

Endovasküler Girişim Uygulanan Periferik Arter Hastalarında MELD-Albumin Skorunun Öngörücü Değeri: İki Yıllık Takip

Predictive Value of MELD-Albumin Score in Patients with Peripheral Artery Disease Undergoing Endovascular Intervention: Two-Years Follow-Up

Seçkin DERELİ¹ , Onur Osman ŞEKER² , Osman Eren KIR¹ 

¹Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilimdalı, Ordu, TÜRKİYE

²Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Samsun, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Periferik arter hastalığı (PAH), sistemik aterosklerozun bir yansıması olup, hastaları hem majör advers kardiyak olaylar (MACE) hem de majör advers ekstremitte olayları (MALE) açısından yüksek risk altında bırakmaktadır. Bu çalışmanın temel amacı, endovasküler girişim uygulanan bu yüksek riskli hasta popülasyonunda, rutin kan tetkiklerinden kolayca hesaplanabilen MELD-XI ve MELD-Albumin skorlarının, 24 aylık takipte MACE ve MALE'i öngörmek için prognostik gücünü karşılaştırmalı olarak değerlendirmek ve bu skorların klinik karar mekanizmalarındaki potansiyel yerini aydınlatmaktır.

Materyal ve metod: Çalışmamız, 2018 ile 2022 yılları arasında kliniğimizde alt ekstremitte PAH tanısıyla endovasküler girişim uygulanmış 427 hastanın verilerinin retrospektif olarak analiz edildiği bir kohort çalışmasıdır. Hastalar, MELD-Albumin skorlarına göre beş eşit gruba (quintile) ayrılmıştır. Birincil sonlanım noktaları, 24 aylık takip süresince gelişen MACE (kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü, ölümcül olmayan inme) ve MALE (majör amputasyon, tekrar endovasküler veya cerrahi revaskülarizasyon) olarak tanımlanmıştır. Skorların ayırt edicilik kapasiteleri Alıcı İşletim Karakteristiği (ROC) eğrisi analizi ile, bağımsız öngördürücü rolleri ise çok değişkenli Cox regresyon analizi ile incelenmiştir.

Bulgular: Çalışma popülasyonumuzda, MELD-Albumin skoru arttıkça hastaların demografik ve klinik risk profillerinin ağırlaştığı gözlenmiştir. Yüksek MELD-Albumin skoruna sahip gruplarda ileri yaş, diyabet, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı ve daha karmaşık lezyon morfolojisi gibi faktörler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yaygındı (tümü için $p < 0.001$). Klinik takip neticesinde, en yüksek MELD-Albumin skoruna sahip beşinci gruptaki (Q5) hastaların, en düşük skorlu gruba (Q1) kıyasla hem MACE hem de MALE oranlarının dramatik şekilde arttığı saptanmıştır (kardiyovasküler ölüm için %26.8'e karşılık %2.7; majör amputasyon için %18.6'ya karşılık %6.0; $p < 0.001$). Prognostik performans analizinde, MELD-Albumin skorunun MACE'i öngörmeye (Eğri Altında Kalan Alan [AUC]: 0.872; 95% GA: 0.785-0.892) ve MALE'i öngörmeye (AUC: 0.803; 95% GA: 0.739-0.869) MELD-XI skoruna (sırasıyla AUC: 0.723 ve 0.583) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün bir öngörü gücüne sahip olduğu kanıtlanmıştır. Cox regresyon analizi, MELD-Albumin skorunun yaş, diyabet ve diğer bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak hem MACE hem de MALE için güçlü bir bağımsız belirteç olduğunu ortaya koymuştur ($p < 0.001$).

Sonuç: MELD-Albumin skoru, karaciğer-böbrek aksının fonksiyonel durumunu ve hastanın nutrisyonel/enflamatuar statüsünü yansıtan biyobelirteçleri bir araya getirerek, endovasküler tedavi uygulanan PAH hastalarında gelecekteki kardiyovasküler ve ekstremitteye bağlı olumsuz olayları öngörmeye basit, maliyet-etkin ve güçlü bir prognostik araçtır. Bulgularımız, bu skorun MELD-XI'e kıyasla daha üstün bir performansa sahip olduğunu ve klinisyenlerin risk sınıflandırması yaparak tedavi stratejilerini bireyselleştirmelerine yardımcı olabileceğini güçlü bir şekilde desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: MELD-Albumin Skoru, Periferik Arter Hastalığı, Endovasküler Girişim, Majör Advers Kardiyak Olaylar, Majör Advers Ekstremitte Olayları, Prognoz

Abstract

Background: Peripheral artery disease (PAD) is a manifestation of systemic atherosclerosis and places patients at high risk for both major adverse cardiac events (MACE) and major adverse limb events (MALE). The primary objective of this study is to compare the prognostic value of MELD-XI and MELD-Albumin scores, which can be easily calculated from routine blood tests, in predicting MACE and MALE at 24 months of follow-up in this high-risk patient population undergoing endovascular intervention, and to elucidate the potential role of these scores in clinical decision-making mechanisms.

Materials and Methods: Our study is a retrospective cohort analysis of data from 427 patients who underwent endovascular intervention for lower extremity PAD at our clinic between 2018 and 2022. Patients were divided into five equal groups (quintiles) based on their MELD-Albumin scores. Primary endpoints were defined as MACE (cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke) and MALE (major amputation, repeat endovascular or surgical revascularization) occurring during a 24-month follow-up period. The discriminatory capacity of the scores was analyzed using Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis, while their independent predictive roles were examined using multivariate Cox regression analysis.

Results: In our study population, an increase in the MELD-Albumin score was associated with worsening demographic and clinical risk profiles. In groups with high MELD-Albumin scores, factors such as advanced age, diabetes, hypertension, chronic kidney disease, and more complex lesion morphology were statistically significantly more prevalent ($p < 0.001$ for all). Following clinical follow-up, patients in the fifth group (Q5) with the highest MELD-Albumin scores had dramatically increased rates of both MACE and MALE compared to the lowest-scoring group (Q1) (26.8% vs. 2.7% for cardiovascular death; 18.6% vs. 6.0% for major amputation; $p < 0.001$). In prognostic performance analysis, the MELD-Albumin score demonstrated statistically significantly superior predictive power for predicting MACE (Area Under the Curve [AUC]: 0.872; 95% CI: 0.785-0.892) and MALE (AUC: 0.803; 95% CI: 0.739-0.869) compared to the MELD-XI score (with AUC: 0.723 and 0.583), respectively. Cox regression analysis demonstrated that the MELD-Albumin score is a strong independent predictor of both MACE and MALE, independent of age, diabetes, and other known risk factors ($p < 0.001$).

