a
Var	7.13	6.94	
Sigara kullanımı			
Yok	7.32	8.82	0.038 ^a
Var	3.62	4.03	

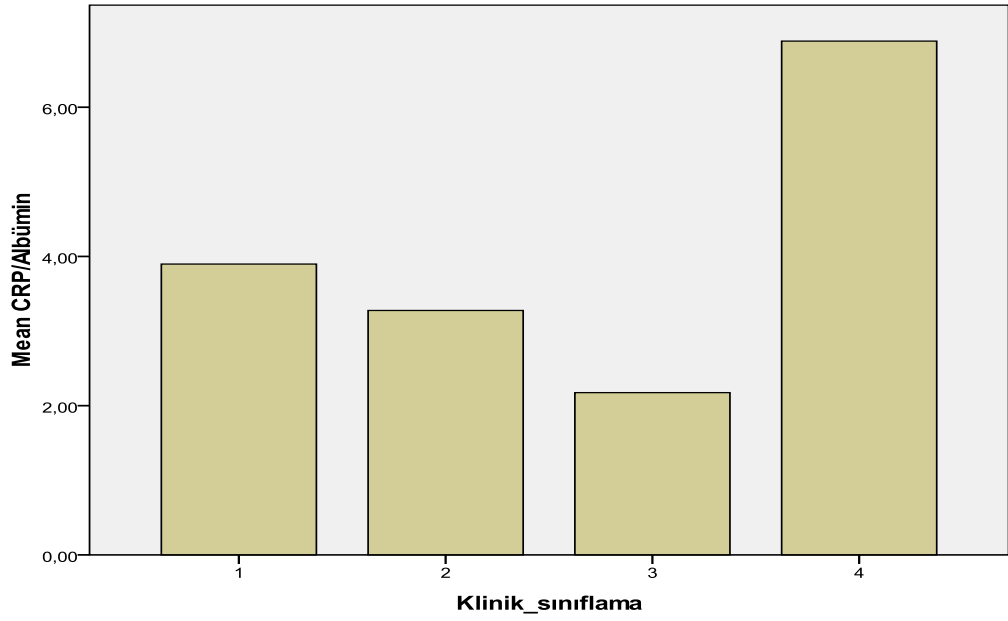
Periferik Öykü			
Yok	4.66	6.80	0.681 ^a
Var	4.98	5.36	
Şikayet türü			
İstirahat ağrısı	2.17	0.64	
Ayakta yara	6.88	9.85	
Kladikasyon	3.13	2.19	0.251 ^b
Renk değişikliği	8.80	7.99	
Yara + istirahat ağrısı	7.06	7.03	
Yara + renk değişikliği	7.21	2.62	
Renk değişimi + istirahat ağrısı	2.42	1.04	
Yara + kladikasyon	4.38	5.65	
Klinik sınıflama			
f-II a,f	3.90	3.89	
f-II b,r	3.28	2.22	0.182 ^b
f-III,r-	2.17	0.64	
f-IV,r-I	6.89	8.22	
İşlem sonucu			
Başarısız	3.46	2.32	0.936 ^a
Başarılı	5.20	7.30	
Amputasyon			
Yapılmadı	3.79	3.39	0.166 ^a
Yapıldı	8.86	11.54	

a. Mann Whitney U Testi, b. Kruskal Wallis Testi.

CRP/Albumin değeri sigara kullanmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Bunun dışında CRP/Albumin değerinin araştırma parametrelerine göre farkları istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).



Şekil 7: CRP/ Albumin oranı ile klinik sınıflama arasındaki değerlendirme



Şekil 8: CRP/ Albumin oranı ile klinik sınıflama arasındaki değerlendirme

Tablo 10: CRP/ Albumin ile ayak bileği-kol indeksi arasındaki ilişki için yapılan Spearman’srho korelasyon analizi sonuçları

		CRP/ Albumin
Ayak bileği-kol indeksi	r	-,324*
	p	,022

Korelasyon analizi sonuçlarına göre CRP/albumin oranı ile kol ve bacak indeksi ($r=-0.324$; $p<0.05$) olarak hesaplandı.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada retrospektif olarak; tıkalıcı periferik arter hastalığı nedeni ile kliniğimize başvuran 50 hastanın başvuru anındaki serum CRP/Albumin oranında hastalığın klinik şiddeti ile arasında anlamlı bir korelasyon olup olmadığını araştırdık. Hastalığın şiddetini hastaların şikayetleri ve fizik muayenelerine göre; ayak bileği-kol indeksi ölçümleri ile ölçülendirdik.

