

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI

PERİFERİK ARTER HASTALIĞINDA
SERUM PENTRAKSİN 3'ÜN TANISAL DEĞERİ

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Burak KATIPOĞLU

TRABZON-2016

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI

PERİFERİK ARTER HASTALIĞINDA
SERUM PENTRAKSİN 3'ÜN TANISAL DEĞERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Burak KATIPOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Abdulkadir GÜNDÜZ

TRABZON-2016

ÖNSÖZ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık tezimin hazırlanmasında bilgi, deneyim ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Abdulkadir GÜNDÜZ'e uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Doç. Dr. Süleyman TÜREDİ'ye, Yrd. Doç. Dr. Özgür TATLI'ya , Yrd. Doç. Dr. Yunus KARACA'ya, Yrd. Doç. Dr. Aynur ŞAHİN'e, birlikte çalıştığım ve yardımlarını aldığım Acil Tıp Anabilim Dalında görevli tüm asistan arkadaşlarıma, tez çalışmamda yardımları olan Dr. Gökcalp ALTUN'a ve tez yazım aşamasında yardımları olan Doç. Dr. Ahmet MENTEŞE'ye, bu zor periyotta her türlü desteği verip yanımda olan aileme ve eşim Dr. Kübra KATIPOĞLU'na sonsuz teşekkür ederim

Dr. Burak KATIPOĞLU

ÖZET

PERİFERİK ARTER HASTALIĞINDA SERUM PENTRAKSİN 3'ÜN TANISAL DEĞERİ

Giriş-Amaç: Periferik arter hastalığı ve aterosklerozun ilişkisi ile aterosklerozun kronik inflamatuvar bir süreç olduğu bilgilerine dayanarak inflamatuvar bir belirteç olan pentraxinin periferik arter hastalığında artması beklenir. Çalışmamızın amacı Pentraksin (PTX-3) maddesinin Periferik arter hastalığında tanıdaki yerinin saptanmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesinde 21-88 yaşları arasındaki (ortalama 64,2) periferik arter hastalığı inme şüphesi olan 43 hasta ve 40 kontrol grubu katılımcısı çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların semptom, fizik muayene bulguları, Doppler Ultrasonografi, Periferik Arteriyel Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans Anjiyografi kayıtları gibi klinik ve demografik özellikleri oluşturulan ve çalışma formu ile kayıt altına alındı. Hastaların kanları santirfüj edilerek uygun şartlar altında saklandı ve PTX-3 seviyesi belirlendi. Gruplar arasında anlamlı farklılık olup olmadığı istatistiksel yöntemlerle analiz edildi.

Bulgular: Kontrol grubu PTX 3 ortanca değeri 1,02 (25-75 percentil: 0,39-2,90), PAH (Periferik Arter Hastalığı) ortanca değeri 0,58 (25-75 percentil: 0,40-5,46) bulundu($p=0,91$). ABI (Ayak bileği / brakial sistolik basınç oranı) değeri ile PTX-3 karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($\rho=0,01$ $p=0,88$). PTX3 değerinin diğer parametreler ile (yaş, sistolik TA, diastolik TA, nabız, solunum sayısı, ateş ve spO_2) korelasyonu incelendiğinde hiçbir parametre ile anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Periferik arter hastalığı olan hastalardaki pentraksin 3 düzeyi sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldı ve iki grup arası anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: PTX-3 yöntemi bizim çalışmamızın sonuçlarına göre PAH açısından tanı testi olmaya uygun değildir.

Anahtar kelimeler: Periferik Arteriyel Hastalık, Pentraksin 3, ateroskleroz, inflamasyon

ABSTRACT

Depending on the information that atherosclerosis is a chronic inflammatory process with its relationship with peripheral artery disease, pentraxin which is an inflammatory marker, is expected to increase in peripheral artery disease.

This study was performed prospectively in the Department of Emergency Medicine at Farabi Faculty of Medicine. The purpose of this study is to determine the place of PTX3 substance in the diagnosis of peripheral arterial disease. This study was conducted with a group of 43 patients who are older than 18 with symptoms and diagnosed as peripheral arterial disease.

Within the control group, while PTX-3 median is 1,027 (25-75 percentile: 0,395- 2,902), it is identified as 0,585 (25-75 percentile: 0,406-5,467) with PAD patients (p: 0,913). When PTX-3 is compared with ABI values, a weak and meaningless correlation was determined (rho: 0,016 p: 0,886). When the correlation of PTX-3 values were examined with other parameters (age, systolic, diastolic TA, pulse, respiratory rate, temperature and spO2) no significant correlation was found with any of the other parameters.

These findings state that pentraxin 3 level in patients with peripheral artery disease, which is a chronic process, cannot be revealed as an indicator.

Key words: Peripheral arterial disease, Pentraxin 3, atherosclerosis, inflammation

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Periferik Arter Hastalığında Epidemiyoloji.....	3
2.2. Klinik.....	3
2.3. Patofizyoloji.....	4
2.4. Tanı.....	5
2.4.1. Ayak Bileği/Kol İndeks (ABI).....	6
2.4.2. Doppler Ultrasonografi.....	7
2.4.3. Manyetik Rezonans Anjiyografi.....	8
2.4.4. Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi.....	8
2.4.5. Kontrast Anjiyografi.....	9
2.5. Periferik Arter Hastalığı Risk Faktörleri.....	9
2.5.1. Yaş, cinsiyet ve etnik grup.....	9
2.5.2. Sigara içiciliği.....	9
2.5.3. Diabetes Mellitus.....	9
2.5.4. Hipertansiyon.....	10
2.5.5. Hiperlipidemi.....	10
2.5.6. Hiperhomosisteinemi.....	10
2.5.7. Ateroskleroz.....	10

2.6. Pentraksin-3.....	11
3. MATERYAL VE METOT.....	15
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇLAR	29
7. KAYNAKLAR.....	30



KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

ABI: Ankle/Brakial İndeks

ACC: Amerikan Kardiyoloji Koleji

AHA: Amerikan Kalp Derneği

BT: Bilgisayarlı Tomografi

Cm: Santimetre

DSA: Dijital Subtraksiyon Anjiyografisi

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

IL: Interlokin

KAH: Koroner Arter Hastalığı

Lt: Litre

Mm: Milimetre

MRA: Manyetik Rezonansanjiorafi

PAH: Periferik Arter Hastalığı

PRRs: Patern Tanıma Reseptörleri

PTX-3: Pentraxin 3

SS: Standart Sapma

TLR: Toll Like Reseptör

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Pentraksinlerin yapısı (48).	12
Şekil 2. Pentraksin-3 ölçümünde kullanılan standart grafiği	18
Şekil 3. Katılımcıların cinsiyetlere göre dağılımı	21
Şekil 4. Kontrol ve hasta gruplarında Pentraxin 3 değerleri	21
Şekil 5. Kontrol ve hasta gruplarında ABI değerleri.....	22
Şekil 6. PTX3 ve ABI korelasyon grafiği	23



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 Ağrı lokalizasyonu ile olası arteriyel lezyon bölgesi	4
Tablo 2. Kontrol ve hasta grubuna ait temel demografik ve klinik özellikler	20
Tablo 3. PTX3'un diğer parametrelerle korelasyonu	23
Tablo 4. PTX3'ün sosyodemografik değişkenler, FM bulguları ve kronik hastalıklarla olan ilişkisi.....	24



1. GİRİŞ

Periferik arter hastalığı (PAH); alt ekstremitayı besleyen ana damarlarda arteriyel darlık ve tıkanmaya neden olan ateroskleroz sonucunda gelişir (1, 2). Bu hastalığın temel nedeni ateroskleroz olup ateroskleroz nedenleri bu hastalığın predispoze faktörlerini oluşturur. Bu tıkanmaya bağlı olarak etkilenen organın ya da periferik bölgenin perfüzyonu bozulur. Periferik arter aterosklerozu kronik, yavaş gelişen, arterlerin daralmasına neden olan bir rahatsızlıktır. Her bir vasküler bölgede daralmanın derecesine bağımlı olarak değişik şiddet derecesinde semptomlar oluşur. Birçok hasta yaşamları boyunca semptom vermeyebilir. Nadiren oluşan akut olaylar sıklıkla tromboz, emboli veya bir ana arterin tıkanmasıyla ilişkilidir (2). Periferik damar hastalıkları, toplumda oldukça yaygın görülen bir hastalık grubudur. Bu hastalıkların en önemli özellikleri genellikle uzun süreli (kronik) olmaları, bireyde şiddetli ağrı, hissizlik gibi çeşitli sorunlara yol açmasıdır (3).

Periferik arter hastalığında stenozun, damar çapının kesitsel alanını %50'den fazla azalttığı durumlarda, stenoz proksimali ile distali arasında istirahatte de basınç farkı oluşur. İstirahatte basınç farkına yol açmayan lezyonlar, egzersize bağlı kan akımının arttığı durumlarda basınç farkına ve semptomlara yol açabilir (4, 5).

Elli beş yaş ve üzeri toplumda, PAH prevalansı %9 ile %23 arasında tahmin edilmektedir. Kritik ekstremita iskemisi insidansı 400-450/1 milyon insan/yıl, amputasyon insidansı ise 112-250/1 milyon insan/yıl olarak tahmin edilmektedir (6). Diyabet varlığında ateroskleroz gelişimi daha hızlıdır. Diyabetin neden olduğu veya hızlandırdığı PAH'nın klinikte en sık karşımıza çıkan şekli diyabetik ayaktır. Ortopedi kliniklerinde travmatik olmayan alt ekstremita amputasyonlarının %50'si diyabetik ayağa bağlıdır (7).

Ateroskleroz, genellikle ileri yaş problemidir. Damar sisteminin arter dolaşımını etkileyen, lipidler, makrofajlar, fibroblastlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak meydana gelir. Ateroskleroz ayrıca ilerleyicidir, arterde darlık ve tıkanmalara, arterlerin esneklik ve pıhtılaşmayı önleyici özelliklerinin bozulmasına yol açan, kronik inflamatuvar bir problemdir (8).

Pentraksinler inflamatuvar cevapta rol oynayan çok fonksiyonlu bir protein süperfilyasıdır. PTX-3 inflamasyon bölgesinde üretilir ve hemen endotele bağlanır. PTX-3 düzeyinin hastalık aktivitesinin gerçek bağımsız göstergesi olduğuna inanılmaktadır (9). PTX-3, ana akut faz reaktanlarından biridir ve inflamatuvar durumlarda dolaşımdaki seviyesi bazal değerinin 3-5 katına kadar artabilir (10).

Aterosklerozunda kronik bir inflamatuvar süreç olduğu gösterilmiştir. Bu bilgilerden elde ettiğimiz sonuca dayanarak pentraxin bir inflamatuvar belirteç olarak perifer arter hastalığında artması beklenir. Biz bu çalışma ile pentraksin periferik arter hastalığında bir belirteç olarak artıp artmadığını araştırmak istedik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periferik Arter Hastalığında Epidemiyoloji

Dünya genelinde PAH prevalansı %3-12 arasındadır (11). PAH'a sahip kişilerin %70 i düşük orta gelir düzeyi olan bölgelerde yaşamaktadır (12). 2000-2010 yılları arasında PAH prevalansı orta-düşük gelir düzeyine sahip bölgelerde %29'a yükselirken, yüksek gelir düzeyi olan bölgelerde %13'e yükselmiştir. Periferik arter hastalığı prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. 50 yaş öncesinde %5 iken, 65 yaş civarında %10; 80 yaş ve üzerindekilerde %25 sıklıkta görülmektedir (13). İzmir'de yapılan bir çalışmada 40 yaş üzeri genel nüfusta PAH prevalansı %19,76 bulunmuştur (14).