Conclusions: The MELD-Albumin score, by combining biomarkers reflecting the functional status of the liver-kidney axis and the patient's nutritional/inflammatory status, serves as a simple, cost-effective, and robust prognostic tool for predicting future cardiovascular and limb-related adverse events in PAD patients undergoing endovascular therapy. Our findings strongly support that this score outperforms MELD-XI and may assist clinicians in risk stratification and individualization of treatment strategies.

Keywords: MELD-Albumin Score, Peripheral Arterial Disease, Endovascular Intervention, Major Adverse Cardiac Events, Major Adverse Limb Events, Prognosis

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Seçkin DERELİ
Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilimdalı, Ordu, TÜRKİYE

E-mail: drseckindereli@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 20.07.2024

Kabul tarihi / Accepted: 07.07.2025

DOI: 10.35440/hutfd.1519389

Giriş

Alt ekstremité periferik arter hastalığı (PAH) olan hastalar, hem büyük olumsuz kardiyovasküler olaylar (MACE) hem de büyük ekstremité olayları (MALE) açısından yüksek risk altındadır (1). PAH, arterlerdeki daralma veya tıkanma ile karakterize edilir ve bu durum, etkilenen uzva kan akışını azaltır (2). PAH hastalarında MACE riski, kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan yeniden enfarktüs ve inme gibi olayları içerir. Diğer taraftan MALE ise genellikle ciddi sonuçlara yol açar ve alt ekstremité amputasyonu, akut ekstremité iskemisi (ALI) gibi durumlarla ilişkilidir (3). PAH hastalarında yaygın ateroskleroz nedeniyle bu riskler artar ve tedavi edilmezse ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Güncel tedavi yaklaşımları, PAH hastalarında bu olayları azaltmayı hedefler (4). Günümüzde antitrombotik tedavi ile cerrahi girişime ek olarak endovasküler tedavi seçenekleri mevcuttur. Endovasküler tedavi, daralmış veya tıkanmış arterleri açmak için minimal invaziv teknikler kullanarak kan akışını iyileştirmeyi hedefler (5). Bu tedavi yöntemleri, anjiyoplasti ve stent yerleştirme gibi prosedürleri içerir. Endovasküler tedavi, açık cerrahiye kıyasla daha az invaziv olup, iyileşme süresini kısaltır ve komplikasyon riskini azaltır (6). Uzun dönem etkileri arasında semptomlarda belirgin iyileşme, yaşam kalitesinde artış ve amputasyon riskinde azalma bulunur. Ayrıca, tekrarlayan müdahale gereksinimi ve restenoz riski gibi durumlar da göz önünde bulundurulmalıdır.

Son dönemlerde, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını ölçen ve INR, total bilirubin ve kreatinin seviyelerine dayanan Model for End-stage Liver Disease (MELD) skoru, karaciğer ve kalp hastalıklarında yaygın bir prognostik araç olarak kullanılmaktadır (7). Antikoagülan tedavisi alan hastalarda INR'yi dışlayan ve bu yüzden modifiye edilmiş MELD skoru olarak bilinen MELD-XI, çeşitli kardiyovasküler prosedürlerin sonuçlarını öngörmeye etkili olduğu kanıtlanmıştır (8). Ayrıca, INR yerine albumin seviyelerini kullanan MELD-Albumin skoru, perkütan koroner girişim, TAVI gibi cerrahi dışı kapak uygulamaları sonrası klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (9, 10). Bununla birlikte, alt ekstremité bypass uygulanan hastalarda MELD skoru daha önce çalışılmıştır (11). MELD-Albumin skoru, PAH hastalarında MACE ve MALE'yi tahmin etmede MELD-XI skorundan daha üstün bir prediktör müdür? Bu soruya yanıt aramak için çalışmamızda endovasküler girişim uygulanan PAH hastalarında modifiye MELD skorları olan MELD-XI ve MELD-Albumin skorlarının olumsuz sonuçlar için prediktif değerlerini saptamak istedik.

Materyal ve Metod

Çalışmaya 2018-2022 yılları arasında endovasküler girişim uygulanan 557 PAH hastası dahil edilmiş ve takip süreci Nisan 2024'e kadar devam etmiştir; ortalama takip süresi 662 gündür. Aşağıdaki kriterleri karşılayan hastalar çalışmadan dışlanmıştır: (i) 18 yaş altı hastalar; (ii) hamile kadınlar; (iii) herhangi bir kanser tanısı olan hastalar; (iv) katılım sırasında herhangi bir enfeksiyonu bulunan hastalar

(alt ekstremité lokal yara enfeksiyonu hariç); (v) alt ekstremité arter hastalığı dışında herhangi bir ekstremité arter hastalığı bulunan hastalar; (vi) MELD skorlarında kullanılan data'lara ulaşılabilen hastalar; (vii) transtorasik eko-kardi-yografide sağ ventrikül veya triküspit kapak patolojisi olan hastalar; (viii) karaciğer sirozu hastaları (ix) hemodiyaliz alan hastalar, (x) glomerülofrit gibi primer böbrek hastalığı olan hastalar. Veri kaybı olan 54 hasta, sağ ventrikül veya triküspit kapak patolojisi 27 hasta analizden çıkarıldı. Ayrıca, 24 aylık takipte diyalog dışı kalan 49 hasta (veya hasta yakınları) çalışma dışı bırakıldı. Değerlendirme sonrası çalışma standartlarına uymayan 130 hasta çalışmadan çıkarılmıştır.

Çalışmaya toplamda endovasküler girişim uygulanan 427 PAH hastası dahil edilmiştir. Klinik detaylar ve risk faktörleri kaydedilmiş; bunlar arasında sigara içme öyküsü (hiç içmeyenler ve içenler), hiperlipidemi (HL), koroner arter hastalığı (KAH), koroner arter bypass grefti (CABG), perkütan koroner girişim (PCI), eski miyokard enfarktüsü (MI), kronik böbrek hastalığı (KBH), kayıtları yer almıştır.

