

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ



İLİYAK ARTER DARLIĞI OLAN HASTALARIN STENT İMPLANTASYONU
SONRASI UZUN DÖNEM TAKİBİ VE RESTENOZ ORANLARI İLE RİSK
FAKTÖRLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Emir DERVİŞ

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Kocaeli 2017

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İLİYAK ARTER DARLIĞI OLAN HASTALARIN STENT İMPLANTASYONU
SONRASI UZUN DÖNEM TAKİBİ VE RESTENOZ ORANLARI İLE RİSK
FAKTÖRLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Emir DERVİŞ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İbrahim Halil Ulaş BİLDİRİCİ

Ana Bilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ayşen AĞAÇDİKEN AĞIR

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Kocaeli 2017

Etik Kurul Onay Tarihi ve Proje No: 10/05/2017 ve 2017/138

TEŞEKKÜR SAYFASI

Tez çalışması süresince danışmanlığımı yürüten, kıymetli fikirleri ve engin tecrübeleri ile yoluma ışık tutan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. İbrahim Halil Ulaş Bildirici'ye teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, her konuda ve özellikle aritmi alanında bilgi ve tecrübelerini paylaşan, zor anlarımızda her daim yanımda olan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ayşen Ağaçdiken Ağır' a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimime başlamamla beraber akademik anlamda bizlere olan desteği, hastalıklara yaklaşımı ve yol göstericiliği ile üstümüzde çok emeği olan Prof. Dr. Dilek Ural'a, engin bilgisi ve tecrübesi ile eğitimimde çok emeği olan Prof. Dr. Ertan Ural' a, özellikle invaziv aritmi işlemlerinde engin bilgi ve tecrübelerini paylaşan Prof. Dr. Ahmet Vural' a, klinik ve özellikle kardiyak görüntüleme alanındaki bilgilerini ve tecrübelerini aktaran ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Prof. Dr. Tayfun Şahin' e, yapısal kalp hastalıkları konusunda verdiği bilgilerle eğitimimizde önemli yeri olan Prof. Dr. Teoman Kılıç' a, her konuda eğitimimize katkıda bulunan, bizlere sorgulamayı ve her daim öğrenme hedefini aşıl原因an Doç. Dr. Göksel Kahraman' a ve her konuda sonsuz sabrı ve güler yüzü ile bizlere her zaman destek veren Doç. Dr. Y. Umut Çelikyurt' a teşekkür ederim. Bu tezin her aşamasında birlikte çalıştığım, yalnızca akademik hayatta değil dostluklarıyla da her zaman yanımda olan kıymetli ablam Yrd. Doç. Dr. İrem Karaüzüm ve sevgili abim Yrd. Doç. Dr. Kurtuluş Karaüzüm'e destekleri ve katkıları için teşekkür ederim.

Tanıştığımız günden bu yana benden desteğini, sabrını ve yardımlarını esirgemeyen bu hayattaki sevgili yol arkadaşım Dr. Melda Fatma İdrisoğlu' na teşekkür ederim.

Asistanlığa başladığım günden bu yana her zaman yanımda olan, hiçbir konuda desteklerini esirgemeyen, hep güzel zamanlar geçirdiğim ve tez süresince de her zaman yanımda olan ve bana kuvvet veren sevgili dostlarım Dr. Serdar Bozyel ve Dr. Müjdat Aktaş' a çok teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Var olduğum andan beri yanımda olan, ömrümün her anında sonsuz sevgileriyle bana destek ve bu noktaya gelmemde büyük pay sahibi olan canım aileme minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

1	AMAÇ VE KAPSAM.....	1
2	GENEL BİLGİLER.....	6
2.1	Periferik Arter Hastalığı	6
2.1.1	Periferik Arter Hastalığı Epidemiyolojisi	6
2.1.2	Periferik Arter Hastalığı Risk Faktörleri	7
2.1.3	Aralıklı Klodikasyonun Fiziopatolojisi	8
2.1.4	PAH Sınıflandırması	10
2.2	PAH Tanı Metodları	10
2.2.1	Ayak Bileği-Kol İndeksi	11
2.2.2	Segmental Basınç Ölçümü	12
2.2.3	Yürüyüş Bandı Egzersiz Testi.....	12
2.2.4	Nabız Hacmi Kaydı	13
2.2.5	Transkutanöz Oksimetri	13
2.2.6	Cilt Perfüzyon Basıncı	13
2.2.7	Doppler Ultrasonografi	14
2.2.8	Manyetik Rezonans Anjiyografi	15
2.2.9	Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi	15
2.2.10	Kontrastlı Anjiyografi.....	16
2.3	PAH Tedavi Metodları	16
2.3.1	Risk Faktörlerinin Azaltılması ve Medikal Tedavi	16
2.3.2	Egzersiz Rehabilitasyon Tedavisi	18
2.3.3	Endovasküler Girişimler	19
2.3.4	Cerrahi Girişim.....	21
3	HASTALAR VE YÖNTEM.....	22
3.1	Hastalar	22
3.2	Yöntem	22
3.2.1	İşlem özellikleri.....	22
3.2.2	İşlem sonrası takip.....	23

3.2.3	Stent restenozu	23
3.3	İstatistiksel Analiz	23
4	BULGULAR	25
4.1	Hasta grubunun özellikleri.....	25
4.2	İşlem ve işlem sonrası izlem.....	26
4.3	Uzun dönem izlem.....	32
4.3.1	Birincil stent açıklık oranları ile ilişkili faktörler.....	33
4.3.2	Stent restenozu ile ilişkili faktörler	34
4.4	İşlem Sonrası Takiplerde Komplikasyon ve Mortalite Oranları	36
5	TARTIŞMA	38
5.1	Çalışmamızın Kısıtlılıkları	43
6	SONUÇ	44
7	ÖZET	45
8	SUMMARY.....	47
9	KAYNAKLAR.....	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABİ	Akut bacak iskemisi
ABKİ	Ayak bileği kol indeksi
AD	Anlamli değil
AEPAH	Alt ekstremite periferik arter hastalığı
AFA	Ana femoral arter
AİA	Ana iliyak arter
APKİ	Ayak parmağı kol indeksi
ASA	Asetil salisilik asit
AUC	Area under curve
BGS	Balonla genişleyen stent
BRAVISSIMO	Belgian-Italian trial investigating Abbott vascular iliac stents in the treatment of TASC A, B, C & D iliac lesions
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BTA	Bilgisayarlı tomografik anjiyografi
CAPRIE	Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events
CLEVER	Claudication: Exercise versus Endoluminal Revascularization
CPB	Cilt perfüzyon basıncı
CRISP-US	The Cordis randomized iliac stent project-US
DİA	Dış iliyak arter
DM	Diyabetes Mellitus
DUS	Doppler Ultrasonografi
ERT	Egzersiz rehabilitasyon tedavisi
FM	Fizik Muayene
HL	Hiperlipidemi
HT	Hipertansiyon
İİA	İç iliyak arter
KAG	Kontrastlı anjiyografi