Periferik arter hastalığı (PAH) dünya genelinde sıklığı %3 ile %13 arasında gösterilen kronik bir hastalıktır(3-5). Hastalığın yarattığı iş gücü kaybı, ekstremitelerdeki ağrı ve hatta mortaliteyi beraberinde getirmesi nedeni ile sağlık sistemleri için oldukça maliyetli bir hastalıktır(6). Tüm bunlar göz önüne alındığında diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi tarama ve erken tanı, gelişmesi muhtemel hastalığı ve komplikasyonlarını önlemek açısından oldukça ciddiye alınması gereken bir mevzudur.

Günümüzde PAH'ın KVH ve KAH açısından bağımsız ancak anlamlı bir risk faktörü ve mortalite açısından ön belirteç olup olmadığını tanımlamak amaçlı yapılan çokça çalışma ve metaanaliz mevcuttur(54, 93, 94). Bu çalışmalarda PAH tanısı ve takibi ABI üzerinden yürütülmüştür. Bu çalışmalar ve benzerleri göstermiştir ki ABI değeri 0,90 dan düşük olan hastalarda KVH açısından mortalite artmakta olup; ABI değeri düştükçe mortalite riski de artmaktadır. Bir başka deyişle; ABI, PAH açısından hastalık şiddetini gösterdiği gibi KVH açısından da mortalite riskini bir önbelirteç olarak göstermektedir ve her ikisi ile de negatif yönde anlamlı korelasyon içindedir. Periferik arter hastalığı ateroskleroza bağlı hastalıkların üyelerinden biri olarak değerlendirilmeli ve toplum sağlığı açısından sadece tedavi değil tarama ve erken tanı açısından da ciddiye alınmalıdır.

Fowkers FG ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınladığı çoklu merkezde yürütülen ve yaklaşık 480 bin hasta arasından seçilmiş 23 bin kadın ve 24 bin erkek hastanın takiplerindeki veriler kullanılarak yapılan bir metaanaliz çalışması

sonuçları ;düşük ABI'nin (≤ 0.9) tüm risk kategorilerinde toplam mortalite, kardiyovasküler mortalite ve majör koroner olay riskini yaklaşık iki katına çıkardığını göstermiştir(13).

PAH'ın hem kendi içinde hem de KVH açısından komplikasyonları ve mortalitesi düşünüldüğünde hastalığın şiddetinin ve prognozunun değerlendirilmesinde; takibi ve tedavisinin yapılmasında; komplikasyonlarının önüne geçilebilmesinde; KVH açısından mortalitenin değerlendirilebilmesi ve önüne geçilebilmesinde ABI anlamlı olsa da başka değerlendirme parametreleri ihtiyacı ve arayışı doğmuştur. Çalışmamız da bu arayışların bir parçası olarak CRP/ Albumin oranının anlamlı bir parametre olduğu tezine dayanarak yürütülmüştür.

Roy Debashis ve arkadaşları yaptıkları bir çok çalışmada iskemi ve albumin arasındaki korelasyonu incelemişlerdir. 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada; PAH tanısı almış, klinik sınıflaması Fontane II ve $ABI < 0,9$ olan 23 kişilik bir hasta grubunda hastaların alt ekstremitte iskemi semptomlarını egzersiz (yürüyüş) ile tetiklemişlerdir. Bu çalışmalarında egzersiz ile tetikledikleri alt ekstremitte iskemisi sonrasında ölçtükleri serum Albumin değerlerinde iskemi öncesine göre anlamlı azalma saptamışlardır(11). Alt ekstremitte kas kitlesinde akut tetiklenmiş yada kronik iskeminin sonucu olarak serum Albumin düzeyinde düşüş görülmesi yıllarca yapılmış çalışmaların sonucu olarak kabul görmüş bir bilgidir.