Tekin ve ark.'nın İzmir'de huzurevinde yaptığı diğer bir çalışmada PAH prevalansı %5,9 olarak bildirilmiştir (15).

Periferik Arter Hastalığı prevalansı 40 yaş üzerinde, yaşla birlikte artmaktadır. Bunun sonucu olarak PAH yaşlanan nüfus olan gelişmiş ülkelerde klinik problem olarak giderek büyümektedir. A.B.D.'de birinci basamakta yapılan bir çalışmaya göre, PAH prevalansı, İspanyol olmayan beyazlarda %13,2, İspanyol olan beyazlarda %13,7, Afrikan Amerikalılarında %22,8 olarak tespit edilmiştir (16).

2.2.Klinik

Periferik arter hastalığında en sık görülen semptom intermittan kladikasyondur (17). Alt ekstremitelerde kaslarında görülen ağrı ve huzursuzluk hissine intermittan kladikasyon denir. Kladikasyon, egzersizle ortaya çıkar ve dinlenmekle kaybolur. Çoğu zaman semptomlar baldır bölgesinde yerleşimlidir, ancak bazen uyluk ve kalçayı da etkilediği olur. PAH'lı hastaların 1/3'ünde tipik kladikasyon görülür. Klasik kladikasyonla, atipik semptomlarla veya hiç semptomsuz olarak da yürümede kısıtlamalar görülebilir. Tipik kladikasyonun, vasküler patoloji olmasına rağmen görülmediği durumlar; aktive kısıtlayıcı ek hastalıkların bulunması sonucunda bacak semptomlarının ortaya çıkmadığı hastalar (konjestif kalp yetmezliği, ciddi akciğer hastalığı, kas-iskelet hastalığı) ve egzersiz yapamayacak hastalardır (18).

Kladikasyon, egzersizle artan kan ihtiyacının karşılanamaması sonucu toksik maddelerin birikimiyle ortaya çıkan klinik durumdur. Egzersiz sırasında bacak kaslarına tıkaçıcı lezyonlardan dolayı yeterli kanın gitmesi engellendiği için, kasların metabolik ihtiyacı ile sağlanan oksijen arasında meydana gelen uyumsuzluk sonucu kladikasyon oluşur. Kladikasyon yaşla birlikte her geçen gün daha da artan yürümede zorlanma durumudur. Kladikasyonun oluşabilmesi için ancak anlamlı derecede oklüzyonun ve iskemi oluşabilecek kadar egzersiz olmalıdır. Çünkü alt ekstremitte arteriyel kan damar ağı, artan kan akımına tolerans gösterebilecek yapıdadır. Bundan dolayı sedanter yaşam süren ve nadiren bu kapasiteyi zorlayan kişilerde arteriyel obstrüksiyonları çok ilerleyene kadar semptom görülmez (19).

Kritik bacak iskemisi, istirahat kan akımının metabolik ihtiyacı karşılayamayacak düzeyde azaldığı durumlarda oluşur. Klinik olarak istirahat ağrısı ilerlediği zaman ülser ve de gangrene dönüşebileceği akılda tutulmalıdır. İskemik ağrı çoğu zaman ayak sırtı ve tabanında ortaya çıkar. İskemiye bağlı ülserasyon küçük travmalardan sonra ortaya çıkabilir ve kan akımının yetersizliği nedeniyle iyileşmez. Gangren ise spontan olarak, genellikle zayıf perfüze olan alanlarda ortaya çıkar. Hastalar bazen bir iki hafta boyunca iskemik ağrı çekebilir. Bu sürede kollaterallerin gelişmesiyle semptomlar stabilize olabilir. Ancak semptomları bilinmesine rağmen PAH hastalarının yaklaşık yarısı asemptomatiktir (20).

Tablo 1 Ağrı lokalizasyonu ile olası arteriyel lezyon bölgesi

Ağrı Bölgesi	Lezyon Lokalizasyonu
Kalça	Aortoiliak
Uyluk	Femoropopliteal
Baldır 2/3 proksimal	Süperfisiyal femoral arter
Baldır 1/3 distal	Popliteal femoral arter
Ayak	Tibial veya peroneal arter

2.3.Patofizyoloji

Ateroskleroz; aort, iliofemoral arterler, karotis, koroner arterler ve daha az sıklıkla intrakraniyal arterleri içeren orta ve büyük çaplı arterlerin fokal intimal

hastalığıdır. Arterin intimasında plazma kaynaklı aterojenik lipoproteinlerin birikmesi sonucu karmaşık bir inflamatuvar ve fibroproliferatif yanıtta meydana gelir (21).

Endotel hasarının patogeneğinde diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, sigara, gibi etkenler etkili olmaktadır. Ayrıca immün hasar, viral enfeksiyonlar ve homosistein düzeylerinde yükselme de endotelyal hasara neden oldukları düşünülmektedir. Periferik arter hastalığı gelişiminde de bu etkenler risk faktörleri arasındadır. Nitrik oksit, lökositlerde plateletlerin agregasyonunu ve adezyonunu etkiler ayrıca vasküler tonusuda sağlar. Ayrıca nitrik oksit düz kas hücrelerinde proliferasyonu ve mitogenezi engeller. Diabetes mellitus, sigara, hipertansiyon ve hiperlipidemi hep beraber nitrik oksit oluşumunu ve sekresyonunu bozarlar.

2.4.Tanı

Hastaların büyük kısmı asemptomatik olduğu için anamnez ve fizik muayene PAH tanısı için yeterli olmayabilir. American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)'nın 2005 yılı PAH kılavuzunda ve 2007 The Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) konsensusunda periferik arter hastalığına yaklaşım için riskli gruplar şöyle tanımlanmıştır (22);

- 70 yaş üstü hastalar,
- 50-69 yaş arası sigara içen ve diyabet öyküsü olan hastalar,
- 40-49 yaş arası diyabetli ve ek olarak en az bir risk faktörü olan hastalar,
- Egzersizle kladikasyon tipi bacak ağrısı olanlar,
- Anormal alt ekstremite nabız basıncı olan olgular,
- Başka bir sistemde (koroner, karotis, renal arter vb.) AS olduğu bilinen hastalardır.

Noninvaziv yöntemler PAH varlığı ve derecesinin saptanmasında güvenilir ve kullanışlı yöntemlerdir. Bu noninvaziv yöntemler ABI (Ayak Bileği/Kol İndeksi) ölçümü, egzersiz treadmill testi, segmental bacak basıncı, nabız hacim kayıtları, doppler ultrasonografi, manyetik rezonans anjiyografi ve bilgisayarlı tomografik

anjiografi olarak sıralanabilir. Segmental basınç ölçümünde arteriyel basınçlar sfignometrik manşonların alt ekstremitte üzerinde değişik seviyelerde kullanılmasıyla elde edilir. Basit ABI'dan farklı olarak, segmenter basınç analizi sıklıkla arteriyel darlığın lokalizasyonunu doğru olarak saptayabilir. Nabız hacim kayıtlarında ise; pnömopletismograf veya civalı- silastik gerginlik ölçücü kullanılarak arteriyel basınç dalga formu değerlendirilir. Bu cihazlar segmenter olarak uyluktan ayak bileğine doğru uygulanarak diyastol ve sistol sırasında bacakdaki hacim değişiklikleri değerlendirilir. Manyetik rezonans anjiografi ve bilgisayarlı tomografik anjiografi hastalık lokalizasyonu belirlemek için kullanılan en duyarlı noninvaziv testlerdir. Noninvaziv testler kateter bazlı anjiografik yöntemler ile karşılaştırıldığında rölatif olarak daha ucuzdur, ihmal edilebilir riskle uygulanabilir ve prognostik bilgi sağlarlar (23).

2.4.1. Ayak Bileği/Kol İndeks (ABI)

Ayak bileği/kol indeks, PAH'nın tespit edilmesi için kullanılan, standart yöntemdir. Temel mantık, alt ve üst ekstremitelerde ölçülen sistolik kan basınçlarının birbirlerine oranlanmasıdır. Sol ventrikülün kasılmasıyla her sistolde, kan kinetik enerji kazanır ve bu enerji, büyük orta boyuttaki arterler tarafından distale doğru iletilir. Distal arterlerdeki sistolik kan basıncı, daha proksimaldeki damarlara göre, daha yüksek olabilir. Aterosklerotik bir darlık, darlık bölgesinde sürtünmeyi artırır ve akım paternini bozar. Bu da basınç enejisinde kayba neden olur ve darlık distalinde kan basıncını düşük olmasına neden olur. Aortada basınç farkının görülebilmesi için, %90'dan fazla kesit alanında kayıp gerekliyken daha küçük arterlerde (iliak ve femoral arterler) basınç farkı oluşması için gerekli olan kesit alanı kaybı %70 civarında olmalıdır (24).

Ayak Bileği/Kol İndeks ölçümü için geleneksel metot olan vasküler dopler cihazı kullanılmaktadır. Vasküler doppler ile ABI ölçümü 1968'de Carter tarafından ilk kez bulunmuştur (25). O günden sonra vasküler doppler ile ABI ölçümü en önemli metot olarak günümüze gelmiştir. Yöntemin zorlukları, uygulamada geçen uzun zaman dilimi, farklı zamanlarda arteriyel basıncın değişebilmesi ve de en önemlisi uygulayıcıdan kaynaklanan eksikliklerdir (26).

Cihaz antekübital fossaya yerleştirilir ve kol arterlerden her iki üst ekstremitenin sistolik kan basıncı ölçülür. Ölçümlerden büyük olanı üst ekstremitenin sistolik kan basıncı olarak kaydedilir. Ardından manşon ayak bileğine bağlanır ve her iki alt ekstremitenin dorsalis pedis ve posterior tibialis arterlerinden doppler probu yardımıyla kan basınçları ölçülür. ABI her alt ekstremitte için ayrı olarak hesaplanır. Her ekstremitenin dorsalis pedis ve posterior tibialis basınçlarından büyük olanı alınır ve üst ekstremitte basıncından büyük olana bölünür. Çıkan sonuç o alt ekstremitenin ABI'sidir.

Normal ABI değeri 1,0-1,3 arasındadır (alt ekstremitede tansiyon daha yüksektir). ABI 1,3'ün üstündeki değerler kalsifiye damarları düşündürmektedir (25). ABI değeri 0,9'ın altı %95 duyarlı ve %100 özgül anjiyografi pozitif PAH'ı tanımlar ayrıca %50'den fazla hastada bir veya daha fazla damarda stenoz ile ilişkilidir. ABI değeri 0,4 ile 0,9 arası olan hastalarda kladikasyona neden olan arteriyel obstrüksiyon derecesi artmıştır (29). ABI değeri 0,4'ten düşük değerler ilerlemiş iskemiyi gösterir. ABI; yürüme mesafesi, velosite ve tüm fiziksel aktivite gibi alt ekstremitenin diğer fonksiyonel ölçümleri ile koreledir. Düşük ABI değeri; KAH, inme, iskemik atak, progresif renal yetmezlik ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde artmış risk ile ilişkilidir (27-29).