KAH	Koroner arter hastalığı
KBİ	Kritik bacak iskemisi
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KBY	Kronik böbrek yetersizliği
KGS	Kendiliğinden genişleyen stent
Kre Kl	Kreatinin Klirensi
ME	Miyokart enfarktüsü
MRA	Manyetik rezonans anjiyografi
PAH	Periferik arter hastalığı
PTFE	Polytetrafluoroethylen
RAAS	Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
ROC	Receiver operating curve
SVO	Serebro vasküler olay
TASC	Trans Atlantic Inter Society Consensus
TkOB	Transkutanöz Oksijen Basıncı
TREADMILL	Treatment of Peripheral Atherosclerotic Disease with Moderate or Intensive Lipid Lowering
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VISIBILITY	Visi-Pro balloon expandable iliac study
YFA	Yüzeysel femoral arter

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hastaların stent implantasyonu sonrası takiplerinde birincil açıklık oranları	32
Şekil 2. ROC eğim analizi	34

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Fontain Sınıflaması.....	3
Tablo 2. Rutherford Sınıflaması	3
Tablo 3. TASC (Trans Atlantic Inter Society Consensus) Sınıflaması	4
Tablo 4. Risk Faktörleri Olan Kişilerde PAH Gelişme Riski.....	8
Tablo 5. PAH Açısından Yüksek Risk Grubu Hastalar.....	11
Tablo 6. Hastaların Bazal Özellikleri	25
Tablo 7. Hedef Lezyon Özellikleri	26
Tablo 8. KGS takılan ve BGS takılan hastaların demografik özellikleri.....	28
Tablo 9. KGS takılan ve BGS takılan hastalarda lezyon özellikleri.....	30
Tablo 10. KGS takılan ve BGS takılan hastaların ilaç tedavileri	31
Tablo 11. İşlemlerde kullanılan malzemelerin özellikleri	32
Tablo 12. Hastaların klinik özelliklerine göre stent açıklık oranları	33
Tablo 13. Hastaların stent açıklık oranları.....	36

1 AMAÇ VE KAPSAM

Aterosklerotik hastalıklar tüm dünyada önde gelen mortalite ve morbidite sebebi olup, ülkelerin ekonomisine büyük bir yük oluşturmaktadır.¹ Bu hastalıklardan koroner arter hastalığı (KAH) , en büyük mortalite sebebi olmakla beraber, periferik arter hastalığı (PAH), böbrek yetmezliği, serebrovasküler olaylar (SVO) önemli morbidite ve mortalite sebeplerindendir.² PAH mortalite yanında daha çok morbiditeye sebep olmakla beraber, hastalara getirdiği fonksiyonel kısıtlamalarla dünyada çözülmesi gereken önemli sorunlardan bir tanesidir.³

Alt ekstremitte periferik arter hastalığı (AEPAH) Amerika Birleşik Devletleri' nde (ABD) 40 yaş üstü yaklaşık 8.5 milyon kişiyi etkilemekle beraber, hastaların yaşam kalitesinde ciddi bozulmalara neden olmaktadır.³ Tüm dünyada ise yaklaşık 202 milyon insanın AEPAH' tan etkilendiği düşünülmektedir.⁴ Son çalışmalarda gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde AEPAH' ın popülasyonun %28' ini, gelişmiş ülkelerde ise popülasyonun %13,1' ini etkilediği ve bu oranın yükselmekte olduğu gösterilmiştir.^{4,5} Son yıllarda tanı ve tedavide gösterilen ilerlemelere rağmen maalesef AEPAH ve sebep olduğu morbidite ve mortalite oranları yükselmeye devam etmektedir. Özellikle, kritik bacak iskemisinin (KBİ) olduğu hastaların yaklaşık %10' unun majör kardiyovasküler olay geçireceği, %25' inin ise bacak amputasyonuna gideceği gösterilmiştir.⁶ Bundan dolayı hem kardiyovasküler mortaliteyi azaltmak, hem de hastaların yaşam kalitesini arttırmak açısından PAH' in erken tanı ve tedavisi önem arz etmektedir.⁷

PAH, genellikle ileri yaşta ve kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek risk profilinin olduğu kişilerde ortaya çıkmaktadır. Özellikle diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve sigara kullanımı PAH gelişimi açısından yüksek risk oluşturmaktadır.⁸⁻¹¹ Bununla beraber, sigara kullanımı ve DM diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak kötü sonlanımla yakından ilişkilidir.¹² Özellikle sigaranın bırakılması, PAH kötü sonlanımlarını engellemek açısından hayati önem arz etmektedir. Sigaranın bırakılması o kadar önemlidir ki; sigara bırakıldıktan 1 yıl sonra, hastalarda kladikasyo şikayetinin sigara içmeyenlerin düzeyine kadar gerilediği gösterilmiştir.¹³

AEPAH' ta hastalar şikayetlerini genel olarak eforla artış gösteren ve dinlenmekle 10 dakika içinde geçen çabuk yorulma, rahatsızlık hissi, kramp ve bacak ağrısı olarak tanımlamıştır. Semptomların başlangıç zamanı ve canlı dokuyu tehdit etme olasılığına göre AHA/ACC kılavuzunda tanımlamalar yapılmıştır:

Akut bacak iskemisi (ABİ); 2 haftadan kısa süre önce başlayan ağrı, solukluk, nabızsızlık, soğukluk ve paralizi ile seyreden bacağın ciddi perfüzyon azlığı olarak tanımlanmıştır. ABİ aşağıdaki klinik durumlara göre kategorize edilmiştir.

- Canlı doku: Bacak acil tehdit altında değildir. Hastanın duyu kaybı ve kas güçsüzlüğü yoktur. Arteriyel ve venöz doppler akımları alınır.
- Tehdit altındaki canlı doku: Hafif-orta derecede kas gücü veya duyu kaybı, arteriyel doppleri akımları duyulamazken, venöz akım duyulabilmektedir.
- Geri dönüşsüz doku kaybı: Önlenemez majör doku kaybı veya kalıcı sinir hasarı; derin duyu kaybı, hissizlik; derin kas zayıflığı veya paralizi (katı), duyulamayan arteriyel ve venöz doppler akımı.

Doku kaybı: Minör ve majör doku kaybı olmak üzere 2' ye ayrılır:

- Minör doku kaybı: İyileşmeyen ülser, yaygın ayak iskemisi ile beraber olan fokal gangren.
- Majör doku kaybı: Metatarsal sınırın üstüne kadar çıkan kurtarılamayacak fonksiyonel doku kaybı.

Kritik bacak iskemisi: 2 haftanın üzerinde olan, PAH nedeniyle istirahat esnasında da olan iskemik bacak ağrısı, tek veya her iki bacakta iyileşmeyen ülser/yara veya gangren.

Hastaların tedavi stratejisine ve izlemine karar verebilmek ve AEPAH ciddiyetini tanımlamak için iki adet sınıflama şeması tanımlanmıştır. Birincisi, hastaların fonksiyonel kapasitesini değerlendirebilmek için yapılmış olan Fontaine ve Rutherford sınıflaması (Tablo 1 ve 2), ikincisi ise lezyonların anatomik lokalizasyonlarını belirlemek için hazırlanmış olan TASC (Trans Atlantic Inter Society Consensus) (Tablo 3) sınıflamasıdır.