Başlangıç noktası, tüm PAH hastaları için primer endovasküler girişim olarak belirlenmiştir. PAH girişim endikasyonları, kardiyoloji ve kalp damar cerrahisi kılavuzlarına göre belirlenmiştir (12) ve aşağıdaki endikasyonlara göre karar verilmiştir; ALI belirtileri olan dinlenme ağrısı, iyileşmeyen ülserler veya gangren; ilaç tedavisine ve yaşam tarzı değişikliklerine yanıt vermeyen, günlük yaşam aktivitelerini sınırlandıran şiddetli aralıklı klodikasyon; ani başlayan şiddetli ağrı, soğukluk ve his kaybı gibi belirtilerle karakterize akut uzuv iskemisi; ve özellikle diyabetik hastalarda görülen iyileşmeyen alt ekstremité yaralar. Endovasküler girişimde ise ilaçsız balon, ilaç kaplı balon, stent kullanılmış, endikasyon dahilinde aterektomi de uygulanmıştır.

Takip; primer işlem sonrası 24 ay olarak kabul edildi. Hastalar iki sonlanma noktasına kadar takip edilmiştir: (1) MALE'ler ve (2) MACE'ler (13). MALE'ler, tekrar revaskülarizasyon veya amputasyon olarak tanımlanmıştır. MACE'ler, ölümcül olmayan inme, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya kardiyovasküler ölüm olarak tanımlanmıştır. Miyokardiyal enfarktüs, miyokard enfarktüsünün üçüncü evrensel sınıflamasına göre tanımlandı (14). İnme, kısa dönemde iskemi veya hemoraji sebebiyle radyolojik bulguların olduğu eşlik akut nörolojik değişiklikler olarak tanımlandı (15). Revaskülarizasyon, primer endovasküler girişim yapılan hedef damara cerrahi de dahil tekrardan işlem yapılması şeklinde kabul edildi. Amputasyon ise hedef ekstremitenin bir veya birden fazla kemiği ile kesilerek distal parçasının cerrahi yöntemlerle vücuttan uzaklaştırılmasıdır. Tüm hastaların bilgileri, MACE'ler ve MALE'ler ile ilgili olarak hastane işletim programı, e-Nabız uygulaması aracılığı ya da poliklinik muayenesi, uzaktan iletişim ile yapıldı. Takip; primer işlem sonrası 24 ay olarak kabul edildi.

Veriler, SPSS 23 yazılım paketi (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) kullanılarak analiz edildi. Normal dağılıma sahip sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak raporlanırken,

normal dağılıma uymayan değişkenler medyan (0.25-0.75 persentil) olarak belirtildi. Kategorik değişkenler yüzdelik olarak ifade edildi. Çalışma grubundaki bireyler, MELD-Albumin skorlarındaki artışlara göre beş alt gruba ayrıldı. Normal dağılıma uyan beş bağımsız grubun parametrik değişkenleri Bonferroni düzeltmeli ve düzeltmesiz ANOVA testi ile, normal dağılıma uymayan parametrik değişkenler ise Bonferroni düzeltmeli ve düzeltmesiz Kruskal-Wallis H testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler Ki-kare testi kullanılarak analiz edildi. MELD-XI ve MELD-Albumin skorlarının MACE ve MALE öngörü kapasiteleri ROC eğrisi analizi kullanılarak değerlendirildi. MELD skorlarının eğri altında kalan alanlarının karşılaştırmaları MedCalc istatistik yazılımı ile DeLong testi kullanılarak yapıldı. MACE ve MALE'nin bağımsız öngörücülerini belirlemek amacıyla, tüm nedenlere bağlı

ölümlerle anlamlı ilişki gösteren değişkenler kullanılarak adım adım geriye doğru bir Cox regresyon analizi yapıldı. İki taraflı p değeri 0.05'ten küçük olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışma, Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüş olup, Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.04.2024 tarih ve 2024/51 karar numarası ile onay alınmıştır. Hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Bulgular

MELD-Albumin skoruna üzerinden yapılan sınıflamada temel özellikler, risk faktörleri, lezyon ve girişim ile ilgili özellikler tablo 1 ve 2'de verilmiştir.

Tablo 1. MELD-Albumin skoruna göre sınıflandırılmış grupların temel ve klinik özellikleri

Parametreler	Q1 (n:113)	Q2 (n:140)	Q3 (n:94)	Q4 (n:46)	Q5 (n:34)	p
Yaş (yıl)	55.4±6.9	59.5±8.3	63.5±7.9	68.6±8.1	75.3±8.6	<.001
Erkek cinsiyet (%)	84.3	82.7	86.4	83.6	85.4	0.497
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	27.8±4.2	28.0±3.6	27.9±2.9	28.1±3.5	28.0±3.1	0.650
MELD-XI skoru	5.8(3.1-8.2)	8.1(5.2-13.8)	14.5(12.0-17.1)	15.5(12.7-18.9)	18.2(14.9-25.8)	–
MELD-Albumin skoru	4.3(2.6-6.9)	5.9(4.1-9.6)	11.6(8.5-14.1)	15.6(12.7-20.9)	23.5(19.4-26.5)	–
Risk faktörleri %						
Hipertansiyon	48.7	64.7	78.3	80.3	82.4	<.001
Diabet	40.4	55.3	68.7	70.5	83.9	<.001
Hiperlipidemi	29.4	35.0	37.5	48.8	57.7	<.001
Kronik böbrek hastalığı	16.5	18.9	20.5	28.6	32.2	<.001
PCI öyküsü	16.8	26.1	29.5	36.1	42.3	<.001
CABG öyküsü	2.8	8.4	17.6	28.5	33.7	<.001
İnme	4.2	7.5	10.2	18.4	22.6	<.001
Sigara	80.4	75.7	69.8	65.2	56.6	<.001
LABORATUAR PARAMETLERİ						
Kreatinin (mg/dL)	0.79±0.15	0.85±0.21	0.91±0.29	1.08±0.57	1.34±1.2	<.001
Hemoglobin (g/dL)	13.6±1.4	12.9±1.1	12.2±1.3	12.1±1.3	11.9±1.2	<.001
Glomeruler filtrasyon hızı (mL/min)	119±39.8	105±28.1	95.7±29.2	86.4±25.1	73.1±26.1	<.001
Lökosit (cells/mL)	10.8±2.7	11.4±4.9	11.6±2.5	10.8±2.9	11.2±3.7	0.670
Trombosit (cells/mL)	268±57	255±38	247±61	256±68	239±68	0.573
Albumin (g/dL)	4.3±1.0	4.0±0.6	4.2±0.8	4.1±0.5	3.9±0.6	0.030
Total Bilirubin (mg/dL)	0.59(0.38-0.81)	0.61(0.47-0.98)	0.85(0.63-0.99)	0.93(0.73-1.20)	1.04(0.83-1.28)	<.001
C-Reaktif Protein (mg/dL)	0.5±0.2	0.6±0.1	0.6±0.2	0.6±0.2	0.6±0.3	0.620
Glikozillenmiş Hemoglobin (mg/dL)	6.9±1.9	7.1±1.6	7.3±1.5	7.4±1.4	7.6±1.6	<.001
İlaç tedavisi %						
Asetilsalisilik asit	82.4	86.1	85.6	82.7	88.3	0.103
Klopidogrel	76.3	78.1	77.5	80.3	78.2	0.258
Silastazol	33.1	47.0	56.2	60.4	72.2	0.001
Oral antikoagülan	11.9	13.5	10.4	12.7	11.8	0.539
ACEİ&ARB	84.6	83.2	83.5	82.9	84.5	0.450
Beta bloker	38.6	26.6	26.2	37.2	30.3	0.152
Kalsiyum kanal blokeri	25.4	13.7	20.7	19.2	22.5	0.172
Statin	79.1	82.6	80.4	78.5	81.5	0.275
Takip süresi (gün)	652 ± 35	651 ± 47	643 ± 68	632 ± 86	622 ± 76	0.601