Çalışmamızda hastalarda ölçtüğümüz başvuru anındaki serum Albümin değerleri ise 1.62 ile 5.00 arasında değişmekteydi ve 3.76 ± 0.62 ortalama değere sahipti. Kronik alt ekstremitte iskemisinde saptadığımız bu değer , normal serum albumin değerinin alt sınırına yakın olması nedeni ile Roy Debashis'in çalışmasını destekler niteliktedir.

1998 yılında; kladikasyon tarifleyen 144 PAH tanılı hasta ile yapılan bir çalışmada ise yüksek serum CRP konsantrasyonunun hastaların daha sonraki takiplerinde revaskülarizasyon gereksinimleri açısından bir gösterge olduğunu ortaya koymuş ve erken dönemden itibaren hastaların takiplerinde serum CRP düzeylerinin de takibini önermiştir.(10)

Daha sonraki yıllarda bu konu ile ilgili birçok çalışma yapılmış 2005 yılında ACC/AHA Practice Guidelines'ta PAH ile ilgili olarak risk grubundaki erkeklerde serum CRP düzeylerinin üst sınırdaki olduğu ve hastalık geliştikten sonra da artışın devam ettiği belirtilmiş; diğer risk faktörleri gibi CRP değerinin de koruyucu hekimlik ve erken tanı açısından takibi önerilmiştir(31).

Düşük derecedeki inflamasyonun aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olduğu artık net olarak bilinmektedir(95).

Çalıştığımız hasta grubunda da serum CRP düzeyinin ortalaması 16.10 ± 20.30 olarak hesaplanmış olup normal referans değer aralığının üstündedir. Bu da PAH'taki kronik iskeminin serum CRP düzeyinde yükselme yaptığı lehine bir sonuç göstermiştir.

Çalışmamızın neticesinde hem serum Albumin değerindeki azalmanın hem de CRP düzeyindeki artışın hastalığın olağan seyri sırasında beklenen bulgularla uyumlu olduğu ve PAH takiplerinde birer belirteç olarak gösterilebileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Bu çalışmanın asıl hedefi olan serum CRP/ Albumin oranı hesaplamalarına baktığımız zaman ise 50 hastanın CRP/ Albumin oranı 4,10 olarak hesaplandı. PAH şiddeti değerlendirmesinde referans aldığımız Fontaine sınıflamasında hastalığın şiddeti arttıkça CRP/ albumin oranının da arttığı ve istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı bir korelasyon içinde olduğu sonucuna varılmıştır.

PAH şiddeti açısından diğer referans parametremiz olan ABI değeri ile CRP/ Albumin oranı kıyaslandığı zaman ise; ABI değeri düştükçe serum CRP/ Albumin oranında artma görülmüş ve yapılan istatistiksel çalışma neticesinde ikisi arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon olduğu sonucuna varılmıştır.

Bir diğer sonuç olarak ise çalışmamızdaki hasta grubunda serum CRP/ Albumin oranı ortalaması kadınlarda 7,32 iken erkeklerde 3,92 olarak saptandı. Kadın hastalarda ABI ortalaması 0,43 iken erkeklerde bu ortalama 0,50'dir. Tüm hastaların ortalaması ise 0,48 hesaplanmıştır. Kadın hastalarda serum CRP/ Albumin

oranı erkek hastalara göre daha yüksek ve ABI daha düşük olup; orandaki artışın hastalığın şiddeti ile negatif korelasyonda olduğunu desteklemektedir.

2018’de Yavuz Karabağ ve arkadaşlarının 403 stabil angina hastası ile yaptıkları çalışmada; risk skoru orta-yüksek olan grupta serum CRP/ Albumin oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. CRP/ Albumin oranının, tek başına CRP ve tek başına Albumine göre KAH şiddeti ile daha sıkı ilişkili olduğu ve orta-yüksek risk grubundaki hastalarda bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir(96).