2,8,14

Tablo 1: Fontain Sınıflaması

Evre	Klinik
1	Aseptomatik
2	Aralıklı Kladikasyo
2a	Ağrısız yürüme mesafesi >200 metre
2b	Ağrısız yürüme mesafesi < 200 metre
3	İstirahat veya gece ağrısı
4	Nekroz, gangren

Tablo 2: Rutherford Sınıflaması

Evre	Kategori	Klinik Tarif
	0	Aseptomatik
1	1 2 3	Hafif kladikasyo Orta derecede kladikasyo Ağır kladikasyo
2	4 5	İskemik istirahat ağrısı Minör doku kaybı
3	6	Majör doku kaybı

Tablo 3: TASC sınıflaması (Aorto-iliyak lezyonlar)

Aorto-İliyak Lezyonlar	
	Tanımlama
Tip A	<ul style="list-style-type: none"> • Tek veya çift taraflı ana iliyak arter (AİA) darlığı • Tek veya çift taraflı dış iliyak arter (DİA) kısa segment (<3 cm) darlığı
Tip B	<ul style="list-style-type: none"> • İnfrarenal aorta kısa segment darlığı • Tek taraflı AİA darlığı • AFA içine uzanmamış, DİA'yı ilgilendiren 3-10 cm uzunluğunda bir veya birden fazla darlık. • İİA veya AFA'yı tutmamış, tek taraflı DİA tıkanıklığı
Tip C	<ul style="list-style-type: none"> • Çift taraflı DİA tıkanıklığı • AFA içine uzanmamış, 3-10 cm uzunluğunda, çift taraflı DİA darlıkları • İİA ve/veya AFA'nın girişlerini tutan tek taraflı DİA darlığı • İİA ve/veya AFA girişlerini tutmuş ve/veya tutmamış aşırı kalsifik tek taraflı DİA tıkanıklığı
Tip D	<ul style="list-style-type: none"> • Renal arter altı aorto-iliyak tıkanıklık • Aort ve her iki iliyak arteri tutan anlamlı darlık • Tek taraflı AİA, DİA ve AFA'yı tutan yaygın, birden fazla darlık • Hem AİA, hem DİA'yı tutan tek taraflı tıkanıklık • Çift taraflı DİA tıkanıklığı • Abdominal aorta anevrizmalı olguda endovasküler girişimden kaçınılması gereken iliyak arter darlığı

AİA: Ana iliyak arter, AFA: Ana femoral arter, DİA: Dış iliyak arter, İİA: İç iliyak arter, TASC: Trans Atlantic Inter Society Consensus

İliyak arter hastalıkları, semptomatik olan AEPAH'lerin yaklaşık 1/3'ünü oluşturmaktadır.^{10,15} Geçmiş yıllarda ciddi iliyak lezyonların cerrahi ile tedavisinin daha iyi sonuçlanımı olduğuna inanılmaktaydı.¹⁴ Bununla beraber, cerrahi revaskülarizasyonda mortalite oranı %3,3 ve morbidite oranı %13,1 iken, perkütan girişimde başarı oranı %90'

lara kadar çıkarken, mortalite oranı %2,7' nin altındadır.¹⁴ İliyak arterlerin perkütan revaskülarizasyonunda son çalışmalarla beraber temel tedavi stratejisi olarak daha az invaziv ve hastanede yatış süresinin kısa olduğu stent implantasyonudur.¹⁶ Keza, son kılavuzlarda da TASC A-C lezyonlara perkütan girişim önerilmektedir. Hatta, operatörün tecrübesi dahilinde TASC D lezyonlara da perkütan girişim yapılabileceği belirtilmiştir.^{6,17}

İliyak lezyonlarda stent olarak balonla genişleyen veya kendiliğinden genişleyen kaplı veya kaplı olmayan stentler kullanılabilir. Kaplı stentler daha çok anevrizmalar, arteriyo venöz fistüller ve iyatrojenik perforasyon durumlarında kullanılır, fakat son çalışmalarda kaplı stentlerin kompleks lezyonlarda kullanılması önerilmektedir.^{18,19} Kaplı stentlerin en büyük dezavantajı geniş kılıf kullanılması ve yan dalların tıkanması riskidir. Kaplı stentlerin iç iliyak arteri (İİA) tıkanması durumunda gluteal kladyasyon ve stentin tıkanması durumunda da kollateral akımın ciddi olarak bozulmasına yol açar.^{18,20}

Balonla veya kendiliğinden genişleyebilen stent seçimi ise genel olarak operatöre bırakılmakla beraber aralarında bazı temel farklılıklar vardır. Balonla genişleyebilen stentler (BGS) daha fazla radyal sertliğe sahip olması ve daha doğru yerleştirilebilmesi sebebiyle, proksimal ana iliyak ve çatallanma bölgelerinde kullanılması önerilir. Kendiliğinden genişleyebilen stentler (KGS) ise düşük radial sertliği ve esnek olması nedeniyle tortüyo damarlarda, distal ana veya dış iliyak damarda kullanılması tercih edilmektedir.²¹

Çalışmamızın amacı, kliniğimizde semptomatik iliyak arter darlığı veya tıkanması olan ve stent implantasyonu ile revaskülarizasyonu sağlanan hastaların stent açıklık oranlarını ve restenoz gelişmiş hastalarda restenoz ile ilişkili faktörleri araştırmaktır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Periferik Arter Hastalığı

PAH, genel olarak alt ve üst ekstremitelere kan akımının azalmasına neden olan ateroskleroza tanımlamak için kullanılır.²² Periferik vasküler hastalık ise daha az özgün bir tanım olmakla beraber; sadece ateroskleroza değil, aynı zamanda vaskülit, vazospazm, venöz yetersizlik, venöz tromboz ve lenfatik hastalıkları da kapsar, fakat bizim yazımızda bu hastalıklardan bahsedilmeyecektir. Tıbbın ilerlemesi ile beraber artan yaşam süresi nedeniyle PAH insidansında yıllar boyunca artış meydana gelmiştir.²³ Koroner ve serebral damarların ateroskleroza ile benzer etiyolojiden ötürü, PAH majör kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylarla yakından ilişkilidir.²⁴ Bu durum, hastalarda ciddi miktarda artmış mortalite ve morbidite oranlarına sebep olmaktadır. PAH' ta tanının konmasından itibaren, 5 yıl içerisinde hastaların yaklaşık %15-20' si, daha çok kardiyovasküler olaylar olmak üzere, hayatını kaybetmektedir.^{7,25} Bu bilgiler ışığında PAH prognozunun mortalite açısından birçok maligniteye benzerlik gösterdiği izlenmektedir. Ayrıca, ülkelere de yüksek oranlarda ekonomik yük getirmektedir. PAH' ın sadece ABD' ye yıllık maliyeti 3 milyar doların üstündedir.¹ Gerek hastaların yaşam kalitesinde azalma, gerekse eşlik eden diğer hastalıklarında etkisiyle artmış mortalite oranları nedeniyle klinisyenler bu yıkıcı hastalığın tanı ve tedavisi üzerine daha çok ilgilenmeye başlamıştır.