2.4.2. Doppler Ultrasonografi

Doppler ultrasonografi incelemesi, periferik arterlerin hem anatomik olarak incelenmesinde hem de mevcut arteriyel darlıkların hemodinamik öneminin ortaya konmasında kullanılan önemli bir tanısal araçtır. Aterosklerotik plaklar, gri skala görüntülerinde kolayca görülebilirler. Pulse Doppler sistemleri, ultrason dalgalarını belirli zamanda yollayarak, belirlenen derinlikteki bir noktadan bu dalgaların yansımalarını alabilir ve bu şekilde arter lümenindeki kanın akım hızını hesaplayabilir. Renkli Doppler modunda ise, frekans değişimi, renk skalasına yansıtılarak gri skala görüntü üzerine bindirilir. Bu şekilde, damar içindeki akım hızının gri skala ultrasonografi görüntüsüyle eş ve gerçek zamanlı görüntülenmesi sağlanabilir. Normal laminar akımın söz konusu olduğu arterlerde, en yüksek akım hızı, lümenin merkezindedir. Buna karşılık gelen renk görüntüsü, homojen ve sabit renk tonuna sahiptir. Stenotik arter segmentinde, lümenin daraldığı bölgede artmaktadır. Akım hızı arttıkça, renk görüntüsünde desaturasyon ve stenozun distalinde renk tonunda

değişiklikler olur. Pik sistolik akım hızında iki kat artış, damar çapında %50 veya daha fazla, üç kat artış ise %75 veya daha fazla daralma anlamına gelmektedir. Kontrast anjiyografi altın standart olarak alınırsa, arteriyel darlıkların yerini belirlemede, Doppler ultrasonografinin özgüllüğü %95, duyarlılığı ise %80-90 olarak rapor edilmiştir (30).

Doplerin klinik uygulama alanları;

-Anormal ABI'i olan semptomatik hastalarda girişim seçeneklerinin değerlendirilmesi (anjioplasti ile cerrahi karşılaştırılması)

-Femoral nabzı alınan ve femorodistal bypass yapılması planlanan hastalarda aortoiliak hastalığın ekarte edilmesi

-Anjiyografik inceleme sonrası hemodinamik önemi kesin saptanamayan spesifik arteriyel segmentlerin değerlendirilmesi

-Infrainguinal ven bypass larının myointimal hiperplazi açısından değerlendirilmesi

-Çoklu seviyede hastalığı olanlarda ve ciddi iskemi varlığında arteriografi tercih edilmelidir, çünkü sekonder ve tersiyer oklüsiv lezyonların derecelendirilmesinde Duplex incelemenin tanısal keskinliği daha azdır.

2.4.3. Manyetik Rezonans Anjiyografi

Manyetik rezonansanjiyografi (MRA), aorta ve periferik arterleri, invazif olmayan biçimde görüntüleyebilir. Karşılaştırmalı çalışmalarda, aorta, iliak, femoropopliteal ve tibioperoneal arterlerdeki stenozun tanısında MRA için %93-%100 arası hassasiyet ve %96-100 arası özgüllük bildirilmiştir. Endovasküler ve cerrahi girişim öncesi karar vermede veya konvansiyonel anjiyografi sırasında renal veya alerjik reaksiyon riski olan hastalarda ideal inceleme yöntemidir (31).

2.4.4. Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi

Bilgisayarlı tomografik anjiyografi (BTA), aorta ve periferik arterlerin görüntülenmesi için intravenöz radyokontrast ajan kullanılıp bu damarların görüntülerinin tomografik olarak alınmasını içeren bir inceleme yöntemidir. Yeni tarayıcılarla, aynı anda 16 kesitsel görüntü alınabilir. Bu şekilde hem mükemmel bir

uzaysal çözünürlük elde edilebilir hem de daha kısa süre içinde ve daha az kontrast ajan kullanılarak inceleme tamamlanabilir (32). %75'in üzerindeki darlığı tespit etmede BTA yönteminin duyarlılığı %73-%88 arasında, özgüllüğü ise %94-%100 arasındadır (33). Kontrastanjiyografi ve MRA ile karşılaştırıldığında, BTA ile tecrübe daha azdır. Bu yöntemin, MRA'ya göre, kalıcı pacemaker, stent, metalik klip gibi metalik implantlara sahip hastalarda kullanılabilme avantajı mevcuttur fakat kontrast ajan ve iyonize radyasyon kullanımı işlemin dezavantajlarıdır.

2.4.5. Kontrast Anjiyografi

Eskiden dijital subtraksiyon anjiyografisi (DSA), damarlar için altın standart görüntülemeydi. İnvazif bir işlem olduğu için anjiyografinin yerini artık diğer invazif olmayan etkin tanısal yöntemler almış olup anjiyografi hemen hemen sadece endovasküler işlemlerde kullanılmaktadır.

2.5. Periferik Arter Hastalığı Risk Faktörleri

2.5.1. Yaş, cinsiyet ve etnik grup

Framingham Offspring çalışmasında Periferik Arter Hastalığı insidansı ve prevalansının yaşla birlikte doğru orantılı olarak arttığı saptanmıştır (34). Birçok çalışmada her iki cinsteki PAH prevalansı benzer olarak bildirilse de genellikle erkek/kadın PAH prevalansı oranı 2/1 olarak bildirilmektedir. Kadınlarda PAH'ın daha seyrek görülme nedeni premenapozal dönemdeki kadınlarda östrojenin aterosklerozdan koruyucu etkisi ile açıklanabilir. Siyah ırk PAH için bağımsız bir risk faktörüdür (35).

2.5.2. Sigara içiciliği

Periferik Arter Hastalığı gelişiminde en önemli değiştirilebilir risk faktörü sigara içiciliğidir. Edinburgh Arter çalışmasında sigara içenlerde, sigara içmeyenlere göre intermittan kladikasyonun 4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (36).

2.5.3. Diabetes Mellitus

HbA1c'deki her bir %1 artış; PAH riskinde %26'lık bir artış anlamına gelir. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışmasında, hipergliseminin ciddiyeti dışında diğer tüm nedenlerden bağımsız olarak DM süresinin de PAH riskinde artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır (37).

2.5.4. Hipertansiyon

United Kingdom Prospective Diabetes Study çalışmasında sistolik kan basıncındaki her 10 mmHg artışın PAH riskinde %25'lik artışa neden olduğu bulunmuştur. Framingham Kalp Çalışmasında 160/95 mmHg'nın üzerindeki tansiyon değerlerinde intermitten klodikasyonun 3-4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (38).

2.5.5. Hiperlipidemi

Yapılan çalışmalarda kolesterol artışının Periferik arter Hastalığı ile doğru orantılı olduğu ortaya çıkmıştır. Total kolesterol seviyesinde 10mg/dL artışın PAH riskinde %5-%10 artışa neden olduğu bulunmuştur. Framingham Kalp Çalışmasında intermitten klodikasyon semptomunun total kolesterol seviyesinin 270mg/dL'nin üzerindeki 2 kat daha fazla görüldüğünü saptanmıştır (39).

2.5.6. Hiperhomosisteinemi

Homosistein düzeyindeki artışın, oksidatif stresi ve endotel disfonksiyonu artırarak ateroskleroza hızlandırdığına yönelik çalışmalar vardır. Hiperhomosisteinemi endotel disfonksiyonu yapması ve trombin oluşumunu kolaylaştırması sonucu PAH için risk faktörüdür (40).

2.5.7. Ateroskleroz

Periferik arter hastalığının altta yatan en büyük sebeplerinden birini belki en önemli risk faktörünü ateroskleroz oluşturmaktadır. Oluşum şekli hakkında bugüne kadar birçok teori ileri sürülmüştür. Ancak bugün kabul gören teori sentinel lezyon ve yağlı intimal çizgilenmedir. Bir şekilde hasara uğramış intimanın düşük molekül ağırlıklı lipoproteinlere karşı geçirgenlik özelliği artmaktadır (41, 42).

Lipoproteinler, kolesterol ve proteoglikan ile ilişkili maddelerin damar içine birikmesi inflamasyona neden olmakta ve bunun sonucu olarak ateroskleroz gelişmektedir. Lipid birikiminin devamında gelişebilecek durumlar plak içine kanama veya mural trombüs birikmelerinin artışı sonucu arterde tıkanmadır. Plak komplikasyonu sonucu ülser olan ateromlar periferik emboli kaynağı olabilmekte ve emboli sonucunda ekstremitelere iskemisine neden olabilmektedirler (43, 44).

Ateroskleroz yayılım ve sonuçlar açısından generalize bir hastalıktır. Genellikle majör arter bifürkasyonlarında arka duvarda veya açılanma bölgelerinde

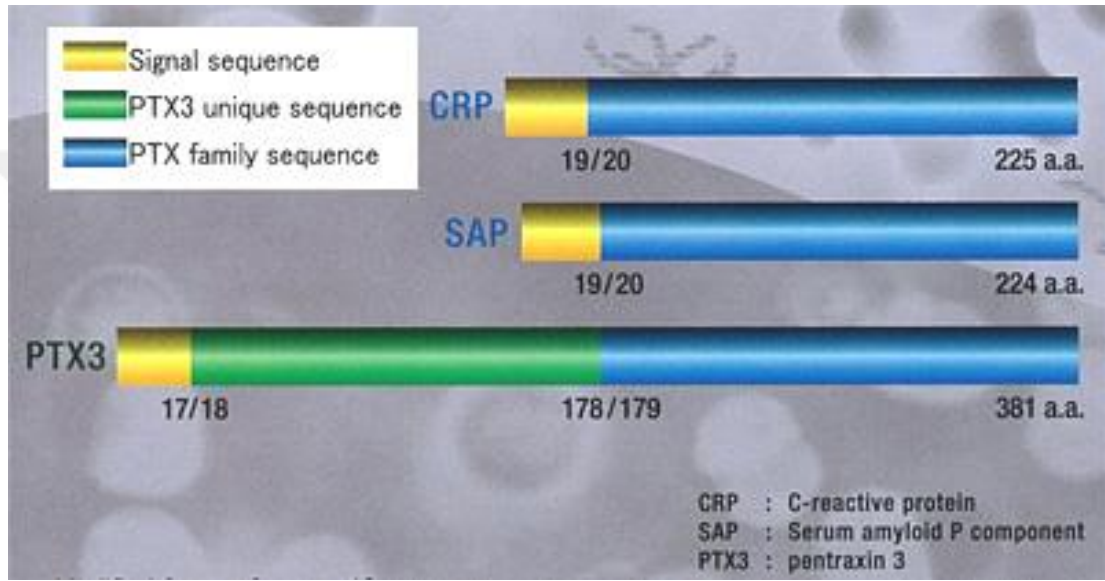
gelişmektedir. Bu bölgelerde kan akımının türbülansı intima hasarına, sonucunda aterom plağının gelişimine katkıda bulunmaktadır (44).

Hunter kanalı seviyesinde yüzeysel femoral arterin popliteal arter adını aldığı noktada aterom plakları sıktır. Ancak, ateroskleroz sadece bifurkasyon veya oblik geçiş noktalarında değil, ana femoral arterde olduğu gibi düz akım yollarında da meydana gelebilmektedir (45).

2.6. Pentraksin-3

Doğal immun sistem, hücresel ve humoral kollardan oluşur. Humoral immunitenin komponentleri arasında kompleman kaskadı elemanları, kollektinler (surfaktan protein-A, surfaktan protein-D), fikolinler ve pentraksinlerden oluşan çözünür patern tanıma reseptörleri (PRRs) yer alır (46).