Çalışmamızda klinik sınıflama ABI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönde ilişki vardı ($p<0.01$). Klinik sınıflama arttıkça, kol ve bacak indeksinin değeri düşmekteydi. Ampütasyon ile klinik sınıflama arasında ise pozitif ilişki olup, klinik sınıfı yüksek olanlarda daha fazla ampütasyon uygulanmıştı. Hastalığın şiddetinin ve amputasyon açısından risk durumunun belirlenmesinde ABI kullanılması hasta grubumuzda da literatürle korele olarak uygundu.

Yapılan istatistiksel çalışmaya göre ABI ile serum CRP/ Albumin arasında ise negatif yönde anlamlı bir korelasyon çıkması Yavuz Akbağ’ın çalışmasında görülen sonucun koroner iskemide olduğu gibi alt ekstremitte iskemisinde de anlamlı bir belirteç olduğunu göstermektedir.

Nitekim aterosklerotik vasküler hastalıkların takibinde CRP/ Albumin oranı ile ilgili bazı çalışmalar yapılmış olsa da literatürde PAH için spesifik çalışmalar oldukça sınırlı olup neredeyse yoktur. 2020 yılında spesifik olarak PAH’a yönelik yapılmış bazı çalışmalar yayınlanmaya başlanmıştır.

2020 yılında yayınlanan ve CRP/ Albumin oranının karotis arter stenozu şiddeti ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada karotis arter stenozunun şiddeti arttıkça hastalardaki CRP düzeylerinin arttığını ve serum Albumin düzeylerinin azaldığını gözlemlemişlerdir. Bu bulgu bizim çalışmamız ile de örtüşmektedir. Ancak CRP/ Albumin oranı ve stenoz derecesi kıyaslandığı zaman maalesef anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Araştırmacılar sonuçlardaki anlamsızlığın çeşitli değişkenlerin ve nötrofil sayısındaki değişikliklerin sonuçlarını etkilemiş olabileceği endişesini doğurduğunu belirtmişlerdir(97). Bizim çalışmamızdaki hasta grubunda

enfeksiyon bulgusu olan hastaların çalışmaya dahil edilmemiş olması daha güvenilir ve anlamlı bir sonuç çıkmasına neden olmuştur düşüncesindeyiz.

Yine 2020 yılında yayınlanan tek merkezli başka bir çalışmada; çalışmamızla benzer şekilde ele alınmış 224 PAH hastasının retrospektif sonuçları incelemiştir. Hastalar TASC-II sınıflamasına göre değerlendirilmiş ve CRP/ Albumin oranlarının hastalığın şiddeti ile ilişkisi incelenmiştir. Araştırma sonucuna göre CRP/ Albumin oranının hastalığın şiddetini ve PAH lezyonlarının karmaşıklığını öngörmede güçlü ve anlamlı bir belirteç olduğu gösterilmiştir(98). Bu örnek çalışmanın sonuçları da çalışmamızın hedefi ve sonucu ile paralellik göstermektedir.

5.1.ÇALIŞMANIN SINIRLAMALARI:

Çalışmamızdaki başlıca sınırlama hasta uyumsuzluğu ve çalışmanın retrospektif olmasıdır.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Günümüzde ateroskleroza bağlı vasküler hastalıkların kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu gerçeği, mortalite ve morbidite açısından seyri ve KAH ile PAH'ın birliktelik oranları göstermektedir ki ateroskeloraza bağlı KVH birçok komponenti olan bir sendromik hastalık gibi düşünülmeli ve ele alınmalıdır.

Toplum sağlığı üstündeki etkileri göz önüne alındığı zaman PAH en az KAH kadar ciddiye alınması; sadece tetkik ve tedavi değil tarama ve erken tanı yöntemleri üzerine de eğilinilmesi gereken bir hastalıktır.

Çalışmamızda ABI ve klinik sınıflamalarla desteklendiği üzere CRP/ Albumin oranı hastalığın varlığı ve seyri ile ilgili anlamlı sonuçlar vermektedir. CRP/ Albumin oranı arttıkça hastalığın şiddeti de artmaktadır.