Değişkenler ortalama ± s şeklinde veya sayı (%) olarak normal dağılıma uymayan değişkenler ise ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir. MELD: Model for End-stage Liver Disease; PCI: Perkutan koroner girişim; CABG: Koroner bypass cerrahisi; PTCA: Perkutan translüminal anjiyoplasti; ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri;

Tablo 2. MELD-Albumin skoruna göre sınıflandırılmış grupların prosedürel değişkenleri

Parametreler	Q1 (n:113)	Q2 (n:140)	Q3 (n:94)	Q4 (n:46)	Q5 (n:34)	p
Klinik Özellikler						
Sistolik kan basıncı (mmHg)	139.2±21.6	132.1±22.6	129.8±25.1	122.5±22.5	117.5±21.9	<.001
Diastolik kan basıncı (mmHg)	79.2±16.8	74.6±14.5	71.1±12.8	66. ±12.9	63.7±11.5	<.001
Ayak Bileği Kol Basıncı İndeksi	0.7±0.2	0.7±0.2	0.6±0.2	0.6±0.2	0.5±0.3	0.001
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)	48.3±7.8	47.2±9.6	45.4±8.9	43.6±10.1	41.8±9.7	<.001
Rutherford 2	6.8	11.3	9.8	14.6	10.3	0.230
Rutherford 3	12.6	15.6	13.8	12.3	14.7	0.491
Rutherford 4	33.6	28.7	36.9	36.0	39.2	0.375
Rutherford 5	28.2	44.4	39.5	37.1	35.8	0.592
hedef Lezyonun yerleşimi %						
İliak arter	10.6	10.8	10.8	10.7	6.9	0.691
Femoral arter	40.1	45.2	41.4	40.5	39.3	0.508
Popliteal arter	34.0	26.3	28.4	29.6	33.9	0.498
Dizaltı	14.0	15.9	16.5	15.1	14.1	0.306
Lezyon tipi %						
De novo	46.0	35.6	29.5	27.0	23.4	<.001
Restenozis	21.4	20.4	17.5	17.1	20.0	<.001
İnstant restenozis	10.3	15.4	23.0	20.4	21.4	<.001
Total oklüde	22.3	28.6	30.0	35.5	35.2	<.001
Lezyon uzunluğu cm	19.3±6.1	24.1±8.2	27.8±10.3	32.6±13.8	31.5±14.6	<.001
Girişim şekli						
İlaçsız balon %	72.5	74.4	77.2	84.9	90.9	0.001
İlaçlı balon %	74.3	74.0	71.8	70.3	83.6	0.140
Stent %	33.2	31.6	31.0	28.8	35.5	0.003
Aterektomi %	20.1	19.3	23.4	30.1	29.3	0.059
İşlem başarısı %	95.4	92.6	90.2	88.5	85.1	0.001

Değişkenler ortalama $\pm$ s şeklinde veya sayı (%) olarak normal dağılıma uymayan değişkenler ise ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.

MELD-Albumin skoru yüksek gruplar yaşlı hastalardan oluşmaktaydı ($p<0.001$) ve cinsiyet arasında farklılık yoktu ($p=0.497$). Risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında MELD-Albumin skoru yüksek olan gruplarda DM, HT, KBH, PCI&CABG öyküsü, inme ve sigara içiciliğinin daha sık oranlarda izlendiği gözlemlendi (hepsi için $p<0.001$). Grupların klinik özellikleri karşılaştırıldığında MELD-Albumin skoru yüksek olan gruplarda daha düşük hem sistolik hem diastolik kan basıncı izlenirken ($p<0.001$) ayak bileği kol indeksi (ABI)

de benzer şekilde daha düşüktü ($p<0.001$). Ayrıca gruplar arasında semptomların değerlendirildiği Rutherford sınıflaması açısından farklılık yoktu. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu karşılaştırıldığında MELD-Albumin skoru düşük popülasyonda daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0.001$). Biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde skoru yüksek olan gruplarda kreatinin, bilirubin ve HgbA1c düzeylerinin anlamlı derecede arttığı ve glomeruler filtrasyon hızı ile hemogloblin değerlerinin azaldığı saptandı (hepsi için $p<0.001$).