Pentraksinler inflamatuvar cevapta rol oynayan çok fonksiyonlu bir protein süperfamilyasıdır (47). Kompleman aktivasyonunu ve opsonizasyonu artırarak, doğal immünyetede görev alırlar (48). Kısa ve uzun pentraksinler olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar. Kısa pentraksinlerin prototipi C-reaktif protein (CRP), uzun pentraksinlerin prototipi ise pentraksin-3 (PTX-3)'dür. CRP ve serum amiloid P (SAP) kısa pentraksin grubunda, PTX-3 ise uzun pentraksinler grubundadır (47).



Şekil 1. Pentraksinlerin yapısı (48).

Tüm pentraksinlerin karboksil terminal ucunda pentraksinlere spesifik 200 aminoasit grubu içerir (49). Pentraksinler ilk olarak 1990'lı yıllarda nöron ve spermatozoa gibi dokularda, PTX-3 ise ilk olarak vasküler endotel hücreleri ve monositlerde tespit edilmiştir (46).

C-Reaktif protein (CRP), IL-6 aracılığıyla hepatositlerde üretilir. PTX-3 ise inflamasyon bölgesinde üretilir ve hemen endotele bağlanır. CRP'nin tersine karaciğer dışı sentezinden dolayı, PTX-3 düzeyinin hastalık aktivitesinin gerçek bağımsız göstergesi olduğuna inanılır (9). PTX-3, ana akut faz reaktanlarından biridir ve inflamatuvar durumlarda dolaşımdaki seviyesi bazal değerinin 3-5 katına kadar artabilir (10).

Pentraksin 3, TLR (toll like reseptör) agonistleri, IL-1 β ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinler vasıtasıyla üretilir (47). PTX-3 üretiminde myeloid dendritik hücreler, monosit, makrofaj, vasküler endotel hücreler, düz kas hücreleri, böbrek epitel hücreleri, fibroblast, adiposit, glial hücreler, kumulus ooforus hücreleri, mezenşial hücreler ve sinovyal hücreler görev alır (50). T lenfosit, B lenfosit ve natural killer hücreler PTX-3 ifade edemezler. PTX-3 daha çok nötrofil içindeki spesifik granüllerde depolanır ve TLR'lerin mikroorganizmalarla uyarılması neticesinde salgınır. IL-1 β periferik mononükleer hücrelerden bol miktarda PTX-3 salgınımını uyarır. IL-6 ve IL-10, PTX-3 salgınımını artırırken; İnterferon-gama, dendritik hücre, monosit ve makrofajlarda PTX-3 üretimini inhibe eder. Ayrıca IL-4, deksametazon, prostoglandin E2 ve D3 de PTX-3 üretimini inhibe eder (51).

Pentraksin 3, kompleman aracılı immün cevap regülasyonu ve kompleman fonksiyon kontrolünde; ayrıca bakteri, virüs ve mantar infeksiyonlarının immün kontrolünde rol oynar. Hem PTX-3 hem de kısa pentraksinler, apoptotik hücrelerin klirensinde zıt fonksiyonel etki gösterirler. PTX-3, hasarlı dokuda alternatif yoldan komplemanların aktive olmasında negatif modülatör etki gösterir (51). PTX-3'ün, akciğer kanseri, liposarkom ve prostat kanseri gibi bazı kanserlerde kanser belirteci olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (51).

C-reaktif protein (CRP) 'e benzer olarak olarak PTX-3 bir akut faz reaktandır. Dolaşımdaki bazal seviyesi 2 ng/ml'den düşüktür (50). En fazla 6-8 saat içinde yükselerek pik yapar. Seviyesindeki dramatik yükseliş (200-800 ng/ml'den 1500 ng/ml'ye kadar) endotoksik şok, sepsis, meningokok infeksiyonu, tüberküloz, leptospiroz gibi infeksiyöz ve diğer inflamatuvar durumlarda gözlenebilir (50).

Pentraksin 3'ün akut myokard enfarktüsü, nörodejenerasyon, serebral iskemik, acute lung injury (ALI) gibi steril inflamatuvar durumlarda etkileri rapor edilmiştir. Kompleman C3'ün hasar bölgesinde depolanması PTX-3'ün kardiyoprotektif rolüne katkıda bulunduğunu düşündürür. Nörodejenerasyonu önlemede hasarlı glial hücrelere bağlanarak geri dönüşsüz hasarı önlemektedir. PTX-3'ün daha fazla ifade edildiği hayvanların liposakkaritlerine (LPS) bağlı endotoksemiye daha dirençli olduğu gözlenmiştir. Bu direnç artışı peritoneal makrofajlarda artmış IL-10 ve nitrik oksit (NO) üretimine ilişkilendirilmiştir (50). Pentraksinlerin bazı zararlı etkileri post

iskemik akut böbrek hasarı ve ventilasyon kaynaklı akciğer hasarında gözlenmiştir (50).



3. MATERYAL VE METOT

Araştırmamız çok merkezli, prospektif, bir klinik çalışma olarak; KTÜ Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından etik kurul onayları alındıktan sonraki 12 aylık dönemde KTÜ Tıp Fakültesi Acil Tıp AD-acil servisi ile KTÜ Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahi servislerine ve acil servisine gelen şikâyeti, belirtileriyle periferik arter hastalığı şüphesi olan hastalar alınmıştır. Bu kapsamda ilgili birimlere başvuran periferik arter hastalığı inme şüphesi olan 43 hasta, aynı şekilde hastane dışından ulaşılan 40 sağlam gönüllü kontrol grubu katılımcısı dahil edilmiştir.

Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Amerikan Kalp Derneği ACC/AHA Practice Guidelines algoritmelerine uygun olarak yapılan değerlendirme sonunda Doppler Ultrasonografi, Periferik Arteriyel Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans Anjiyografi gibi tetkiklerle tedavi edilen hastaların aldıkları tanılara göre çalışma gruplarındaki hastalardan alınan kan örneklerinden bakılan PTX-3 seviyelerinin doğru tanıya götürmedeki rollerinin belirlenip tanısal değerlerinin karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Hasta grubu dahil edilme kriterleri;

- 18 yaş ve üzeri,
- İlgili servislere başvuran periferik arter hastalığı şüphesi olan,
- Onamı alınan tüm hastaların çalışmaya dahil edilmiştir.

Hasta grubu hariç tutma kriterleri;

- Bu hastalar arasında akut koroner sendrom, akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, hemorajik inme, serebro vasküler hastalık, karaciğer yetmezliği, akut pulmoner ödem, karyopulmoner arrest, akut mezenter iskemi, pulmoner tromboemboli hastalığı olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların semptom, fizik muayene bulguları, Doppler Ultrasonografi, Periferik Arteriyel Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans Anjiyografi kayıtları gibi klinik ve demografik özellikleri oluşturulan ve çalışma formu ile kayıt altına alınmıştır.

Kontrol grubu dahil edilme kriterleri;

- 18 yaş ve üzeri,
- Akut böbrek yetmezliği, Kronik böbrek yetmezliği, Sepsis, İskemik inme, Karaciğer yetmezliği, Akut pulmoner ödem, Perifer arter hastalığı, Derin ven trombozu Akut koroner sendrom, Pulmoner emboli, Mezenter iskemi, Kardiyopulmoner arrest, Multitravma, Periferik arter hastalığı, Gebelik, Loğusa, TPA ya bağlı hemorajisi ve akut travması olmayan,

Başvuru anı PTX-3 ölçümleri için antikoagulan olarak EDTA ihtiva eden CBC tüpüne vakumun aldığı kadar serum örneği alınarak ve 3000 rpm de 10 dakika santrifüjlenerek plazmaları ayrılıp -80 C° de Pentraxin 3 çalışılana kadar saklanmıştır.

Plazma Pentraksin 3/TSG-14 Düzeylerinin Belirlenmesi

İnsan plazmalarında Pentraksin-3/TSG-14 (TNF-inducible gene 14 protein) seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (R&D Systems, Cat No: DPTX30, Lot: 334734, Minneapolis, USA) kullanılarak belirlendi.

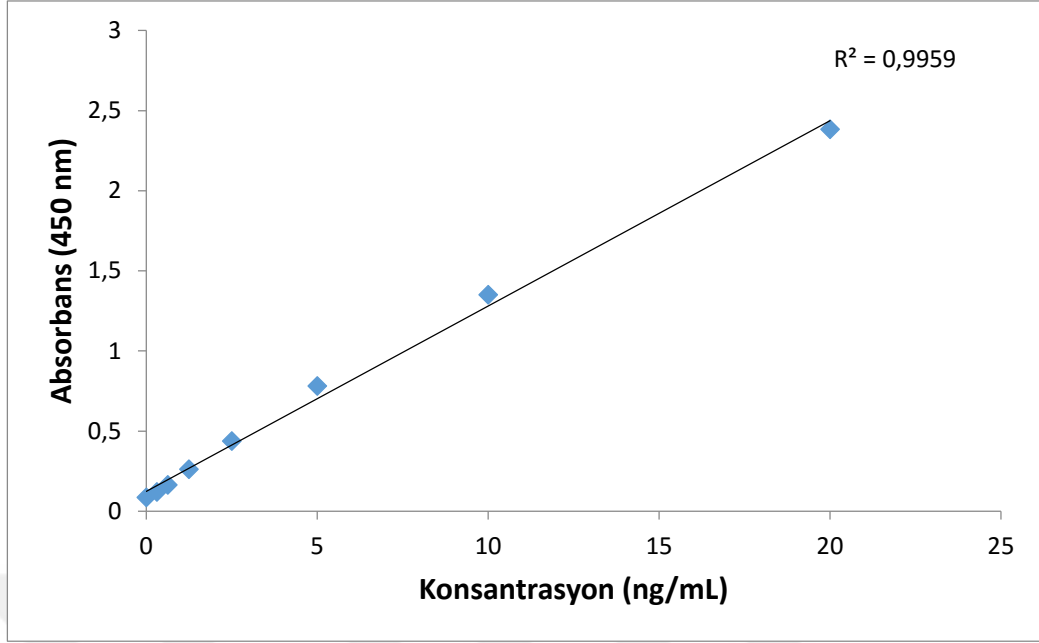
Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması

- -80 °C'deki muhafaza edilen plazmalar oda sıcaklığına getirildi.
- Streptavidin kaplı pleytin tüm kuyucuklarına 200'er µL Pentraksin-3 biotinlenmiş antikordan ilave edilerek oda sıcaklığında, mikroyet çalkalayıcıda 60 dk inkübe edildi.
- Süre sonunda pleyt 300'er µL yıkama tamponu ile yıkanarak bağlanmayan antikorlar uzaklaştırılarak pleyt kullanıma hazır hale getirildi.
- Pentraksin 3/TSG-14 standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı.
- Standart, kontrol ve numuneler 30 dk pretreatment D çözeltisi ile muamele edilerek aktifleşmeleri sağlandı.
- Pleytin tüm kuyucuklarına 100'er µL Assay Diluent RD1-56 çözeltisinden ilave edildi. Bu çözelti üzerine ön muameleden geçirilmiş standart, kontrol ve numunelerden 20'şer µL ilave edilerek oda sıcaklığında, mikroyet çalkalayıcıda 120 dk inkübe edildi.

- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 4 kez yıkandı.
- Kuyucukların hepsine 200'er μL Pentraksin 3-Konjugat eklenerek oda sıcaklığında, mikropleyt çalkalayıcıda 120 dk inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 4 kez yıkandı.

Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm

- Her bir kuyucuğa renklendirme için TMB substrat çözeltisinden 200'er μL eklendi ve oda sıcaklığında karanlıkta 30 dk inkübasyona bırakıldı.
- 30 dk sonunda, her bir kuyucuğa 50'şer μL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Örneklerin absorbansları VERSA (Designed by molecular Divices in California, USA) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart grafiği oluşturuldu (Şekil 2).
- Numunelerdeki Pentraksin 3 seviyeleri bu standart grafiği kullanılarak ng/mL cinsinden hesaplandı. Bu ELISA yönteminin intra-assay dağılımının güvenilirliği % 3,6 ve inter-assay dağılımının güvenilirliği % 4,9 olarak bulundu.



Şekil 2. Pentraksin-3 ölçümünde kullanılan standart grafiği

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 11 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi. 2x2 gözlerde Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri ile karşılaştırıldı. PTX3 ve ABI (Ankle/Brakial İndeks) değerleri normal dağılım göstermediği için 2'li gruplarda Mann Whitney U testi ile, 2'den fazla gruplarda ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Korelasyonlar incelenirken Spearman korelasyon testinden faydalanıldı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Katılımcıların yaş ortalaması kontrol grubunda $63,9 \pm 11,9$ (min:40, max:86), hasta grubunda ise $64,5 \pm 13,8$ (min:21, max:88) olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun %67,5'i erkek iken hasta grubundaki erkeklerin oranı %81,4'dür (Şekil 3). Cinsiyet ve yaş dağılımı gruplar arasında anlamlı bir fark yaratmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 2).

Kontrol ve hasta gruplarına yapılan fizik muayene (FM) bulguları karşılaştırıldığında kontrol grubunun hiçbirinde ülser, kas atrofisi, kaldikasyo, kızarıklık ve ödem yokken hastaların %41,9'unda ülser, %9,3'ünde kas atrofisi, %100'ünde kladikasyo, %53,5'inde kızarıklık ve %44,2'ünde de ödem saptanmıştır (Kas atrofisi dışında $p<0,001$) (Tablo 2).

Kontrol ve hasta gruplarının vitalleri değerlendirildiğinde hastaların diastolik tansiyon ortalamasının ($77,58 \pm 12,55$), kontrol grubuna ($100,25 \pm 98,6$) göre anlamlı bir şekilde düşük olduğu gözlenmiştir ($p=0,005$). Benzer şekilde hasta grubunda ateş ortalaması ($36,64 \pm 0,51$), kontrol grubuna ($36,91 \pm 0,50$) göre anlamlı bir şekilde düşük saptanmıştır ($p=0,049$). Buna karşın solunum sayısı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 2).

Katılımcıların PAH dışındaki komorbiditeleri sorgulandığında KAH; kontrol grubunun %45'inde, hasta grubunun %53,5'inde, HT; kontrol grubunun %60'ında, hasta grubunun %67,4'ünde, HPL; kontrol grubunun %25'inde, hasta grubunun %23,3'ünde, DM; kontrol grubunun %35,0'inde, hasta grubunun %53,5'inde mevcut olduğu saptanmıştır. KAH, HT, HPL ve DM ile gruplar arasında bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 2).

Katılımcıların EKG bulguları karşılaştırıldığında kontrol grubunun tamamında normal EKG bulguları saptanırken, hasta grubunun %14'ünde atrial fibrilasyon (AF), %2,3'ünde atrial flutter (AFL), %2,3'ünde NON ST değişiklikler ve %25,6'sında da iskemik ST elevasyonu saptanmıştır (Tablo 2).

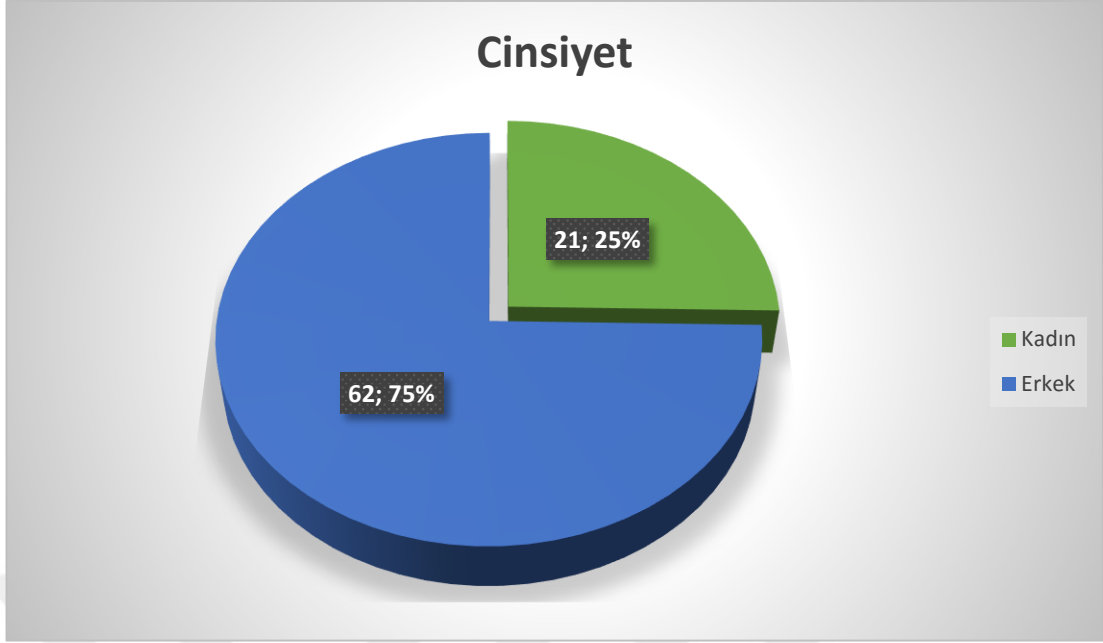
Tablo 2. Kontrol ve hasta grubuna ait temel demografik ve klinik özellikler

	Kontrol (n=40)		Hasta (n=43)		p
	n (ortalama) ¹ (ortanca) ²	% (± SS) ¹ (min-max) ²	n (ortalama) ¹ (ortanca) ²	% (± SS) ¹ (min-max) ²	
Yaş					
<44	3	7,5	2	4,7	0,956*
45-54	5	12,5	6	14,0	
55-64	13	32,5	14	32,6	
65+	19	47,5	21	48,8	
Cinsiyet					
Kadın	13	32,5	8	18,6	0,146*
Erkek	27	67,5	35	81,4	
FM Bulguları					
Ülser	0	0,0	18	41,9	<0,001*
Kas Atrofisi	0	0,0	4	9,3	0,117**
Kladikasyo	0	0,0	43	100,0	<0,001*
Kızarıklık	0	0,0	23	53,5	<0,001*
Ödem	0	0,0	19	44,2	<0,001*
Vital Bulgular					
Sistolik TA	(125,00) ²	(105-160) ²	(130,00) ²	(100-190) ²	0,628 ²
Diastolik TA	(85,00) ²	(70-105) ²	(80) ²	(50-110) ²	0,005 ²
Nabız	(76,70) ¹	(10,52) ¹	(76,44) ¹	(13,32) ¹	0,922 ¹
Solunum Sayısı	(14,00) ²	(11-20) ²	(17) ²	(11-20) ²	<0,001 ²
Ateş	(36,80) ²	(36-38) ²	(36,70) ²	(34,4-37,6) ²	0,049 ²
spO2	(96,00) ²	(91-99) ²	(96) ²	(85-99) ²	0,654 ²
Komordit Hastalıklar					
KAH	18	45,0	23	53,5	0,440*
HT	24	60,0	29	67,4	0,481*
HPL	10	25,0	10	23,3	0,853*
DM	14	35,0	23	53,5	0,122*
EKG Bulguları					
NSR	40	100,0	37	86,0	0,026**
AF	0	0,0	6	14,0	0,026**
AFL	0	0,0	1	2,3	1,000**
NON ST	0	0,0	1	2,3	1,000**
İskemik ST	0	0,0	11	25,6	0,001*