Tüm bu bulgular ışığında PAH tanısı almış yada risk grubunda olan hastaların CRP/ Albumin oranının hesaplanarak taraması ve takibi sadece kalp ve damar cerrahisi uzmanı bulunan merkezlerde değil 1. basamak sağlık kuruluşlarında dahi yapılabilir.Oranda artış saptanan hastalar uzman hekim olan merkezlere yönlendirilebilir. Böylece tablo kötüleşmeden, erken teşhis ve tedavi hem hekim hem hasta açısından daha efektif olacaktır. Nitekim çalışmamızda da CRP/ Albumin oranı arttıkça revaskülarizasyon oranının azaldığı ve amputasyon oranının arttığı görülmüştür.

PAH seyri açısından CRP/ Albumin oranı ile ilgili daha geniş çaplı araştırmalar da yapılması; basit, etkili ve ucuz bir tarama ve takip testi olarak hem kalp ve damar cerrahisi uzmanları hem de diğer hekimlerce klinik kullanıma geçilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

7.KAYNAKLAR

1. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, 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 arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). European Heart Journal. 2017;39(9):763-816.
2. Enar R. Ateroskleroz-aterotromboz. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Ateroskleroz. 2006:9-27.
3. Olin JW, Sealove BA, editors. Peripheral artery disease: current insight into the disease and its diagnosis and management. Mayo Clinic Proceedings; 2010: Elsevier.
4. Norgren L, Hiatt W, Dormandy J, Nehler M, Harris K, Fowkes F. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) J Vasc Surg. 2007; 45 (Suppl S): S5–67. Keeling AN, Naughton PA, O'Connell A, Lee MJ Does.
5. Crawford F, Welch K, Andras A, Chappell FM. Ankle brachial index for the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016(9).

6. Hirsch AT, Hartman L, Town RJ, Virnig BA. National health care costs of peripheral arterial disease in the Medicare population. *Vascular Medicine*. 2008;13(3):209-15.
7. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62(1):3-16.
8. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *The Lancet*. 2013;382(9901):1329-40.
9. Darius H, Trampisch H, Pittrow D, Allenberg J, Haberl R, Mahn M, et al. Comparison of two coronary risk equivalents: diabetes mellitus and peripheral arterial disease. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2008;133(45):2317.
10. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*. 1998;97(5):425-8.
11. Roy D, Quiles J, Sharma R, Sinha M, Avanzas P, Gaze D, et al. Ischemia-modified albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise-induced skeletal muscle ischemia. *Clinical chemistry*. 2004;50(9):1656-60.
12. Marius R-A, Iliuta L, Guberna SM, Sinescu C. The role of ankle-brachial index for predicting peripheral arterial disease. *Maedica*. 2014;9(3):295.
13. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict

- cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *Jama*. 2008;300(2):197-208.
14. Xu D, Zou L, Xing Y, Hou L, Wei Y, Zhang J, et al. Diagnostic value of ankle-brachial index in peripheral arterial disease: a meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology*. 2013;29(4):492-8.
 15. Welten GM. Prognosis of patients with peripheral arterial disease: Erasmus MC: University Medical Center Rotterdam; 2008.
 16. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *Jama*. 2001;286(11):1317-24.
 17. Önalın Ma, Bahşeliyev Ş, Öztaş Dm, Yılmaz Ö, Uğurlucan M, Tireli E. Karotis Endarterektomi Operasyonu Geçiren Hastalarda Alt Ekstremitte Periferik Arter Hastalığı Sıklığının Belirlenmesi. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*. 2019;83(1):40-1.
 18. AK B. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Tedavi Kılavuzu. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri. 2008:96-127.
 19. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of vascular surgery*. 2007;45 Suppl S:S5-67.
 20. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *Jama*. 2001;286(11):1317-24.
 21. Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, Kaiser V, Knottnerus JA. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *International journal of epidemiology*. 1996;25(2):282-90.

22. Simon F, Oberhuber A, Floros N, Düppers P, Schelzig H, Duran M. Pathophysiology of chronic limb ischemia. *Gefasschirurgie*. 2018;23(Suppl 1):13-8.
23. Shu J, Santulli G. Update on peripheral artery disease: epidemiology and evidence-based facts. *Atherosclerosis*. 2018;275:379-81.
24. Ricco JB, Aboyans V, Dick F, Kolh P. Real Life Lessons in Peripheral Artery Disease - A Priority for Public Healthcare. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2020;59(1):5-6.
25. Association AD. 8. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes care*. 2016;39(Supplement 1):S60-S71.
26. Newman JD, Rockman CB, Kosiborod M, Guo Y, Zhong H, Weintraub HS, et al. Diabetes mellitus is a coronary heart disease risk equivalent for peripheral vascular disease. *American heart journal*. 2017;184:114-20.
27. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. 2017;69(11):1465-508.
28. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart

Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(11):1465-508.