Tablo 3. MELD-Albumin skoruna göre sınıflandırılmış grupların MACE açısından karşılaştırılması

Parametreleri %	Q1 (n:339)	Q2 (n:421)	Q3 (n:282)	Q4 (n:139)	Q5 (n:103)	p
Kardiyovasküler ölüm	% 2.7	% 6.4	% 9.1	%17.5	%26.8	<.001
Non fatal Myokard infarktüsü	% 3.1	% 4.9	% 6.3	% 8.9	% 11.7	<.001
Non fatal inme	% 2.6	% 3.9	% 5.7	% 8.8	% 12.6	<.001

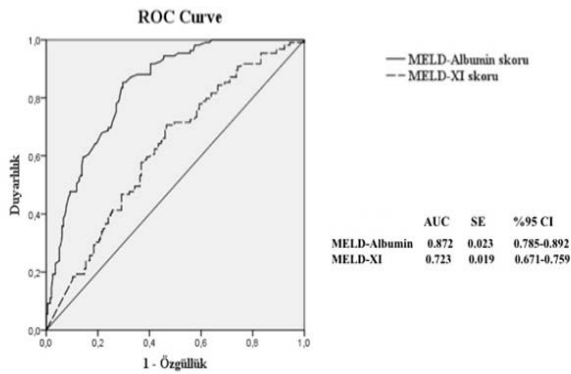
Tablo 4. MELD-Albumin skoruna göre sınıflandırılmış grupların MALE açısından karşılaştırılması

Parametreler, %	Q1 (n:339)	Q2 (n:421)	Q3 (n:282)	Q4 (n:139)	Q5 (n:103)	p
Amputasyon	6.0	9.1	11.7	13.5	18.6	<.001
Tekrar girişim						
Endovasküler girişim	16.5	25.7	28.4	34.2	39.1	<.001
Cerrahi girişim	13.4	12.8	14.5	16.6	19.8	<.001

Tablo 5. Çok değişkenli regresyon analizinde MELD-Albumin skorunun major kardiyak ve ekstremitte olayları öngördürücülüğü

	Unadjusted OR	P	Adjusted OR	P
Tekrar girişim	3.922(1.854-6.839)	<0.001	2.951(1.274-5.165)	<0.001
Amputasyon	2.986(1.598-5.582)	<0.001	1.330 (1.025-1.694)	<0.001
Non fatal inme	1.043(1.029-1.057)	<0.001	1.052(1.032-1.072)	<0.001
Kardiyovasküler ölüm	1.042(1.028-1.056)	<0.001	1.049(1.030-1.069)	<0.001
Non fatal Miyokard infarktüsü	1.010(0.976-1.041)	<0.001	1.035(0.994-1.077)	<0.001
İşlem başarısı	1.035 (1.009-1.062)	<0.001	1.031(1.009-1.054)	<0.001

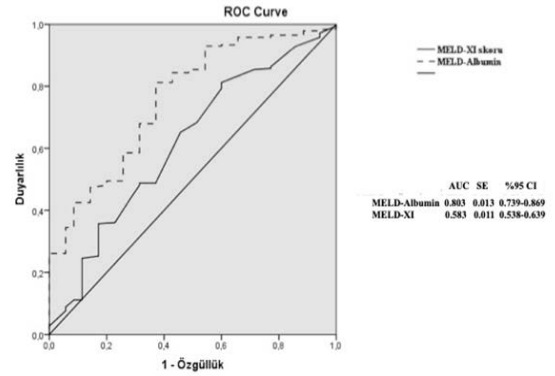
Hasta gruplarında hedef lezyonların anatomik dağılımı arasında farklılık yoktu ve her grup kendi içinde değerlendirildiğinde lezyonların femoral ve popliteal arterde daha sık yerleşim gösterdiği saptanmıştır (hepsi için $p<0.001$). Lezyon tipleri karşılaştırıldığında de novo lezyonların daha düşük MELD-Albumin skoru olan gruplarda daha fazla olduğu ($p<0.001$), restenoz, instent restenoz ve total oklüde lezyonların ise MELD-Albumin skoru yüksek gruplarda daha sık izlendiği görülmüştür (hepsi için $p<0.001$). Lezyon uzunluğu karşılaştırıldığında ise skorun yüksek olduğu gruplarda daha uzun olduğu izlenmektedir. Girişim değerlendirildiğinde ilaçsız balon ile predilataşyonun skorun yüksek olduğu gruplarda daha sık kullanılmıştır ($p<0.001$). İlaç kaplı balon, stent kullanımı ve ek olarak atarektomi uygulanması değerlendirildiğinde anlamlı farklılık izlenmedi. Girişim sonuçları değerlendirildiğinde tüm grupta %92,5 başarı görüldü. Ayrıca düşük skora sahip gruplarda başarılı işlem oranı daha yüksek izlendi ($p<0.001$). Hasta gruplarının ilaç tedavisi karşılaştırıldığında sadece silastazol kullanımının skorun yüksek olduğu gruplarda daha sık olduğu görüldü ($p<0.001$).



Şekil 1. MACE tahmin etmek için MELD-XI ve MELD-Albumin skorlarının Receiver operating characteristic (ROC) curve analizi

Tablo 3'te gruplar arası 2 yıllık takipte MACE karşılaştırılmıştır. 24 aylık takipte kardiyovasküler mortalite karşılaştırıldığında skorun yüksek olduğu hastalarda anlamlı derecede artmış olduğu saptandı ($p<0.001$). Non fatal MI ve non fatal inme karşılaştırıldığında skorun yüksek olduğu popülasyonda riskin arttığı görüldü (herikisi için $p<0.001$). Tablo 4'te ise 2 yıllık takipte MALE karşılaştırılmıştır. Amputasyon ve revaskülarizasyon karşılaştırıldığında insidans Q5 grubu için en yüksek olmakla beraber skorun yüksek olduğu gruplarda daha sık izlendi.

2 yıllık periyotta MACE ve MALE için bağımsız prediktörleri saptamak için, tek değişkenli analizlerde tüm kardiyovasküler mortalite ile belirgin ilişki izlenen parametreler kullanılarak, aşamalı geriye dönük bir modelle çok değişkenli bir Cox regresyon analizi gerçekleştirildi. Bu parametreler Tablo 5'te gösterilmektedir. MELD-XI ve MELD-Albumin skorları çok değişkenli analiz sonucunda hem MACE hem MALE için güçlü prediktörler olarak bulunmuştur.