2.1.1 Periferik Arter Hastalığı Epidemiyolojisi

PAH epidemiyolojisi; çalışılan popülasyona, semptomların tanıya yöneltici faktör olarak kullanılıp kullanılmadığına ve tanı yöntemlerine göre farklılık göstermektedir. AEPAH, 40 yaş üstündeki Amerikan vatandaşlarının %5,9' unu etkilemekle beraber, yaşam kalitesinde ciddi bozulmalara ve mortalite oranında artışa neden olmaktadır.²⁵ Ayrıca birçok hastaya tanı koyulamamıştır ve hastaların yaklaşık %50' si asemptomatiktir.²⁶ İsveç' te yapılan bir çalışmada PAH prevalansı %18 iken, aralıklı kladikasyonun oranı ise sadece %7' dir.²⁷ Bununla beraber, bu çalışmada %0,7 ile KBİ insidansının daha düşük olduğu izlenmiştir. KBİ' nin yıllık görülme sıklığı diyabetik hastalarda daha fazla olmakla beraber

yılda bir milyon hastada 500-1000 arasında değişmektedir. Amputasyon insidansı ise milyonda 112-250 olarak bulunmuştur.^{14,28}

AEPAH' nin insidansı yaşla beraber artmaktadır. Almanya' da yapılan bir çalışmada 45-49 yaşında AEPAH insidansı %3 iken, 70-75 yaş arasında %18,2' ye yükselmektedir.²⁹ Ayrıca Framingham çalışmasında da 35-45 yaş arası erkeklerde AEPAH görülme sıklığı %0,04, 60 yaş üstü erkeklerde ise %0,6' ya kadar yükseldiği görülmüştür.³⁰

Erkekler ve kadınlar arasındaki AEPAH oranları çalışmalarda tutarlı değildir. Genel olarak erkeklerde, kadınlara göre %27 daha fazla AEPAH saptanmıştır.^{9,28} Ancak ABD' de yapılmış bir çalışmada ise kadınlarda PAH prevalansının erkeklerden daha yüksek olduğu saptanmıştır.³¹ Framingham çalışmasında da genç yaşlarda kadınlarda AEPAH görülme sıklığı, erkeklere oranla %50 daha düşük iken, ileri yaşlarda görülme oranının eşitlendiği görülmüştür.³⁰ Bu duruma sebep olarak AEPAH olan kadınların erkeklere göre daha az semptomatik olması ve hastalığı tanımlamak için kullanılan subjektif yöntemler gösterilmiştir.

2.1.2 Periferik Arter Hastalığı Risk Faktörleri

KAH risk faktörleri, aynı zamanda periferik damarların aterosklerozuna da katkıda bulunur. Değiştirilebilir risk faktörlerinden sigara kullanımı, DM, HT ve HL PAH gelişme riskini artırır. Bazı gözlemsel çalışmalarda (the Edinburgh Artery Study, the Framingham Heart Study ve the Cardiovascular Health Study dahil) sigara içenlerde PAH gelişme riski, hiç sigara içmemiş kişilere göre yaklaşık 4 kat daha fazladır.¹²

PAH olup DM eşlik eden hastalarda genelde ateroskleroz yaygın, ciddi ve yine DM hastalarında ağır kalsifikasyona eğilim vardır.^{32,33} Femoropopliteal bölgenin tutulum oranı, diyabetik ve diyabetik olmayan hastalar arasında benzerlik gösterirken, distal yatak tutulumu diyabetik hastalarda belirgin olarak daha yüksektir. DM olan hastaların PAH gelişme riski, DM olmayan hastalara göre 2-4 kat daha yüksektir.¹²

Lipit metabolizmasındaki anormallikler de PAH riskinde artışa yol açmaktadır. Yüksek düzeyde total kolesterol ve LDL miktarı PAH gelişme ve kladikasyo sıklığında artışa yol açmaktadır.¹²

HT' nin bazı çalışmalarda PAH riskini arttırdığı gösterilmiş olmasına rağmen, kladikasyo ile ilişkisi tam olarak belirlenememiştir. Buna rağmen, yapılan bir çalışmada,

hipertansiyonun AEPAH riskini göreceli olarak 2,4 kat arttırdığı gözlenmiştir.²³ Keza; Rotterdam çalışmasında da, yüksek sistolik ve diyastolik tansiyon düşük ABKİ (Ayak bileği kol indeksi) (<0,9) ile ilişkilendirilmiştir.³⁴

Diğer arteriyel sistemlerde olduğu gibi, PAH gelişiminde de inflamasyonun rol aldığı güçlü bir şekilde düşünülmektedir.³⁵ Bununla beraber, inflamasyonu gösteren periferik kandaki monosit sayısı ve C-reaktif proteinin PAH riskini arttırdığına yönelik yayınlar mevcuttur. Keza, kanda çözünen lökosit adezyon moleküllerinin seviyesinin, PAH gelişimi ve ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{36,37}

Bunların dışında endojen bir antioksidan olan bilirubin, PAH prevalansını azalttığı düşünülmektedir.³⁸

Tablo 4: Risk faktörleri olan kişilerde PAH gelişme riski

Risk faktörü	Tahmini rölatif risk (%95 CI)
Sigara kullanımı	4,46 (2,25-8,84)
DM	2,71 (1,03-7,12)
HT	1,75 (0,97-3,13)
HL	1,68 (1,09-2,57)
Hiperhomosisteinemi	1,92 (0,95-3,88)
Kronik böbrek yetmezliği	2,00 (1,08-3,70)
İnsülin direnci	2,06 (1,10-4,00)
C-reaktif protein	2,20 (1,30-3,60)

(DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi)

2.1.3 Aralıklı Klodikasyonun Fizyopatolojisi

PAH' ta kişiler, egzersizle artış gösteren ve dinlenmekle 5-10 dakika sonra azalan ağrı, rahatsızlık, uyuşma hissi gibi şikayetler tariflerler. Bununla birlikte hastaların yalnızca %10-20' si tipik klodikasyon semptomu olan bacak ağrısından yakınır. Gerisi daha çok, yürümeyi zorlaştıran, dinlenmekle geçen bir rahatsızlık hissi tarifler.^{39,40} Aralıklı klodikasyon olarak adlandırılan bu durum, kas iskelet sistemini besleyen damarların daralması veya tıkanması sonucu, kas iskelet dokusunun egzersizle artış gösteren besin ve oksijen ihtiyacının karşılanamaması ve buna ikincil olarak laktat ve diğer metabolitlerin aşırı miktarda üretiminden kaynaklanmaktadır. Sağlanan kan akımı, kas dokusunun ihtiyaçlarını karşılayamamaya devam ettikçe potasyum, hidrojen, adenosin ve nitrik oksit gibi endojen

metabolitlerin üretimi artacaktır. Bu artışın sonucu olarak arteriyolar yatakta vazodilatasyon olacak ve mevcut darlığında kan akımını engellemesi ile birlikte perfüzyon basıncı iyice düşecektir. Kas dokunun ihtiyacı olan kan akımını artırma görevini kollateral damarlar üstlenecektir. İstirahat halinde kollateral damarlar yeterli olacaktır, fakat egzersiz durumunda kollateraller ihtiyaç olan kan akımını sağlamada yetersiz kalacaklardır.