*Pearson Ki Kare Testi

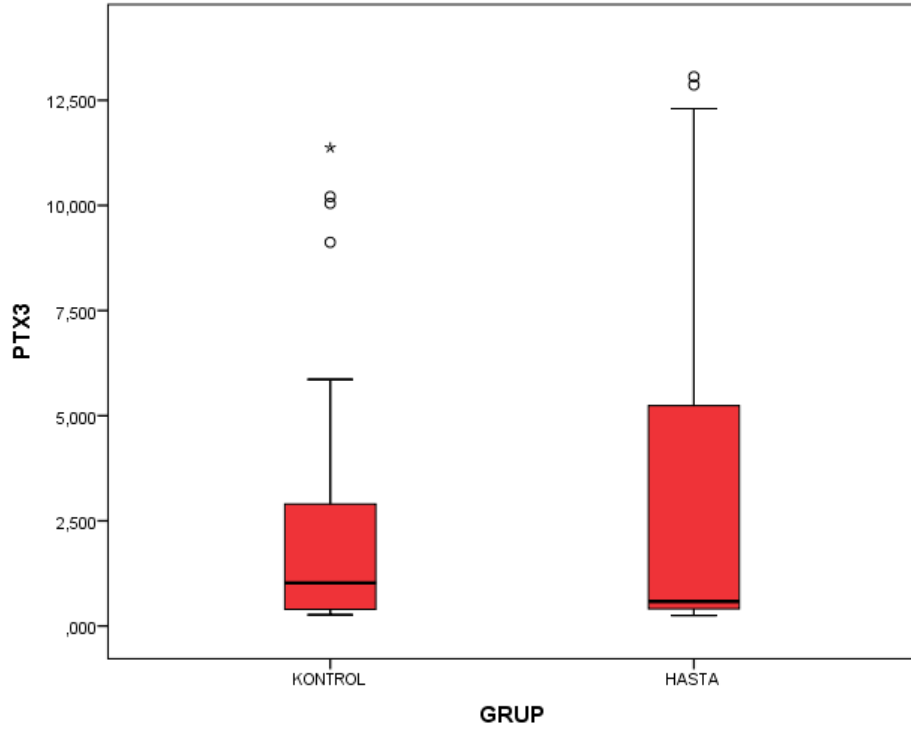
**Fisher Exact Test

¹Bağımsız Gruplarda T Testi ²Mann Whitney U Testi



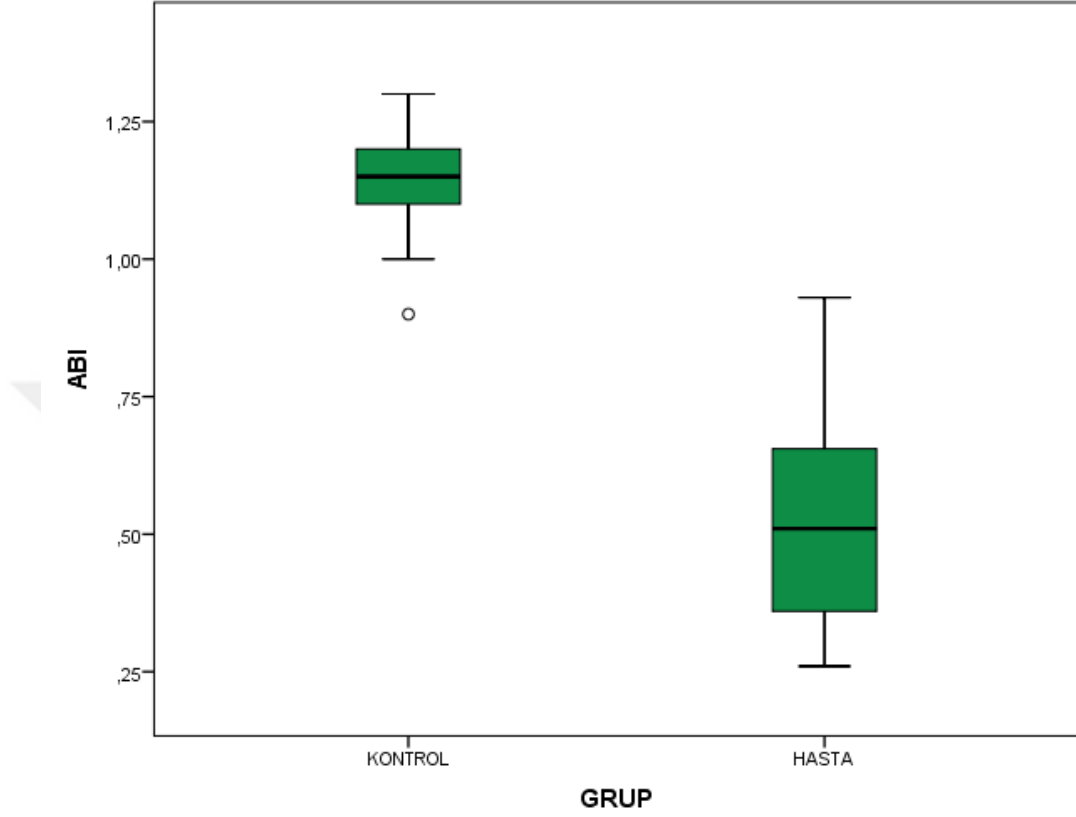
Şekil 3. Katılımcıların cinsiyetlere göre dağılımı

Kontrol grubunda PTX-3 ortancası 1,027 ng/mL (25-75 persentil: 0,395-2,902) iken, PAH olanlarda ortanca 0,585 ng/mL (25-75 persentil: 0,406-5,467) olarak saptanmıştır (p=0,913) (Şekil 4).



Şekil 4. Kontrol ve hasta gruplarında Pentraxin 3 değerleri

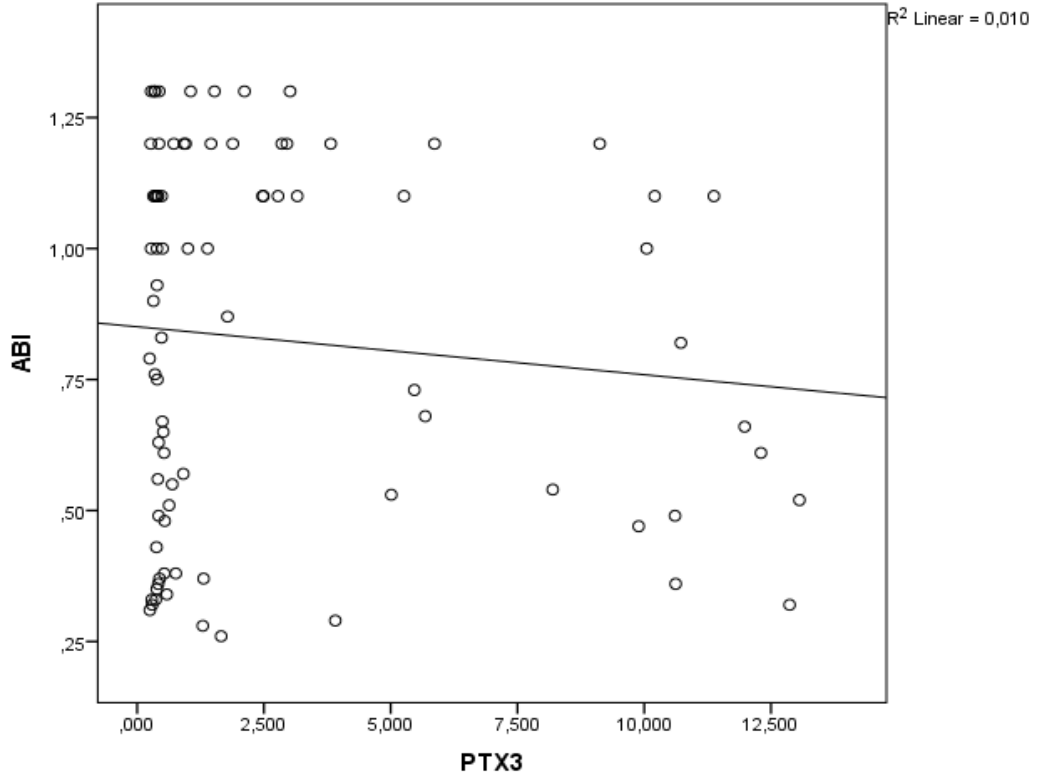
Kontrol grubunda ABI ortancası 1,15 (25-75 persentil: 1,10-1,20), PAH olanlara göre ortanca 0,51 (25-75 persentil: 0,36-0,66) ileri derecede anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (Şekil 5).



Şekil 5. Kontrol ve hasta gruplarında ABI değerleri

Mevcut tanı testi olarak kullanılan ABI değeri ile yeni yöntemimiz PTX3 karşılaştırıldığında zayıf ve anlamsız korele olduğu saptanmıştır ($\rho=0,016$ $p=0,886$) (Şekil 3). Yeni yöntem olarak araştırılan PTX3 değerlerinin ayrıca diğer ölçümsel parametrelerle (Yaş, sistolik TA, diastolik TA, nabız, solunum sayısı, ateş ve spO_2) korelasyonu incelendiğinde hiçbirleriyle anlamlı bir korelasyona sahip olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 4).

Pentrkasin 3'ün sosyodemoğrafik değişkenler, FM bulguları ve ek kronik hastalıklarla ilişkisi incelendiğinde, hiçbirisinin olası karıştırıcı faktör olmadığı saptanmıştır. Buna göre yaş, kas atrofisi, kladikasyo, kızarıklık, ödem, KAH, HT, HPL, DM ve sigara içme durumu ile PTX3 değerleri arasında herhangi bir ilişki yoktur ($p>0,05$) (Tablo 4).



Şekil 6. PTX3 ve ABI korelasyon grafiği

Tablo 3. PTX3'un diğer parametrelerle korelasyonu

Spearman rho		PTX3
ABI	r	,016
	p	,886
Yaş	r	-,167
	p	,130
Sistolik TA	r	-,064
	p	,565
Diastolik TA	r	-,080
	p	,474
Nabız	r	,109
	p	,325
Solunum sayısı	r	-,037
	p	,742
Ateş	r	,173
	p	,119
spO2	r	,008
	p	,945

Tablo 4. PTX3'ün sosyodemoğrafik değişkenler, FM bulguları ve kronik hastalıklarla olan ilişkisi

		PTX3			p
		Ortalama	Minumum	Maximum	
Yaş	<44	,484	,247	5,261	0,559 ¹
	45-54	1,885	,320	13,061	
	55-64	,955	,250	11,979	
	65+	,654	,268	12,867	
Cinsiyet	Kadın	,416	,277	12,867	0,170*
	Erkek	,938	,247	13,061	
Ülser	Yok	,955	,247	13,061	0,331*
	Var	,532	,286	11,979	
Kas atrofisi	Yok	,761	,247	13,061	0,848*
	Var	,947	,534	1,782	
Kladikasyo	Yok	1,027	,268	11,373	0,913*
	Var	,585	,247	13,061	
Kızarıklık	Yok	1,027	,268	13,061	0,103*
	Var	,495	,247	12,867	
Ödem	Yok	,977	,247	13,061	0,551*
	Var	,529	,351	12,867	
KAH	Yok	,977	,247	13,061	0,649*
	Var	,534	,275	12,301	
HT	Yok	,696	,247	13,061	0,798*
	Var	,921	,275	12,867	
HPL	Yok	,921	,247	13,061	0,529*
	Var	,472	,268	11,979	
DM	Yok	,586	,247	12,867	0,140*
	Var	1,309	,351	13,061	
Sigara	Kullanmıyor	,915	,250	13,061	0,909*
	Kullanıyor	,692	,247	12,301	

¹ Kruskall Wallis testi

*Mann Whitney U testi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda PTX-3 değeri kontrol grubunda 1,027 (25-75 persentil: 0,395-2,902) iken, PAH olanlarla 0,585 (25-75 persentil: 0,406-5,467) anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,913). Ayrıca mevcut tanı testi olarak kullanılan ABI değeri ile PTX3 karşılaştırıldığında zayıf ve anlamsız korele olduğu saptanmıştır (rho=0,016 p=0,886). Literatürde PTX3 değerini anlamlı şekilde etkilediği gösterilen faktörlerle de (KAH vb) anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda bizim çalışmamızda PTX-3'ün PAH için tanı testi olarak kullanılamayacağı öngörülmüştür.

Türkiye'de ve dünyada, periferik arter hastalığının değişik sıklıklarda olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. İspanya'da 40 yaş ve üstü genel nüfusta ise PAH yaygınlığı kadınlarda %9,7, erkeklerde %11,4 olarak bulunmuştur (52). Fransa'da 55 yaş üstü kişilerde ABI ile saptanan PAH prevalansı %27,8 olarak bildirilmiştir (53). Diğer bir çalışmada 60 yaş ve üzerinde risk gruplarında PAH yaygınlığı ise %12,2 olarak saptanmıştır (54). Amerika Birleşik Devletlerinde 40 yaş ve üzerindeki nüfusu temsil eden kişilerde yaygınlık oranları PAH (ABI <0,9) için %5 bulunmuştur (55). Ülkemizde İzmir'de bir huzurevinde 60 yaş üzeri 507 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada PAH prevalansı %5,9 bulunmuşken, 40 yaş üzeri genel popülasyonun tarandığı bir çalışmada da %19,76 olarak tespit edilmiştir (14).

Periferik Arter Hastalığının erken tespiti açısından birçok yeni yöntem araştırılmıştır (56-59). Biz de bu çalışmada yeni bir parametre olan Pentraksin 3'ün PAH teşhisinde kullanılabilirliğini araştırdık.

Pentraksin 3 primer inflamatuvar cevapta önemli bir rol oynar. Bu sebeple başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere, over torsiyonundan plevral sıvı efüzyonuna kadar birçok hastalığın tanı testleri arasında yer almaktadır (60-62). İmmünohistokimyasal çalışmalarda aterosklerotik lezyonlarda plazma PTX-3 miktarı artarken aterosklerotik olmayan lezyonlarda artmadığının ve PTX-3'ün lokalize damarsal inflamasyonun ve hasarın bir belirteci olduğunun gösterilmesiyle, klinik aterosklerotik olaylar ile PTX-3 seviyeleri arasındaki ilişkinin araştırılması önem kazanmıştır. Ayrıca ST elevasyonlu miyokard infarktüsü olanlarda; yine subklinik

KVH olanlarda olmayanlara göre PTX-3 düzeyinin yüksek bulunması da bu grup hastalarda plazma PTX-3 düzeylerinin araştırılmasına neden olmuştur (63, 64).