29. Members WC, Creager MA, Belkin M, Bluth EI, Casey Jr DE, Chaturvedi S, et al. 2012 ACCF/AHA/ACR/SCAI/SIR/STS/SVM/SVN/SVS Key data elements and definitions for peripheral atherosclerotic vascular disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to develop Clinical Data Standards for peripheral atherosclerotic vascular disease). *Circulation*. 2012;125(2):395-467.
30. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *Jama*. 2001;286(13):1599-606.
31. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006;113(11):e463-654.
32. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2012;40(50):5-60.

33. Khan NA, Rahim SA, Anand SS, Simel DL, Panju A. Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? *Jama*. 2006;295(5):536-46.
34. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2012;379(9819):905-14.
35. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation*. 2004;110(6):738-43.
36. Ratanakorn D, Keandoungchun J, Tegeler CH. Prevalence and association between risk factors, stroke subtypes, and abnormal ankle brachial index in acute ischemic stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. 2012;21(6):498-503.
37. Singh S, Sethi A, Singh M, Khosla K, Grewal N, Khosla S. Simultaneously measured inter-arm and inter-leg systolic blood pressure differences and cardiovascular risk stratification: a systemic review and meta-analysis. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2015;9(8):640-50. e12.
38. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126(24):2890-909.
39. Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, et al. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(5):529-35.

40. Cronenwett JL, Johnston KW. Rutherford's vascular surgery e-book: Elsevier Health Sciences; 2014.
41. Sidawy AN, Perler BA. Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy, E-Book: Elsevier Health Sciences; 2018.
42. Mahe G, Pollak AW, Liedl DA, Cohoon KP, Mc Carter C, Rooke TW, et al. Discordant diagnosis of lower extremity peripheral artery disease using American Heart Association postexercise guidelines. *Medicine*. 2015;94(31).
43. Laing SP, Greenhalgh RM. Standard exercise test to assess peripheral arterial disease. *Br Med J*. 1980;280(6206):13-6.
44. Stein R, Hriljac I, Halperin JL, Gustavson SM, Teodorescu V, Olin JW. Limitation of the resting ankle-brachial index in symptomatic patients with peripheral arterial disease. *Vascular medicine*. 2006;11(1):29-33.
45. Ascher E, Hingorani A, Markevich N, Schutzer R, Kallakuri S. Acute lower limb ischemia: the value of duplex ultrasound arterial mapping (DUAM) as the sole preoperative imaging technique. *Annals of vascular surgery*. 2003;17(3):284-9.
46. Ascher E, Mazzariol F, Hingorani A, Salles-Cunha S, Gade P. The use of duplex ultrasound arterial mapping as an alternative to conventional arteriography for primary and secondary infrapopliteal bypasses. *The American journal of surgery*. 1999;178(2):162-5.
47. Wong TH, Tay KH, Sebastian MG, Tan SG. Duplex ultrasonography arteriography as first-line investigation for peripheral vascular disease. *Singapore Med J*. 2013;54(5):271-4.
48. Laswed T, Rizzo E, Guntern D, Doenz F, Denys A, Schnyder P, et al. Assessment of occlusive arterial disease of abdominal aorta and lower

extremities arteries: value of multidetector CT angiography using an adaptive acquisition method. *European radiology*. 2008;18(2):263-72.