Aterosklerozun dışında, damar duvarının vazomotor işlevlerindeki anormal davranışlar, kas dokunun ihtiyacı olan kan akımının azalmasına katkıda bulunur. Normal bir damar yapısında; trombosit inhibisyonu, lökosit bağlanması engellenmesi, damar düz kas hücrelerinin üretiminin azaltılması ve yeni damar oluşumunun artırılması gibi çok sayıda görevleri olan nitrik oksit gibi vazodilatör maddeler üretilmektedir.⁴¹ Hastalıklı damarda bozulan nitrik oksit aktivitesi sonucunda, egzersizle artması gereken kan akımı miktarı yetersiz olacaktır.⁴² Vasküler sistemin bozulması ek olarak trombin, endotelin, norepinefrin gibi endojen vazokonstriktör maddelerin salınımında arttırarak, vazodilatasyonu engelleyecektir.⁴³

PAH' ın sebep olduğu tekrarlayan iskemi ataklarının, iskelet kasında ciddi hasarlara yol açtığı gösterilmiştir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılan görüntüleme çalışmalarında PAH olan hastaların baldır bölgesindeki kasların miktarında, sadece fiziksel inaktivite ile açıklanamayacak düzeyde bir azalma gözlenmiştir. Bununla birlikte PAH' ta, iskelet kasının yoğunluğunda azalma olurken, yağ doku miktarında artış gözlenmiştir.⁴⁴ Kas ve yağ doku miktarlarındaki değişimin sonuç olarak kas fonksiyonlarında azalmaya neden olabileceği belirtilmiştir. Yapılan biyopsi çalışmalarında ise tip 1 kas lifleri korunurken, tip 2 kas liflerinde azalma izlenmiştir. Tip 2 kas liflerindeki azalmanın sonucunda, kas kuvveti ve egzersiz kapasitesinde azalma olduğu görülmüştür.^{45,46}

Aralıklı kladikasyo sebeplerinden biri olarak da azalmış anjiyogenez gösterilmiştir. Bir çalışmada PAH olan kişilerden alınan kas örneklerindeki düşük kapiller yoğunluk, azalmış fonksiyonel kapasite ile ilişkilendirilmiştir.⁴⁷ Bu hastalarda şaşırtıcı olarak, anjiyogenezi indükleyen VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) miktarının yüksek olduğu görülmüştür. Fakat, yapılan bir araştırmada aslında, PAH hastalarında VEGF yerine onun izoformu olan VEGF-165b' nin artmış olduğu belirlendi. Bu molekülün ise anjiyogenezi arttırmak yerine azalttığı gösterildi. VEGF-165b molekülünün, inflamasyonu

arttıran bir aracı molekül olan ve obezite ile miktarında artış olduğu bilinen Wnt5a/JNK tarafından düzeyinin artırıldığı gözlenmiştir.⁴⁸ Bu sebeptendir ki, metabolik bozukluklar PAH hastalarında anjiyogenezde azalmaya ve anjiyogenezini arttırmaya yönelik tedavilerde ise başarısızlığa yol açabilmektedir.

2.1.4 PAH Sınıflandırması

PAH sınıflandırması yapılırken hastaların semptomlarının şiddeti ve fizik muayene bulguları ve lezyon özellikleri dikkate alınır. PAH' ın sınıflaması ile, bu alanla ilgilenen hekimlerin tedavi kararı almasında ve hastaların izlemi bakımından kolaylık oluşturmaktadır. Hastaların fonksiyonel sınıflandırılması açısından Fontain (Tablo 1) ve Rutherford (Tablo 2) sınıflama sistemi hekimler tarafından kabul görmüşken, ayrıca fonksiyonel sınıflama dışında lezyon yerini tariflemek için de TASC sınıflaması adı altında anatomik sınıflama sistemi geliştirilmiştir. (Tablo 3)

2.2 PAH Tanı Metodları

PAH ön tanısı olan hastaların, herşeyden önce iyi bir anamnez ve fizik muayene ile genel olarak değerlendirilmesi şarttır.

PAH açısından yüksek risk grubunda olan hastalardan (Tablo 5) öncelikle egzersizle ilişkili semptomlar ve iyileşmeyen yaralar açısından iyi bir şekilde anamnez alınmalı, nabız muayenesi, femoral bölgede üfürüm açısından oskültasyon ve ayaklarla bacakların inspeksiyonu yapılmalıdır. Şayet, fizik muayenede (FM) herhangi bir anormallik varsa, tanısal testlere geçilmelidir ve bu testlerden ilki ABKİ olmalıdır.

Tablo 5: PAH açısından yüksek risk grubu hastalar

1- 65 yaş ve üstü hastalar,
2- 50-64 yaş arası ve ateroskleroz risk faktörlerinin (HL, HT, DM, sigara kullanımı gibi) eşlik ettiği veya PAH aile öyküsü olan hastalar,
3- 50 yaş altı hastalarda DM ve ek olarak bir tane daha eşlik eden ateroskleroz risk faktörü
4- Bilinen aterosklerotik hastalık varlığı (koroner, subklavyan, mezenterik, renal arter darlığı ve abdominal aort anevrizması gibi)

HL: Hiperlipidemi, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, PAH: Periferik arter hastalığı

2.2.1 Ayak Bileği-Kol İndeksi

Bu tanı metodunu basitçe anlatmak gerekirse; ayak bileğinde ölçülen sistolik kan basıncının, kolda ölçülen sistolik kan basıncına oranıdır. Ayak bileği basıncını ölçmek için dorsalis pedis veya tibialis posterior basıncı ölçülür ve yüksek olan değer kullanılır. Kol basıncı için ise her iki brakial arter basıncı ölçülür ve yüksek olan değer kullanılır. ABKİ, görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında %68-84 arasında duyarlılığı ve %84-99 arasında değişen özgünlüğü ile PAH için seçilecek en uygun ilk tanı yöntemidir.⁴⁹ 2016 yılında yayımlanan AHA/ACC AEPAH kılavuzuna göre PAH şüphesi olan hastalara ABKİ ölçümü sınıf 1 endikasyonla önerilmektedir.⁵⁰ Klinisyen, ABKİ sonucuna göre sonraki yaklaşımını belirleyecektir. ABKİ' nin sağlıklı insandaki değeri 1-1,4 arasında izlenmektedir. Eğer hastanın ABKİ değeri 0,9' un altındaysa kişi PAH olarak değerlendirilir. ABKİ değeri 0,90-0,99 arasında ise ara değerdedir ve kişide muhtemelen PAH mevcuttur ve ileri değerlendirme olarak sınıf 1 endikasyonla yürüyüş bandı egzersiz ABKİ testi önerilir. Eğer, yürüyüş bandı egzersiz ABKİ testi yapma imkanı yoksa, benzer sonuçlar veren, pedal plantar fleksiyon ABKİ ölçümü önerilir. ABKİ değeri 1,4 üzerinde ise arterler manşonla sıkıştırılmayacak kadar sertleşmiştir. Bu durum daha çok KBY ve DM hastalarında gözlenmektedir. ABKİ' nin 0,5 altında ölçülmesi ise kritik iskemiye işaret etmektedir. Eğer PAH şüphesi yüksekse sınıf 1 endikasyonla hastaya ayak parmağı kol indeksi (APKİ) ölçülmesi önerilir. APKİ değerinin 0,7' den düşük olması PAH ile ilişkilendirilir.⁵⁰

2.2.2 Segmental Basınç Ölçümü

Alt ekstremitede belirlenen segmentlere (genelde uyluğun üst ve alt kısmı, baldır, ayak bileğinin hemen üst kısmı) manşonlar yerleştirilir ve sırasıyla her segmentte kan basıncı ölçümü yapılır. Basınç gradiyentinin ortaya çıkması için aortada %90' lık bir daralma gerekirken, iliyak ve femoral damarların %70-90 oranları arasında daralması yeterlidir. Ardışık iki manşon arasındaki kan basıncı farkının 20 mmHg' dan yüksek olması ise ölçülen iki segment arasındaki arterde anlamlı bir darlık varlığını işaret eder.