Şekil 2. MALE tahmin etmek için MELD-XI ve MELD-Albumin skorlarının Receiver operating characteristic (ROC) curve analizi

ROC analizinde; 24 aylık takipte MACE için MELD-Albumin ve MELD-XI skorlarının AUC değerleri sırasıyla 0.872 (%95 CI: 0.785-0.892, $p=0.001$) ve 0.723 (%95 CI: 0.671-0.759, $p=0.001$) olarak bulunurken (Şekil 1) MALE için AUC değerleri ise 0.803 (%95 CI: 0.739-0.869, $p=0.001$) ve 0.583 (%95 CI: 0.538-0.639, $p=0.001$) olarak bulunmuştur (Şekil 2). MACE tahmin etmek için MELD-XI skorunun en iyi cut-off değeri % 61 sensitivite ve % 70 spesifite ile 14.8 iken MELD-Albumin skoru için %79 sensitivite ve %84 spesifite ile 13.8 olarak saptanılmıştır. MALE tahmini için ise MELD-XI skorunun en iyi cutoff değeri % 55 sensitivite ve % 63 spesifite ile 13.9 iken MELD-Albumin için ise % 71 sensitivite ve % 80 spesifite ile 14.4 idi. Bu analizde, MELD-Albuminin hem MACE hem MALE tahmininde belirgin prediktif güce sahip olduğu gösterilmiştir.

Tartışma

Güncel literatürde bizim çalışmamız, endovasküler girişim uygulanan PAH hastalarında modifiye MELD skorları olan MELD-XI ve MELD-Albumin skorlarının hem MACE hem MALE için öngördürücü değerini saptayan ilk çalışmadır. MELD skoru, karaciğer hastalığı olan bireylerin hastalık şiddetini ve prognozunu değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir (16). Bu skor, karaciğer ve böbrek işlevinin değerlendirdiğimiz serum bilirubin, kreatinin ve INR değerlerine dayalı olarak hesaplanır. MELD skoru, objektif bir değerlendirme sağladığı, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını kapsadığı ve kısa-orta vadeli hayatta kalma olasılıklarını tahmin ettiği için avantajlıdır (17). Bu avantajı nedeni ile son dönemde sadece karaciğer hastalarında değil koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı nedeni ile girişim ya da cerrahi uygulanacak hastalarda araştırılmış ve önemli öngördürücü olduğu gösterilmiştir (18, 19).

Bilirubin, hemoglobin katabolizmasının son ürünü olarak bilinir, ancak günümüzde güçlü bir endojen antioksidan olarak tanınmaktadır. Bilirubin, reaktif oksijen türlerini (ROS) nötralize ederek hücresel hasarı önler ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün oksidasyonunu engeller (20, 21). Bu antioksidan özellikler, bilirubinin kardiyovasküler

hastalıklar dahil çeşitli kronik hastalıklara karşı koruyucu bir rol oynayabileceğini göstermektedir (22, 23). Önceki çalışmalar, daha düşük serum bilirubin seviyelerine sahip bireylerin, anlamlı derecede artmış karotis intima-media kalınlığı, daha yüksek koroner arter kalsifikasyonu ve daha yüksek brakiyal-ayak bileği nabız dalga hızı sergilediklerini göstermiştir (24, 25). Güncel literatürde bilirubin seviyeleri ile, PAH yaygınlığı ve şiddeti arasında zıt bir korelasyon bulunduğu gösterilmiştir (26). Sağlıklı bireyleri dahil edildiği çalışmalarda artmış bilirubin düzeyleri düşük Framingham risk skorları ile bağlantılı bulunmuştur (27). Bu çalışmada da bilirubinin hesaplamada kullanıldığı modifiye skorlar hem MACE hem MALE için bağımsız prediktör olarak saptanmıştır.

Ayrıca, kardiyovasküler hastalıklar arasında atriyal fibrilasyonun eşlik etme oranı yüksektir ve bu durumun tedavisinde sıklıkla antikoagülan ilaçlar kullanılmaktadır (28). Antikoagülan kullanımı olduğunda INR ölçümünü içeren MELD skorunun güvenilirliği sorgulanmaktadır. Yapılan bir çalışmada karaciğer sirozu olan hem cerrahi hem endovasküler girişim uygulanan PAH hastalarında MELD skor kullanılmış ve artmış periprosedüral ve takipte kötü sonuçlar ile ilişkili bulunmuş (11). Çalışmada bu skorun karaciğer hastaları dışında etkin kullanılamayacağı şeklinde görüş bildirilmiş. Son dönemde modifiye MELD skorları MELD-XI ve MELD-Albumin, siroz gibi pıhtılaşma bozukluğu olan ya da antikoagülan kullanmak zorunda olan hastalarda karaciğerin görevlerini daha doğru değerlendirebilmek için INR ölçümünü dışarıda bırakmak amacıyla spesifik şekilde tasarlanmışlardır (29). Yaklaşık 6.000 hastayı içeren bir çalışmada, infrainguinal bypass uygulanan hastalarda, Krafçik ve arkadaşları, yükselmiş MELD skorunun morbidite ve mortalite riskini artırdığını tespit etmişlerdir; ancak, endovasküler müdahaleyi değerlendirmemişlerdir (30). Bu çalışmamızda yüksek MELD-Albumin skoruna sahip hastalarda kardiyovasküler mortalite riski belirgin artmıştır ve MELD-Albumin MACE ve MALE için bağımsız öngördürücü olarak belirlenmiştir. Ayrıca MELD-Albuminin, MELD-XI kıyasla MACE için eğri altındaki alanı daha geniş saptanmış ve daha iyi ölçümleme gösterdiği kayda değer bulunmuştur.

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler MELD skorun modifiye edilerek albuminin eklenilmesinin ne kadar yerinde olduğunu doğrular niteliktedir. Karaciğerde sentezlenen albumin hayati fonksiyonlara sahip bir proteindir. Gerçekten de, albumin, karaciğer tarafından üretilen önemli bir salgı proteindir (31). Albumin ve periferik arter hastalığı (PAH) arasındaki ilişki, düşük serum albumin seviyelerinin kronik enflemasyon ve kötü beslenme durumu ile bağlantılı olması nedeniyle önemlidir (32). Bu durum, PAH'nın ciddiyetini artıran ateroskleroz ve endotel disfonksiyonuna katkıda bulunabilir. Çalışmalarda düşük albumin seviyeleri, PAH hastalarda yüksek mortalite ve morbidite riski ile ilişkilidir ve prognozda belirleyici olarak saptanmıştır (33). Ayrıca, düşük albumin seviyeleri tedavi sonuçlarını olumsuz etkileyebilir, cerrahi ve endovasküler girişimlerden sonra kompli-

kasyon riskini artırabilir. Tedavi öncesi düşük albumin seviyeleri, daha uzun iyileşme süreleri ve ameliyat sonrası komplikasyonlar ile bağlantılıdır (34). Bu nedenle, PAH hastalarda albumin seviyelerinin izlenmesi, tedavi ve yönetim sürecinde kritik öneme sahiptir. Araştırmamız sonucunda, günlük pratikte basitçe hesaplanan MELD-XI ve MELD-Albumin skorlarının endovasküler girişim uygulanan PAH hastalarında tanı koyulduğunda istenmeyen olayların görülme riskinin belirlenmesinde değerli olabileceği gösterilmiştir.