49. Schernthaner R, Stadler A, Lomoschitz F, Weber M, Fleischmann D, Lammer J, et al. Multidetector CT angiography in the assessment of peripheral arterial occlusive disease: accuracy in detecting the severity, number, and length of stenoses. *European radiology*. 2008;18(4):665-71.
50. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJ. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2009;301(4):415-24.
51. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Journal of vascular surgery*. 2007;45(1):S5-S67.
52. Visser K, Myriam Hunink M. Peripheral arterial disease: gadolinium-enhanced MR angiography versus color-guided duplex US—a meta-analysis. *Radiology*. 2000;216(1):67-77.
53. Nelemans PJ, Leiner T, de Vet HC, van Engelshoven JM. Peripheral arterial disease: meta-analysis of the diagnostic performance of MR angiography. *Radiology*. 2000;217(1):105-14.
54. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, 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*. 2004;109(6):733-9.
55. Hennrikus D, Joseph AM, Lando HA, Duval S, Ukestad L, Kodl M, et al. Effectiveness of a Smoking Cessation Program for Peripheral Artery Disease Patients. A Randomized Controlled Trial. 2010;56(25):2105-12.

56. Hankey GJ, Norman PE, Eikelboom JW. Medical treatment of peripheral arterial disease. *Jama*. 2006;295(5):547-53.
57. Singh S, Armstrong EJ, Sherif W, Alvandi B, Westin GG, Singh GD, et al. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. *Vascular Medicine*. 2014;19(4):307-14.
58. Miller JD, Carter E, Shih J, Giovinco NA, Boulton AJ, Mills JL, et al. How to do a 3-minute diabetic foot exam. *The Journal of family practice*. 2014;63(11):646-56.
59. Armstrong EJ, Anderson DR, Yeo KK, Singh GD, Bang H, Amsterdam EA, et al. Association of dual-antiplatelet therapy with reduced major adverse cardiovascular events in patients with symptomatic peripheral arterial disease. *Journal of vascular surgery*. 2015;62(1):157-65.e1.
60. Belch JJ, Dormandy J, Biasi GM, Cairols M, Diehm C, Eikelboom B, et al. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *Journal of vascular surgery*. 2010;52(4):825-33, 33.e1-2.
61. Tepe G, Bantleon R, Brechtel K, Schmehl J, Zeller T, Claussen CD, et al. Management of peripheral arterial interventions with mono or dual antiplatelet therapy--the MIRROR study: a randomised and double-blinded clinical trial. *Eur Radiol*. 2012;22(9):1998-2006.
62. Kumbhani DJ, on Behalf of the RRI, Steg PG, on Behalf of the RRI, Cannon CP, on Behalf of the RRI, et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *European Heart Journal*. 2014;35(41):2864-72.

63. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Jama*. 2002;288(23):2981-97.
64. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *The New England journal of medicine*. 2008;358(15):1547-59.
65. Hedin U. Vascular Access: a never-ending story 2014.
66. Grüntzig A, Hopff H. Perkutane Rekanalisation chronischer arterieller Verschlüsse mit einem neuen Dilatationskatheter. *Dtsch med Wochenschr*. 1974;99(49):2502-5.
67. Dunn MI, Dreiling RJ. Cardiovascular diseases. *JAMA*. 1984;252(16):2177-80.
68. Mittleider D, Russell E. Peripheral Atherectomy: Applications and Techniques. *Techniques in vascular and interventional radiology*. 2016;19(2):123-35.
69. Scheller B, Speck U, Abramjuk C, Bernhardt U, Bohm M, Nickenig G. Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis. *Circulation*. 2004;110(7):810-4.
70. Corson JD. Vascular and endovascular surgery: a companion to specialist surgical practice. 2nd ed. J. D. Beard and P. A. Gaines (eds) 250 × 190 mm. Pp 546. Illustrated. 2001. London: WB Saunders. *BJS*. 2002;89(4):504-5.
71. Fitzgerald PJ, Ports TA, Yock PG. Contribution of localized calcium deposits to dissection after angioplasty. An observational study using intravascular ultrasound. *Circulation*. 1992;86(1):64-70.

72. 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. *Journal of vascular surgery*. 2015;61(3, Supplement):2S-41S.e1.
73. Munro J, Cotran R. The pathogenesis of atherosclerosis: atherogenesis and inflammation. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1988;58(3):249.
74. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362(6423):801-9.
75. Alexander RW. Inflammation and coronary artery disease. *Mass Medical Soc*; 1994.
76. Nieminen M, Mattila K, Valtonen V. Infection and inflammation as risk factors for myocardial infarction. *European heart journal*. 1993;14:12.
77. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *New England journal of medicine*. 1999;340(2):115-26.
78. Verma S, Szmitko PE, Ridker PM. C-reactive protein comes of age. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2005;2(1):29-36.
79. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor–dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20(9):2094-9.
80. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000;102(18):2165-8.