2.2.3 Yürüyüş Bandı Egzersiz Testi

Yürüyüş bandı egzersiz testi, periferik arteriyel darlığın ciddiyetini ve hastanın yürüme mesafesini objektif olarak öğrenmek için kullanılacak invaziv olmayan bir tanı yöntemidir.⁵¹ Başlangıç kladikasyon mesafesi, kladikasyon semptomlarının ilk başladığı nokta iken; mutlak kladikasyon mesafesi ise hastanın yürüyüşe daha fazla devam edemeyeceği noktadır.

Bu test ile hastanın egzersiz ile ilişkili olan semptomlarının, arteriyel sistemdeki herhangi bir darlık veya tıkanmaya bağlı olup olmadığı belirlenebilir. Hastaların teste başlamadan önce istirahatte, testten 1 dakika sonra ve bazal değerlere dönene kadar düzenli olarak ayak bileği ve kol basınçları ölçülür. Normal şartlarda egzersize yanıt olarak kol ve ayak bileği basınçlarının yükselmesinin aynı olması ve ABKİ' nin 1 ve üzerinde olması beklenir. PAH olan bir hastada ise ABKİ düşer, çünkü egzersizle artmış olan basınç yüksekliği, kol basıncına yansırken, PAH dolayısıyla ayak bileğinde ölçülen yükselme sınırlı olacaktır. Yürüme mesafesi kısıtlı olan bir hastada, egzersiz sonrası ABKİ' nin %25 veya daha fazla düşmesi PAH açısından tanı koydurucudur.

2.2.4 Nabız Hacmi Kaydı

Bu test vasıtasıyla her nabız dalgası ile meydana gelen hacimsel değişiklikler bir grafik üstünde gösterilerek klinisyene var olan bir arteryel darlığın yerleşimi hakkında bilgi verir. Hacimsel değişiklikleri algılamak için havalı manşonlar ve pletismografik cihazlar kullanılabilir. Normal bir basınç dalgası; hızlı bir şekilde tepe noktasına ulaşan sistolik vuru, dikrotik çentik ve bazal seviyeye tedricen inen bir aşağı eğimden oluşur. Arteryel darlık varlığında dikrotik çentik kaybolur, tepe noktaya ulaşım hızı daha yavaştır, tepe noktası daha yuvarlaktır ve aşağı iniş hızı yavaşlamıştır.

2.2.5 Transkutanöz Oksimetri

Transkutanöz oksimetri yöntemi ile non invaziv olarak yerleştirilmiş ısıtılmış elektrotlar vasıtasıyla, transkutanöz oksijen basıncı (TkOB) ölçümü yapılır.⁵² Bu yöntemle dokunun perfüzyonu ve metabolik durumu hakkında bilgi sahibi olunur. Bununla birlikte, elektrotlar yara kenarlarına yerleştirildiği için, bu yöntemin yaranın esas oksijen basıncını vermediğini bilmek gerekir.⁵³ Normal bir kişide TkOB değeri 50 mmHg' nin üzerindedir.⁵⁴ KBİ olan hastaların neredeyse hepsinde TkOB değeri 30 mmHg' nin altında bulunmuştur ve bu hastaların çoğunda da TkOB' nin 20 mmHg' nin altında olduğu gözlenmiştir. TkOB' nin 30 mmHg üzerinde olması, mevcut ülserin iyileşeceği hakkında öngördürücü bilgi verir.⁵⁵

2.2.6 Cilt Perfüzyon Basıncı

Cilt perfüzyon basıncı (CPB), TkOB gibi dokunun metabolik durumunu gösteren bir tanı yöntemidir. Bu yöntemle iskeminin ciddiyeti, amputasyonun hangi seviyeden yapılabileceği ve revaskülarizasyonla yaranın iyileşip iyileşmeyeceği hakkında bilgiler edinilir. Eksternal kompresyonla CPB ölçümü 1967 yılına kadar dayanır.⁵⁶ CPB, 3 farklı yöntemle ölçülebilir: Radyoizotop, pletismografi ve doppler yöntemi. Hepsindeki ölçüm stratejisi benzerdir. Manşon indirilirken radyoizotop silinmesi, doppler pulsatil akımının yeniden ortaya çıkması veya eritrositlerin hareketinin ilk gözükteği basınç değeri CPB' yi verir. CPB' nin 30-50 mmHg arasında olması yaranın iyileşeceği hakkında güçlü bir

öngördürücüdür.⁵⁷ Eğer hastada iyileşmeyen yara varsa ve TkOB ile CPB değerleri de normal ise bu yaranın ateroskleroza bağlı olmadığı düşünülür ve farklı tanılara yönelmek gerekir.

2.2.7 Doppler Ultrasonografi

Doppler ultrasonografi (DUS) ile periferik arterlerin anatomik özellikleri, kollateral varlığı, darlık varsa tanısı ve hemodinamik olarak anlamı invaziv olmayan bir şekilde değerlendirilebilir. Damar dokusunun yapısı diğer dokulardan farklı olduğu için, damarlar gri skalada rahat bir şekilde değerlendirilebilir ve bu sayede mevcut bir aterosklerotik plak kolaylıkla görülebilir. Damar açıklığını, gri skala olmadan da doppler vasıtası ile değerlendirmek mümkündür. Normal bir damarın doppler ile değerlendirilmesinde kan akımı trifazik akım olarak adlandırılır ve komponentleri şöyledir: Sistol sırasında hızlı bir şekilde yukarı doğru akım, erken diyastolde akımın tersine dönmesi ve geç diyastolde yavaş bir antegrad akım komponenti. Değerlendirilen damarda darlık varsa ve doppler akımı darlığın distaline yerleştirilirse, akımın yapısı değişecektir. Sistolik akım yavaşlar, erken diyastoldeki akım tersleşmesi kaybolur ve tepe frekansları azalır. Bu duruma bifazik akım denir. Kritik iskemisi olan bir hastada ise doppler akım frekans değişiklikleri hiç görülmeyebilir. Hiç akım değişikliği olmaması monofazik akım olarak adlandırılır. Bu sayede doppler sinyalindeki değişiklikler vasıtasıyla darlığın ciddiyeti ve yeri belirlenebilir.