PAH kullanılan risk skorlamaları, hastaların prognozunu belirlemek ve tedavi stratejilerini yönlendirmek için önemli araçlardır (35). Yaygın kullanılan skorlamalar arasında ABI, Rutherford ve Fontaine sınıflamaları, Wifl (Wound, Ischemia, and foot Infection) skoru bulunmaktadır. ABI, PAH'nın varlığını belirlerken, hastalığın ciddiyetini ve uzun dönem prognozunu değerlendirmede sınırlıdır (36). Rutherford ve Fontaine sınıflamaları ise semptomlara dayalı olup subjektif değerlendirmelere bağlı hata payına sahiptir (37). Wifl skoru, uzuv kaybı riskini değerlendirirken geniş klinik bilgi gerektirir ve subjektif yorumlara açıktır. MELD-Albumin genel vücut sağlığını ve metabolik durumu yansıtırken, Wifl skoru PAH'nın direkt bacak üzerindeki etkilerini ölçer. Her iki skor da farklı yönleri değerlendirir. Dolayısıyla, PAH hastalarında prognoz ve tedavi kararları verilirken her iki skora sisteminin birlikte kullanılması, daha kapsamlı bir değerlendirme sağlayabilir. MELD-Albumin skoru PAH hastalarında genel sağlığı ve cerrahi riskleri değerlendirirken, Wifl skoru ise ekstremiteler üzerindeki lokal etkileri değerlendirir. Günlük pratiğimizde sıkça kullandığımız biyokimyasal parametrelerle basitçe hesaplanan ve vücudumuzda önemli görevleri olan iki organın fonksiyonlarını gösteren üç değer üzerine kurgulandığından, MELD-Albumin skoru endovasküler girişim uygulanan PAH hastalarında güvenilir ve basit bir klinik risk değerlendirme vasıta olabilir. Biz günlük pratiğimizde semptomatik periferik arter hastalarında MELD-Albumin skorunu hem poliklinikte risk belirlemek hem de endovasküler girişim planlanan hastalarda işlem başarısını ve prognozu belirlemek için rutin olarak hesaplamaktayız. Ancak, etkili risk değerlendirmesi için en uygun eşik değerini saptamak için daha fazla hasta sayısına sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

Araştırmamızın birtakım kısıtlılıklara sahip olduğunun farkındayız. En önemlisi hasta sayısının nispeten düşük olması ve geriye dönük gözlemsel bir araştırma tasarımı diyebiliriz. Bizim çalışmamızda, verilerin geriye dönük olarak toplanması bazı yanlılık risklerini beraberinde getirmektedir. Seçim yanlılığı, çalışma grubunun genel popülasyonu tam olarak temsil edememesiyle sonuçlanabilir. Bilgi yanlılığı ise eksik veya hatalı kayıtlar nedeniyle ortaya çıkabilir. Skorlar hesaplanırken kullanılan değerlerin geniş bir zaman aralığında değil, işlem sırasında anlık çalışılmış olmasının bir diğer kısıtlılık olarak sayabiliriz. Diğer taraftan, gama-glutamiltansferaz, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin ve KIM-1 gibi en güncel karaciğer ve böbrek markerları ölçülmedi. Karaciğer fonksiyonlarını bozabilecek sağ ventrikül ve

triküspit kapak patolojisi saptanan hastalar bu araştırmamıza dahil edilmedi. Çalışmamız, dört yıllık bir dönemi kapsamaktadır. Bu süre zarfında, tedaviye karar verme sürecinde ve endikasyonlara yönelik kılavuz önerilerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Ancak, tedavi yaklaşımımızda bazı farklılıklar olabilir. Örneğin, son yıllarda aterektomi kullanımı sıklığımız artmıştır; bu durum, endovasküler tedavi pratiğimizde değişikliklere yol açmış olabilir. Araştırmamızın verileri endovasküler girişim yapılan PAH hastalarında artmış MELD skorlarının olumsuz sonuçlar ile kuvvetli bir bağ olduğunu ortaya koymuştur. MELD-Albumin, 24 aylık takipte hem MACE hem MALE için MELD-XI'den üstün performans gösterdi. Şu anki verilerimiz ışığında, MELD-Albumin skorunun endovasküler girişim uygulanan PAH hastalarında günlük pratikte basit ve ekonomik bir öngördürücü şeklinde görülebilir.

Etik onam: Çalışma, Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüş olup, Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.04.2024 tarih ve 2024/51 karar numarası ile onaylanmıştır. Hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: S.D., O.O.Ş.

Literatür Tarama: O.E.K.

Tasarım: S.D.

Veri toplama: S.D., O.E.K.

Analiz ve yorum: O.O.Ş.

Makale yazımı: S.D.

Eleştirel incelenmesi: O.O.Ş., O.E.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