81. Pasceri V, Chang J, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein–mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation*. 2001;103(21):2531-4.
82. Verma S, Wang C-H, Li S-H, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002;106(8):913-9.
83. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein–mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*. 2001;103(9):1194-7.
84. Griselli M, Herbert J, Hutchinson W, Taylor K, Sohail M, Krausz T, et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *The Journal of experimental medicine*. 1999;190(12):1733-40.
85. Vainas T, Stassen FR, de Graaf R, Twiss EL, Herengreen SB, Rob JTJ, et al. C-reactive protein in peripheral arterial disease: relation to severity of the disease and to future cardiovascular events. *Journal of vascular surgery*. 2005;42(2):243-51.
86. Rein P, Saely CH, Silbernagel G, Vonbank A, Mathies R, Drexel H, et al. Systemic inflammation is higher in peripheral artery disease than in stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):299-303.
87. Peters Jr T. All about albumin: biochemistry, genetics, and medical applications: Academic press; 1995.
88. Nicholson J, Wolmarans M, Park G. The role of albumin in critical illness. *British journal of anaesthesia*. 2000;85(4):599-610.

89. Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology*. 2005;41(6):1211-9.
90. Phillips A, Shaper AG, Whincup P. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer, and other causes. *The Lancet*. 1989;334(8677):1434-6.
91. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *Jama*. 1998;279(18):1477-82.
92. Beddhu S, Kaysen GA, Yan G, Sarnak M, Agodoa L, Ornt D, et al. Association of serum albumin and atherosclerosis in chronic hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases*. 2002;40(4):721-7.
93. O'Hare AM, Katz R, Shlipak MG, Cushman M, Newman AB. Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum: results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2006;113(3):388-93.
94. Tsai AW, Folsom AR, Rosamond WD, Jones DW. Ankle-brachial index and 7-year ischemic stroke incidence: the ARIC study. *Stroke*. 2001;32(8):1721-4.
95. Kabłak A, Ziembicka TP, Stępień E, Pieniążek P, Rzeźnik D, Śliwiak D, et al. Relationship between carotid intima-media thickness, cytokines, atherosclerosis extent and a two-year cardiovascular risk in patients with arteriosclerosis. *Kardiologia Polska*. 2011;69:1024-31.
96. Karabağ Y, Çağdaş M, Rencuzogullari I, Karakoyun S, Artaç İ, İliş D, et al. Relationship between C-reactive protein/albumin ratio and coronary artery disease severity in patients with stable angina pectoris. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2018;32(7):e22457.

97. Bakirci EM, Degirmenci H, Hamur H. The Association Between C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Severity of Carotid Artery Stenosis. *Angiology*. 2020;3319720971969.
98. Süleymanoğlu M, Burak C, Gümüşdağ A, Yesin M, Rencüzoğulları İ, Karabağ Y, et al. Assessment of the relation between C-reactive protein to albumin ratio and the severity and complexity of peripheral arterial disease. *Vascular*. 2020;28(6):731-8.



8. EKLER



9.ÖZGEÇMİŞ

■■■■■■ tarihinde ■■■■■■ ilçesinde doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimini Antakya'da tamamlayarak 2003 yılında Hatay Osman Ötken Anadolu Lisesi'nden mezun oldum. 2003 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım ve 2010 yılında mezun oldum. 2010-2013 yılları arasında Hatay'da 112 Komuta Merkezi Hekimliği, TSM hekimliği, Aile Hekimliği gibi birçok pozisyonda hekimlik yaptım. 2013-2014 yıllarında İstanbul Florence Nightingale Hastanesinde acil servis sorumlu hekimi olarak görev yaptım. 2014-2016 yılları arasında Özel İskenderun Gelişim Hastanesi'nde acil hekimi olarak ve çeşitli kamu ve özel kuruluşlarda işyeri hekimi olarak çalıştım. 2016' da Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimine başladım.