PAH yerleşimi ve değerlendirilmesi için nabızlı doppler hız ölçümleri de kullanılır. Hastalıklı bir damarda, kan akımının hızı daralan lümen seviyesinde artış gösterir. Lezyon seviyesinde akım hızının 2 kat veya daha fazla artış göstermesi damar çapının %50 veya daha fazla, 3 kat artması ise çapın %75 veya daha fazla daralmış olduğunu gösterir. Tıkalı bir damarda ise akım sinyali alınamaz. Gerek invaziv olmayan bir yöntem olması gerek kolay ulaşılabilir bir yöntem olan DUS, %95 özgünlüğü ve %80-90 arasındaki duyarlılık oranlarıyla klinisyenlere PAH açısından değerli bilgiler vermektedir.

2.2.8 Manyetik Rezonans Anjiyografi

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA), aortu ve periferik arterleri yüksek bir duyarlılık ve özgünlük ile değerlendirebilen invaziv olmayan bir tanı yöntemidir. MRA, darlığın yerini belirlemede, lezyonun yapısını, invaziv girişime uygun olup olmadığını ve invaziv işlem planlanıyorsa arteryel giriş yerini belirlemede yardımcı olabilir. İyonize radyasyon kullanılmaması ve DUS gibi uygulayıcı bağımlı olmaması MRA'nın önemli avantajlarından. Oysa ki, uzun süren çekim süresi ve hasta hareketi gibi görüntü kalitesini olumsuz etkileyen etmenler, pil veya protez varlığı gibi ek faktörler MRA kullanımını kısıtlayabilir. Bununla birlikte ileri derecede böbrek yetersizliği olan hastalarda, kullanılan gadolonyum nedeniyle artmış nefrojenik sistemik skleroz riskinden ötürü MRA kullanılması önerilmemektedir.⁵⁸ Buna rağmen, tanıda %93-100 duyarlılık ve %96-100 özgünlük gibi yüksek oranlarının olması ile diğer metodların kullanımı kısıtlandığında, MRA, PAH tanısında en faydalı yöntemdir.⁵⁹

2.2.9 Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi

Bilgisayarlı tomografik anjiyografide (BTA), damarların görüntülenmesinde iyotlu kontrast madde ve iyonize radyasyon kullanılır. Kullanılan kontrast maddenin nefrotoksikite ve düşük olasılıkla da olsa alerjik reaksiyon geliştirme riski ve iyonize radyasyon kullanılmasında ötürü BTA'nın PAH tanısında ön planda tercih edilen yöntemlerden biri değildir. Buna rağmen, DUS'un operatör bağımlı olması, aşırı kalsifik damarlarda ve obez hastalarda değerlendirmenin optimal olmaması ve MRA'nın pahalı bir yöntem ve her yerde bulunmaması ve kullanım kısıtlılıklarından ötürü PAH tanısı açısından BTA ile değerlendirme yapılabilir.⁶⁰ Konvansiyonel anjiyografi ile karşılaştırıldığında, BTA'nın %50 ve üstü darlıkların ve tıkanıklıkların saptanmasındaki duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %95 (%92-%97) ve %96 (%93-%97) dir.⁶¹ Yüksek duyarlılık ve özgüllüğüne rağmen kullanılan radyokontrast madde ve iyonize radyasyonun getirdiği riskler dolayısı ile bu tetkikin PAH taraması için kullanımı önerilmemektedir.

2.2.10 Kontrastlı Anjiyografi

İyonize radyasyon ve kontrast ajanın kullanıldığı diğer bir yöntem olan kontrastlı anjiyografi (KAG), invaziv olmayan tanı yöntemlerinin de ortaya çıkışı ile birlikte sadece tanı amaçlı kullanımı iyice azalmıştır. Kemik ve yumuşak doku görüntülerinin çıkartılıp, rezolüsyonun artırıldığı ve değerlendirmenin daha optimal bir şekilde yapıldığı dijital substraksiyonlu anjiyografi (DSA) tanı ve tedavi amacıyla bir çok merkezde kullanılmaktadır.

Kritik iskeminin mevcudiyetinde tanı ve tedavinin zaman kaybetmeden yapılması gereklidir. Bu yüzden KBİ durumunda ve revaskülarizasyon stratejisi düşünülüyorsa ACC/AHA kılavuzuna göre diğer görüntüleme yöntemleri ile zaman kaybedilmeksizin sınıf 1 endikasyonla KAG yapılması önerilmektedir.⁵⁰ Hastada medikal tedaviye rağmen hayat standartlarını düşüren kladikasyo varlığında ve revaskülarizasyon stratejisi düşünülüyorsa hastaya 2a endikasyonla KAG yapılması önerilir.⁵⁰ Bununla birlikte, hiçbir semptomu olmayan hastalara kesinlikle KAG önerilmemektedir.^{50,62}

2.3 PAH Tedavi Metodları

PAH ile beraber, miyokart enfarktüsü (ME), serebrovasküler olay, kardiyovasküler ölüm ve KBİ gibi mortalite ve morbiditeyi arttıran hastalıkların oranında artış olmasından ötürü hastaların tanımlanması ve tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır. Eşlik eden hastalıkların ve PAH semptomlarının kötüleşmesini engellemek için medikal tedavi ve yaşam şekli değişiklikleri ile risk faktörlerinin azaltılması önemli bir yer tutmaktadır. Kladikasyo semptomları için egzersiz rehabilitasyon tedavisi (ERT) ve medikal tedavi ile yüz güldürücü sonuçlar alınabilirken, KBİ varlığında ise ekstremitenin canlılığını koruyabilmek için endovasküler veya cerrahi girişimlerin yapılması gerekmektedir.⁵⁰

2.3.1 Risk Faktörlerinin Azaltılması ve Medikal Tedavi

PAH ve aktif sigara içicisi olan kişilerin sigarayı bırakması (elektronik sigara da dahil olmak üzere) AHA/ACC AEPAH kılavuzuna göre sınıf 1 endikasyonla önerilmektedir. Sigarayı bırakma konusunda başarısız olan hastalara, medikal tedavi (bupropiyon, vareniklin ve nikotin replasman tedavisi gibi) ve sigara bırakma polikliniklerine gidip

profesyonel yardım alması sınıf 1 endikasyonla önerilir. Hastalara, sigara içmeseler bile pasif sigara içiciliğinden uzak durmaları gerektiği önerilmektedir.⁵⁰

DM, PAH ve kardiyak hastalıkların gelişiminde en önemli etkenlerden birisi olmakla beraber tedavisi ile ilgili de birçok çalışma yapılmıştır. Özellikle DM ve PAH' ı olanların diyet programına alınması ve obezitenin önlenmesi büyük önem taşır. Bununla birlikte hastaların şeker düzeyinin hangi sınırlarda tutulması gerektiğine dair de farklı düşünceler mevcuttur. Örneğin; agresif DM tedavisinin retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler hastalıklarda düzelme sağlarken; aynı etki, özellikle PAH' ı olan kişilerde, ateroskleroz açısından gösterilememiştir.⁶³ Yapılmış 5 tane prospektif çalışmanın meta analizinde, yoğun şeker kontrol tedavisinin ölümcül olmayan ME oranında %17, koroner kalp hastalığı olaylarında ise %15 kadar bir azalma sağlarken, inme ve tüm nedenli mortalite oranlarında istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma izlenmemiştir.⁶⁴ Bunların dışında Strong Heart çalışmasında HbA1c değeri 6,5' in altındaki DM ve PAH' ı olanların, HbA1c değeri 6,5' ten büyük PAH' ı olanlara göre daha az olasılıkla majör amputasyona gittiği gösterilmiş.⁶⁵ Şuanki kılavuzlarda PAH' ı ve DM' si olan hastaların tedavisinde hedef HbA1c değeri değişkenlik göstermekle beraber, 6,5' ten veya 7' den düşük olması önerilmektedir.^{17,28}