- Cook IO, Chung J. Contemporary Medical Management of Peripheral Arterial Disease. Cardiovasc Drugs Ther. 2023. Epub 20231102. doi: 10.1007/s10557-023-07516-2. PubMed PMID: 37914901.
- MOA A, MOA A, Tablet F, Tablet M, Tablet E, MOA A. Peripheral vascular disease. PHA FORMULARY. 2023;81.
- Dong Y, Liu Y, Cheng P, Liao H, Jiang C, Li Y, et al. Lower limb arterial calcification and its clinical relevance with peripheral arterial disease. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2023;10:1271100.
- Golledge J. Pathology, Progression, and Emerging Treatments of Peripheral Artery Disease-Related Limb Ischemia. Clinical Therapeutics. 2023.
- Yu X, Wang B, Qiu C, He Y, Chen T, Zhu Q, et al. A systematic review and meta-analysis of primary bypass surgery compared with bypass surgery after endovascular treatment in peripheral artery disease patients. Journal of Vascular Surgery. 2023.
- Rahman ÖF, Özkısacık EA. Patency and Survival in Patients Undergoing Revascularization for Peripheral Arterial Disease. Sağlık Bilimlerinde Değer. 2024;14(2):215-23.
- Anılır E, Topcu FS, Oral A, Şahin E, Dirican A, Ünal B. Perioperative findings and postoperative complications in living donor liver transplantation recipients with high MELD scores. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 2023;22(3):150-4.
- Sungur A, Sungur MA, Yıldırım Türk Ö. Effect of Albumin-Bilirubin Score on Prognosis in Ambulatory Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction. Archives of the Turkish Society of Cardiology/Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. 2024;52(2).
- İdin K, Dereli S, Yenerçay M, Kaya A. MELD-Albumin score predicts 30-day mortality in high-risk patients with acute pulmonary embolism admitted to intensive care units. 2020.
- Luduşanu A, Ciuntu BM, Tanevski A, Bernic V, Tinica G. Correlation between MELD Score and Postoperative Outcomes in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery: A Retrospective Study. 2024.
- Krafçık BM, Farber A, Eslami MH, Kalish JA, Rybin D, Doros G, et al. The role of Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score in predicting outcomes for lower extremity bypass. Journal of Vascular Surgery. 2016;64(1):124-30.
- Members WC, Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary. Vascular Medicine. 2017;22(3):NP1-NP43.
- Parvar SL, Thiagarajah A, Nerlekar N, King P, Nicholls SJ. A systematic review and meta-analysis of gender differences in long-term mortality and cardiovascular events in peripheral artery disease. Journal of Vascular Surgery. 2021;73(4):1456-65. e7.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2023;44(38):3720-826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191.
- Murphy SJ, Werring DJ. Stroke: causes and clinical features. Medicine. 2020;48(9):561-6.
- Ruf A, Dirchwolf M, Freeman RB. From Child-Pugh to MELD score and beyond: Taking a walk down memory lane. Annals of Hepatology. 2022;27(1):100535.
- Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, Kamath PS, Asrani SK, Biggins SW, et al. MELD 3.0: the model for end-stage liver disease updated for the modern era. Gastroenterology. 2021;161(6):1887-95. e4.
- Kirov H, Caldonazo T, Audisio K, Rahouma M, Robinson NB, Cancelli G, et al. Association of liver dysfunction with outcomes after cardiac surgery—a meta-analysis. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. 2022;35(6):ivac280.
- Dereli S, Yenerçay M, Kaya A. Primer Perkütan Koroner Girişim Yapılan ST-Segment Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsünde MELD-Albumin Skorunun Prediktif Rolü. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2020;17(3):389-96.
- Zibera L, Martelanc M, Franko M, Passamonti S. Bilirubin is an endogenous antioxidant in human vascular endothelial cells. Sci Rep. 2016;6(1):29240.
- Sedlak TW, Snyder SH. Bilirubin benefits: cellular protection by a biliverdin reductase antioxidant cycle. Pediatrics. 2004;113(6):1776-82.
- Koca TT, Çetin GY, Göğebakan H, Nacitarhan V. The clinic importance of bilirubin parameters in ankylosing spondylitis: Case control study. Journal of Surgery and Medicine. 2018;2(3):330-3.
- Özden Ö, Avcı BK, İkitimur B, Cıncı M, Ertürk E, Omar T, et al. Serum Bilirubin Level is Positively Correlated with Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. Gazi Medical Journal. 2023;34(2).
- Demirel Y, Taş A, Taş F, Bolayır E, Topaktaş S. Evaluation of the effects of serum bilirubin levels on intimal medial hyperplasia of carotis vessels. Erciyes tıp dergisi=Erciyes Medical Journal. 2005;27(2):53.
- Tanaka M, Fukui M, Tomiyasu K-i, Akabame S, Nakano K, Hasegawa G, et al. Low serum bilirubin concentration is associated with coronary artery calcification (CAC). Atherosclerosis. 2009;206(1):287-91.
- Wang H-Y, Han P, Zhang W-H, Liu B, Li H-L, Wang H-J, et al. Serum bilirubin level is negatively correlated with disease progression of peripheral arterial disease: an observational cohort study. Angiology. 2012;63(4):248-53.
- Kim K-M, Kim B-T, Park S-B, Cho D-Y, Je SH, Kim K-N. Serum total bilirubin concentration is inversely correlated with Framingham risk score in Koreans. Archives of medical research. 2012;43(4):288-93.
- Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. Archives of internal medicine. 2007;167(2):117-24.
- Giannini EG, Risso D, Caglieri S, Testa R. Longitudinal modifications of the MELD score have prognostic meaning in patients with liver cirrhosis. Journal of clinical gastroenterology. 2005;39(10):912-4.

30. Krafcik B, Rybin DV, Doros G, Farber A, Kalish J, Eslami MH, et al. The Role of Model of End-Stage Liver Disease (MELD) Score in Predicting Outcomes for Lower Extremity Bypass in Patients with Liver Disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2015;61(6):78S.
31. Wu N, Liu T, Tian M, Liu C, Ma S, Cao H, et al. Albumin, an interesting and functionally diverse protein, varies from 'native'to 'effective'. *Molecular Medicine Reports*. 2024;29(2):1-15.
32. Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Mikhailidis DP, Manolis AS. Low serum albumin: a neglected predictor in patients with cardiovascular disease. *European Journal of Internal Medicine*. 2022;102:24-39.
33. Bath J, Smith JB, Woodard J, Kruse RL, Vogel TR. Complex relationship between low albumin level and poor outcome after lower extremity procedures for peripheral artery disease. *Journal of vascular surgery*. 2021;73(1):200-9.
34. Ronit A, Kirkegaard-Klitbo DM, Dohlmann TL, Lundgren J, Sabin CA, Phillips AN, et al. Plasma albumin and incident cardiovascular disease: results from the CGPS and an updated meta-analysis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2020;40(2):473-82.
35. Tran B. Assessment and management of peripheral arterial disease: what every cardiologist should know. *Heart*. 2021;107(22):1835-43.
36. Mishra N. Use of ABI to detect peripheral arterial disease in diabetes—A recommendation for primary care physicians. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2021;10(1):154-7.
37. Porras CP, Teraa M, Damen JA, Hazenberg CE, Bots ML, Verhaar MC, et al. Prognostic Factors and Models to Predict Mortality Outcomes in Patients with Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2024;68(3):361-377.