Zhou ve arkadaşlarının 116 hemodiyaliz hastası üzerinde yaptığı çalışmada ABI ölçümüyle PAH tanısı alan hastaların tanısında PTX3 ile hsCRP karşılaştırılmıştır. ROC analizinde PTX-3 (eşik değer 4,06 ng/ml alındığında; EAA 0,901, $p < 0,0001$) hsCRP'ye göre daha yüksek pozitif prediktif değere sahip olduğu bulunmuştur (65). Bizim çalışmamızda ise PAH'na sahip olanlarla kontroller arasında PTX-3 değerinin anlamlı bir farka sahip olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca bizim yaptığımız ROC analizinde (eşik değer 0,507 ng/ml alındığında; EAA 0,507, $p = 0,913$) %60,5 duyarlı ve %40 özgül bulunmuştur. Örneklem büyüklüğümüzün daha küçük olması, Zhou ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastalarında çalışması ve kadın/erkek oranının birbirine daha yakın olması PTX-3'ün tanıdaki yerini etkilemiş olabilir. Buna karşın çalışmamıza katılan hastaların sosyodemografik değişkenleri Zhou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadakine benzer özellikler taşımaktaydı; bizim çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması $64,2 \pm 12,8$ iken o çalışmada yaş ortalaması $64,95 \pm 9,69$ bulunmuştur. Buna karşın o çalışmada hastaların sadece 6'sında kladikasyo gelişirken, bizim çalışmamızda PAH olanların tamamında kladikasyo gelişmiştir.

Zhou ve arkadaşlarının çalışmasında PTX-3 ile ABI değerinin negatif yönde ileri derecede anlamlı korele olduğu saptanmıştı (65). Bizim çalışmamızda PTX-3 ne ABI ile ne de yaş, sistolik tansiyon, diastolik tansiyon, nabız, solunum sayısı, ateş ve spO_2 ile korele değildi. Tomandlova ve arkadaşlarının çalışmasında da yaş ile PTX-3 arasında anlamlı bir korelasyondan bahsedilse de çalışmamızla tutarlı bir şekilde sistolik ve diastolik tansiyon ile PTX-3 arasında korelasyon bulunamamışlardı (63). Kurt ve arkadaşlarının KOAH ile PTX-3 ilişkisini incelediği çalışmada da yaş ve diğer faktörlerle bir korelasyon bulunmamıştı (66).

Morishita ve arkadaşlarının PAH'nın şiddeti ile EPCs arasındaki ilişkiyi araştırdığı bir çalışmada da PAH olanlarda EPCs ve PTX-3'ün korele bir şekilde olmayanlara kıyasla arttığı belirtilmiştir (67). Çalışmamızda bu çalışmanın aksine PTX-3 seviyesi PAH olanlarda daha düşüktü ve aradaki fark anlamlı değildi. Bunun yanı sıra Morishita ve arkadaşlarının çalışmasında PAH olanlarda DM hastalığı sıklığı

%33,3, HT sıklığı %71,4 ve KVH sıklığı da %38,1 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da PAH olanlarda DM sıklığı %53,5, HT sıklığı %67,4 ve KVH sıklığı da %53,5 bulunmuştur ve HT dışında DM ve KVH sıklığı bu çalışmaya göre daha yüksek prevalans saptanmıştır. Ayrıca sistolik ($137,38 \pm 26,20$ mmHg) ve diastolik ($73,81 \pm 14,74$ mmHg) tansiyon ortalaması bizim çalışmamızla (sistolik; $128,23 \pm 18,59$ mmHg diastolik; $77,58 \pm 12,55$ mmHg) benzer sonuçlar içermektedir.

Kenji ve arkadaşları hipertansiyon, hiperlipidemi, DM veya KVH nedeniyle takip edilen 162 hastayla bir üniversite hastanesinde KAH değerlendirilmesi amacıyla anjiyografi uygulanan 252 hastanın kan örnekleri alınarak plazma PTX-3 düzeyleri ortalamasını karşılaştırmışlar. İskemik kalp hastalığı ön tanısıyla anjiyografi işlemi uygulanan hastaların PTX-3 ortalamaları anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş (68). Rashtchizadeh ve arkadaşları tip 2 DM'lu hastalarda yaptığı çalışmada da KAH olan diyabetlilerde PTX-3 ortalaması KAH olmayanlara göre anlamlı bir şekilde yüksek bulmuşlardı (69). Bizim çalışmamızda ise böyle bir ilişki saptanamamıştır.

Pentaksin 3 ile ilgili yapılan çalışmalar, serum PTX-3 seviyelerinin bazı inflamatuvar hastalıklarda seviyesinin arttığını ortaya koymaktadır. Ishihara ve arkadaşları Takayasu arteriti tanısı olan hastalarda yaptığı çalışmada, serum PTX-3 seviyelerini hastalığın aktive olduğu dönemde, hastalığın aktivasyon göstermediği döneme ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı seviyede yüksek bulmuşlar ve PTX-3'ün arteriyel inflamasyonu göstermede CRP'ye göre daha spesifik olduğunu belirtmişlerdir (70). Fazzini ve arkadaşlarının 43 vaskülitli hastada PTX-3 seviyelerinin araştırıldığı bir diğer çalışmada, PTX-3 seviyeleri, aktif vaskülitlilerde aktivasyon olmadığı döneme göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca hastalığın aktive olmadığı dönemde ve sağlıklı kontrol grubunda serum PTX-3 seviyeleri benzer düzeylerde saptanmıştır. Yine aynı çalışmada tedavisiz vaskülit grubunda PTX-3 seviyeleri yüksek saptanırken, immünsüpresif tedavi altında olanlarda ise düşük seviyede saptanmıştır. Sonuçta PTX-3'ün aktif vaskülitte inflamasyonun gösterilmesinde güvenilir bir akut faz reaktanı olabileceği ileri sürülmüştür (9).

Periferik Arter Hastalığının risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmalarda DM, HL, HT, sigara ve obezitenin risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir (71, 72). PAH'ı olan hastaların %91'den fazlasının ateroskleroz risk faktörlerinden en az birine sahip

olduğu literatürde belirtilmiştir (52). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde PAH hastalarının %94'ünde en az 1 ateroskleoz risk faktörü vardı.

Daha önce yayınlanmış olan birçok çalışma, PAH'na sahip olgularda önemli sıklıkta koroner problemlere rastlanıldığını bildirmiştir (73, 74). Bunun yanında, amputasyonu gerektirecek kadar ciddi alt ekstremite iskemisi olan olgularda yapılmış bir nekropsisi çalışması, bu olguların hemen hepsinin diffüz ve ciddi koroner aterosklerotik ve miyokardiyal iskemik lezyonlar olduğunu göstermiştir (73). Çalışmamıza katılan PAH olgularından 23 (%53,5) hastada KAH tanısı mevcuttu. 1 (%2,3) hastada Non-ST elevasyon öyküsü varken, 11 (%25,6) hastada da iskemit ST elevasyonu mevcuttu. Ayrıca çalışmamızda kontrol grubunda ABİ ortancası 1,15 (25-75 persentil: 1,10-1,20), PAH olanlara göre ortanca 0,51 (25-75 persentil: 0,36-0,66) ileri derecede anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) ve PAH tanısında tutarlı sonuçlar elde edildiğini göstermektedir. PTX-3'ün aterosklerozla yakından ilişkili olmasına rağmen çalışmamızda anlamlı bir sonuç çıkmaması üstelik karıştırıcı faktörlerin tabakalandırılmasına rağmen sonucun değişmemesi daha büyük ve randomize bir örnekleme ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Bizim çalışmamızda aterosklerotik zemin olmasına rağmen PAH'nın akut olarak gelişmemesi ve kronik bir süreç olduğu için PTX-3 düzeyinin değişmediğini düşünmekteyiz. PAH'nın subtiplere göre sınıflandırılıp daha büyük ölçekli hasta grubunda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Katılımcıların yaş ortalaması kontrol grubunda $63,9 \pm 11,9$ (min:40, max:86), hasta grubunda ise $64,5 \pm 13,8$ 'dir (min:21, max:88). Kontrol grubunun %67,5'i erkek iken hasta grubundaki erkeklerin oranı %81,4'dür.
2. Kontrol grubunun tamamının hipertansiyon (HT) hastası olduğu buna karşın PAH'luların yalnızca %67,4'ü HT hastası olduklarını bildirmiştir ($p<0,001$). Kontrol grubunda hiç hiperlipidemi (HPL) hastası yok iken, hasta grubundakilerin %23,3'ü HPL hastasıdır ($p=0,001$). Diyabet ve KAH ile gruplar arasında bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).
3. PAH grubunda diastolik tansiyon ortalamasının ($77,58 \pm 12,55$), kontrol grubuna ($100,25 \pm 98,6$) göre anlamlı bir şekilde düşük olduğu gözlenmiştir ($p=0,005$). Benzer şekilde hasta grubunda ateş ortalaması ($36,64 \pm 0,51$), kontrol grubuna ($36,91 \pm 0,50$) göre anlamlı bir şekilde düşük saptanmıştır ($p=0,049$). Buna karşın solunum sayısı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).
4. Hasta grubunun %14'ünde atrial fibrilasyon (AF), %2,3'ünde atrial flutter (AFL), %2,3'ünde non ST değişiklikler ve %25,6'sında da iskemik ST elevasyonu saptanmıştır.
5. Kontrol grubunda PTX-3 ortancası 1,027 (25-75 persentil: 0,395-2,902) iken, PAH olanlarda ortanca 0,585 (25-75 persentil: 0,406-5,467) olarak saptanmıştır ($p=0,913$).
6. Mevcut tanı testi olarak kullanılan ABI değeri ile PTX3 karşılaştırıldığında zayıf ve anlamsız korele olduğu saptanmıştır ($\rho=0,016$ $p=0,886$).

Sonuç olarak PTX-3 yöntemi bizim çalışmamızın sonuçlarına göre PAH açısından tanı testi olmaya uygun değildir. PAH için hala ABI'ne alternatif tanı yöntemleri araştırılmaktadır ve daha büyük örnekleme PTX-3'ün araştırılmasında bu çalışma gelecek çalışmalara ışık tutacak niteliktedir.

7. KAYNAKLAR

1. Bozkurt AK, Demirkılıç U, Topçuoğlu Ş, Gürbüz A, Yazıcıoğlu L, Küçükler ŞA. Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Tedavi Kılavuzu: Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği, Öncü Basımevi; 2008.
2. Paulman PM, Paulman AA, HarrisonTaylor JD. Periferik Arter Hastalığı. Aile Hekimliği El Kitabı. 3 ed2011. p. 339-43.
3. Newman AB. Peripheral arterial disease: insights from population studies of older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2000;48(9):1157-62.
4. Ouriel K. Peripheral arterial disease. *The Lancet*. 2001;358(9289):1257-64.
5. Cronberg C, Sjöberg S, Albrechtsson U, Leander P, Lindh M, Norgren L, et al. Peripheral arterial disease. *Acta Radiologica*. 2003;44(1):59-66.
6. Cacoub P, Cambou JP, Kownator S, Belliard JP, Beregi JP, Branchereau A, et al. Prevalence of peripheral arterial disease in high-risk patients using ankle-brachial index in general practice: a cross-sectional study. *International journal of clinical practice*. 2009;63(1):63-70.
7. Tüzün M. diyabetik ayak ve tedavisi. İzmir: Asya Tıp Yayınevi; 1998.
8. van der Wal AC, Becker AE, Das PK. Medial thinning and atherosclerosis--evidence for involvement of a local inflammatory effect. *Atherosclerosis*. 1993;103(1):55-64.
9. Fazzini F, Peri G, Doni A, Dell'Antonio G, Dal Cin E, Bozzolo E, et al. PTX3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. *Arthritis and rheumatism*. 2001;44(12):2841-50.
10. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(12):1805-12.
11. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of patients with peripheral artery disease (Updating the 2005 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2011;124(18):2020-45.
12. Al-Qaisi M, Nott DM, King DH, Kaddoura S. Ankle brachial pressure index (ABPI): An update for practitioners. *Vascular health and risk management*. 2009;5:833-41.
13. Karabacak A, Özhan H. Ateroskleroz risk faktörleri-I: Genetik, fizyolojik ve diğer özellikler. *Türkiye Klinikleri Journal of Cardiology Special Topics*. 2011;4(1):19-24.
14. Karabay Ö, Karaçelik M, Yılık L, Tekin N, İriz AB, Kumdereli S, et al. İskemik periferik arter hastalığı: Bir tarama çalışması. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*. 2012;20(3):450-7.
15. Tekin N, Baskan M, Yesilkayali T, Karabay O. Prevalence of peripheral arterial disease and related risk factors in Turkish elders. *BMC family practice*. 2011;12:96.
16. Collins TC, Petersen NJ, Suarez-Almazor M, Ashton CM. The prevalence of peripheral arterial disease in a racially diverse population. *Archives of internal medicine*. 2003;163(12):1469-74.
17. McDermott MM. Epidemiology and clinical significance. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2006;73:S3.

18. 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.
19. Gardner AW, Montgomery PS, Parker DE. Physical activity is a predictor of all-cause mortality in patients with intermittent claudication. *Journal of vascular surgery*. 2008;47(1):117-22.
20. Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, et al. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2009;38(3):305-11.
21. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(8s1):C7-C12.
22. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy Ja, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2007;33(1):S1-S75.
23. Faxon DP, Creager MA, Smith SC, Pasternak RC, Olin JW, Bettmann MA, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference Executive Summary: Atherosclerotic Vascular Disease Conference Proceeding for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the American Heart Association. *Circulation*. 2004;109(21):2595-604.
24. 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.
25. Carter SA. Indirect systolic pressures and pulse waves in arterial occlusive disease of the lower extremities. *Circulation*. 1968;37(4):624-37.
26. Ray S, Srodon P, Taylor R, Dormandy J. Reliability of ankle: brachial pressure index measurement by junior doctors. *British journal of surgery*. 1994;81(2):188-90.
27. 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.
28. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Nieto K, Levy D, Wilson PW. The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: the Framingham Study. *Archives of internal medicine*. 2003;163(16):1939-42.
29. O'Hare AM, Rodriguez RA, Bacchetti P. Low ankle-brachial index associated with rise in creatinine level over time: results from the atherosclerosis risk in communities study. *Archives of internal medicine*. 2005;165(13):1481-5.
30. Visser K, Hunink MM. Peripheral Arterial Disease: Gadolinium-enhanced MR Angiography versus Color-guided Duplex US—A Meta-analysis 1. *Radiology*. 2000.

31. Nelemans PJ, Leiner T, de Vet HC, van Engelshoven JM. Peripheral Arterial Disease: Meta-analysis of the Diagnostic Performance of MR Angiography 1. *Radiology*. 2000;217(1):105-14.
32. Rubin GD, Schmidt AJ, Logan LJ, Sofilos MC. Multi-Detector Row CT Angiography of Lower Extremity Arterial Inflow and Runoff: Initial Experience 1. *Radiology*. 2001;221(1):146-58.
33. Rieker O, Düber C, Schmiedt W, Von Zitzewitz H, Schweden F, Thelen M. Prospective comparison of CT angiography of the legs with intraarterial digital subtraction angiography. *AJR American journal of roentgenology*. 1996;166(2):269-76.
34. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PWF. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *American heart journal*. 2002;143(6):961-5.
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. Fowkes FGR, Housley E, Cawood EHH, Macintyre CCA, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *International journal of epidemiology*. 1991;20(2):384-92.
37. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJM, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2002;25(5):894-9.
38. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson PWF. Intermittent claudication a risk profile from the Framingham heart study. *Circulation*. 1997;96(1):44-9.
39. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*. 1993;88(3):837-45.
40. Schneider DJ. Factors contributing to increased platelet reactivity in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(4):525-7.
41. McGill HC. George Lyman Duff memorial lecture. Persistent problems in the pathogenesis of atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1984;4(5):443-51.
42. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis—an update. *New England Journal of Medicine*. 1986;314(8):488-500.
43. Faggitto A, Ross R. Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. II. Fatty streak conversion to fibrous plaque. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1984;4(4):341-56.
44. Gimbrone MA, Topper JN, Nagel T, Anderson KR, Garcia-Cardena G. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;902(1):230-40.
45. Libby P. The vascular biology of atherosclerosis. In: Braunwald E, editor. *Heart Disease*. 6 ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 941.
46. Bottazzi B, Garlanda C, Cotena A, Moalli F, Jaillon S, Deban L, et al. The long pentraxin PTX3 as a prototypic humoral pattern recognition receptor: interplay with cellular innate immunity. *Immunological reviews*. 2009;227(1):9-18.

47. Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annual review of immunology*. 2005;23:337-66.
 48. Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A. An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm. *Annual review of immunology*. 2010;28:157-83.
 49. Du Clos TW. Pentraxins: structure, function, and role in inflammation. *ISRN inflammation*. 2013;2013:379040.
 50. Daigo K, Mantovani A, Bottazzi B. The yin-yang of long pentraxin PTX3 in inflammation and immunity. *Immunology letters*. 2014;161(1):38-43.
 51. Moalli F, Jaillon S, Inforzato A, Sironi M, Bottazzi B, Mantovani A, et al. Pathogen recognition by the long pentraxin PTX3. *Journal of biomedicine & biotechnology*. 2011;2011:830421.
 52. Carbayo JA, Divisón JA, Escribano J, López-Abril J, de Coca EL, Artigao LM, et al. Using ankle-brachial index to detect peripheral arterial disease: prevalence and associated risk factors in a random population sample. *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*. 2007;17(1):41-9.
 53. Cacoub P, Cambou JP, Kownator S, Belliard JP, Beregi JP, Branchereau A, et al. Prevalence of peripheral arterial disease in high-risk patients using ankle-brachial index in general practice: a cross-sectional study. *International journal of clinical practice*. 2009;63(1):63-70.
 54. Ostchega Y, Paulose-Ram R, Dillon CF, Gu Q, Hughes JP. Prevalence of peripheral arterial disease and risk factors in persons aged 60 and older: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007;55(4):583-9.
 55. Menke A, Muntner P, Wildman RP, Dreisbach AW, Raggi P. Relation of borderline peripheral arterial disease to cardiovascular disease risk. *The American journal of cardiology*. 2006;98(9):1226-30.
 56. Ambrosetti M. Timely diagnosis of lower extremity peripheral arterial disease: one of the many expected actions by the cardiologist. *International journal of cardiology*. 2014;175(1):217.
 57. Masanauskienė E, Sadauskas S, Naudziūnas A, Unikauskas A, Stankevicius E. Impedance plethysmography as an alternative method for the diagnosis of peripheral arterial disease. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2014;50(6):334-9.
 58. National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Lower Limb Peripheral Arterial Disease: Diagnosis and Management. London: Royal College of Physicians (UK)
- National Clinical Guideline Centre.; 2012.
59. Walker CM, Bunch FT, Cavros NG, Dippel EJ. Multidisciplinary approach to the diagnosis and management of patients with peripheral arterial disease. *Clinical interventions in aging*. 2015;10:1147-53.
 60. Akman L, Erbas O, Terek MC, Aktug H, Taskiran D, Askar N. The long pentraxin-3 is a useful marker for diagnosis of ovarian torsion: An experimental rat model. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2015:1-4.
 61. Tamura Y, Ono T, Kuwana M, Inoue K, Takei M, Yamamoto T, et al. Human pentraxin 3 (PTX3) as a novel biomarker for the diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *PloS one*. 2012;7(9):e45834.

62. Yeo CD, Kim JW, Cho MR, Kang JY, Kim SJ, Kim YK, et al. Pleural fluid pentraxin-3 for the differential diagnosis of pleural effusions. *Tuberculosis and respiratory diseases*. 2013;75(6):244-9.
63. Tomandlova M, Jarkovsky J, Tomandl J, Kubkova L, Kala P, Littnerova S, et al. Prognostic Value of Pentraxin-3 Level in Patients with STEMI and Its Relationship with Heart Failure and Markers of Oxidative Stress. *Disease markers*. 2015;2015.
64. Nakamura A, Miura S, Shiga Y, Norimatsu K, Miyase Y, Suematsu Y, et al. Is pentraxin 3 a biomarker, a player, or both in the context of coronary atherosclerosis and metabolic factors? *Heart and vessels*. 2015;30(6):752-61.
65. Zhou Y, Ni Z, Zhang J, Zhang W, Wu Q, Shen G, et al. Plasma pentraxin 3 may be a better marker of peripheral artery disease in hemodialysis patients than C-reactive protein. *Vascular medicine (London, England)*. 2013;18(2):85-91.
66. Kurt OK, Tosun M, Kurt EB, Talay F. Pentraxin 3 as a Novel Biomarker of Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Inflammation*. 2015;38(1):89-93.
67. Morishita T, Uzui H, Nakano A, Mitsuke Y, Geshi T, Ueda T, et al. Number of endothelial progenitor cells in peripheral artery disease as a marker of severity and association with pentraxin-3, malondialdehyde-modified low-density lipoprotein and membrane type-1 matrix metalloproteinase. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2012;19(2):149-58.
68. Inoue K, Sugiyama A, Reid PC, Ito Y, Miyauchi K, Mukai S, et al. Establishment of a high sensitivity plasma assay for human pentraxin3 as a marker for unstable angina pectoris. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007;27(1):161-7.
69. Rashtchizadeh N, Sede SA, Ghaffari MA, Mohammadzadeh G, Majidi S. Associations of pentraxin 3 with presence and severity of coronary artery disease in type 2 diabetes patients/[Tip 2 diyabet hastalarında koroner arter hastalığı varlığının ve şiddetinin pentraxin 3 ile ilişkisi]. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2015;40(1):37-43.
70. Ishihara T, Haraguchi G, Kamiishi T, Tezuka D, Inagaki H, Isobe M. Sensitive assessment of activity of Takayasu's arteritis by pentraxin3, a new biomarker. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(16):1712-3.
71. ABI C. Ankle Brachial Index Combined With Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality. *JAMA*. 2008;300(2):197-208.
72. Jimbo M. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2002;287(3):313-6.
73. Mautner GC, Mautner SL, Roberts WC. Amounts of coronary arterial narrowing by atherosclerotic plaque at necropsy in patients with lower extremity amputation. *The American journal of cardiology*. 1992;70(13):1147-51.
74. Barzilay JI, Kronmal RA, Bittner V, Eaker E, Foster ED. Coronary artery disease in diabetic and nondiabetic patients with lower extremity arterial disease: a report from the Coronary Artery Surgery Study Registry. *American heart journal*. 1998;135(6):1055-62.