HT tedavisinin; inme, KAH ve kardiyovasküler ölüm riskini düşürdüğü bilinen bir gerçektir. PAH' ı olanlarda tansiyonu düşürmenin ekstremitelerde zaten bozulmuş olan perfüzyonu iyice kötüleştireceğine inanılmaktaydı. Buna rağmen; birçok çalışmada anti hipertansif tedavinin, beta bloker ajanlar da dahil, ne klidikasyo semptomlarını arttırdığı ne de hastaların fonksiyonel durumlarında kötüleşmeye yol açtığı gösterilmemiştir.^{66,67} Özellikle beta bloker ilaçların, KAH gibi başka kullanım sebepleride varsa, hastalara verilmesinden kaçınılmamalıdır. PAH tedavisinde herhangi bir anti hipertansif ajanın diğerinden üstün olduğu gösterilmemiştir.⁵⁰

Statin tedavisinin PAH' lılarda, hem kardiyak hem de periferik istenmeyen olayları azalttığı gösterilmiştir.⁶⁸ Ayrıca başka bir çalışmada da verilen 40 mg. Simvastatin tedavisinin plaseboya göre kardiyovasküler olayları %22 oranında azalttığı gösterilmiş.⁶⁹ Statin tedavisinin kardiyovasküler olayları azaltmasının dışında bazı çalışmalarda da hastaların yürüme mesafesindeki artışta etkili olduğu bulunmuştur. Örneğin TREADMILL (Treatment of Peripheral Atherosclerotic Disease with Moderate or Intensive Lipid Lowering) çalışmasında ağrısız yürüme mesafesinde plasebo ile %38 artış olurken, 80 mg atorvastatin ile %60 artış olduğu gösterilmiş.⁷⁰ Sonuç olarak PAH olan kişilerde hedef LDL

düzeıı <100 mg/dl olacak şekilde sınıf 1 endikasyonla statin tedavisi verilmesi önerilmektedir.⁵⁰

Ateroskleroıu olan hastalarda antiagregan tedavinin, kardiyovasküler olayları azalttığına dair birçok kanıt mevcuttur. Ateroskleroıu olan daha önce ME, inme, geçici serebrovasküler inme ve PAH gibi hikayesi olan yaklaşık 135.000 hastanın değerlendirildiğı meta-analizde antiagregan tedavinin kardiyovasküler olayları %22 oranında azalttığı gösterilmiştir.⁷¹ CAPRIE (clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events) çalışmasında klopidogrelin asetil salisilik aside (ASA) göre ME, inme veya kardiyovasküler ölüm riskinde %8,7 rölafif risk azalması sağladığı saptanmıştır. Ayrıca, PAH alt grubunda klopidogrel tedavisi ASA tedavisine göre kardiyovasküler olay riskini %23,8 düşürmüştür.⁷² Bu bilgiler ışığında; semptomatik periferik arter hastalarında, kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltmak için antiagregan tedavinin, ASA (75-325 mg) veya klopidogrel (75 mg) ile düzenlenmesi sınıf 1 endikasyonla önerilmektedir. Oral antikoagülan olan varfarin ise, yüksek kanama riski ve etkinliğı antiagregan tedaviden daha üstün olmadığı için önerilmemektedir.

Bir proteaz aktive-reseptör 1 antagonisti olan vorapaksarın randomize kontrollü çalışmalarda standart tedaviye eklendiğı zaman iskemik vasıftaki kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmiştir.^{73,74} Kardiyovasküler olaylarda azalma olmasına rağmen anlamlı derecede orta ve ciddi derecede kanama riskini arttırdığı için kullanımı sınıf 2B endikasyonla önerilmektedir.

Fosfodiesteraz 3 inhibitörü olan silostazolün kladiasyonu olan hastalarda kullanıldığı zaman mutlak kladiasyon mesafesinin arttığı ve semptomlarda iyileşme olduğu gösterilmiştir. Kladiasyonu olan hastalara silostazol tedavisi sınıf 1 endikasyonla önerilmektedir. Silostazolün kalp yetersizliğı hastalarında kullanımı kontrendikedir.⁵⁰

Pentoksifilin, şelasyon tedavisi, B vitamini kompleksleri vasıtası ile homosistein düzeyinin düşürülmesinin PAH' ta herhangi bir faydasının olmadığı gösterilmiştir.⁵⁰

2.3.2 Egzersiz Rehabilitasyon Tedavisi

PAH' ta gözlemci eşliğinde yapılan ERT' nin kladiasyon semptomlarının iyileştirdiğı, mutlak kladiasyon mesafesini arttırdığı gösterilmiştir. Gözlemci eşliğinde yapılan ERT ile maksimum yürüyüş mesafesinin %50-%200 arasında artış gösterdiği bildirilmiştir.⁷⁵ Egzersizler en az 12 hafta boyunca, haftada 3 gün ve her program 30-45

dakika süresince yapılmaktadır.⁷⁶ Rehabilitasyon programlarında egzersiz olarak daha çok yürüyüş tercih edilmektedir. Gözlemci eşliğinde olmayan ERT yapılmakla beraber, gözlemci eşliğinde yapılana göre yürüyüş mesafesindeki artışın daha az olduğu (yaklaşık 150 metre) belirlenmiştir.⁷⁷ CLEVER (Claudication: Exercise versus Endoluminal Revascularization) çalışmasında aorto-iliyak bölgeyi tutan hastalarda ERT ve endovasküler tedavinin her ikisinin de medikal tedaviden üstün olduğu gösterilmiş.⁷⁸ Fakhry ve ark.⁷⁹ yaptığı bir çalışmada; stabil kladikasyonu olan, aortoiliyak ve femoropopliteal lezyonları olan hastalarda endovasküler tedavi ve ERT karşılaştırılmış. 7 yıl süren takibin ardından her iki tedavi arasında yürüme mesafesi ve semptomlar açısından bariz bir fark bulunamamış. Bu bilgiler ışığında, kladikasyonu olan hastalarda direk endovasküler girişim veya cerrahi prosedür yerine öncesinde ERT yapılması AHA/ACC kılavuzu tarafından sınıf 1 endikasyonla önerilmektedir.

Egzersiz çalışmasının kladikasyon semptomlarını iyileştirme mekanizması olarak kollateral damarların oluşması, endotel aracılı vazodilatasyon ve kas metabolizmasındaki değişiklikler öne sürülmüştür.⁸⁰ Buna rağmen, hiçbir görüntüleme çalışmasında ERT sonrası kollateral damarlarda artış izlenmemiştir. Egzersizle birlikte biyomekanik performanstaki iyileşmede artış görüleceği için daha az enerji ile daha fazla yürüyüş mesafesine ulaşılabilecektir. Ayrıca egzersizle beraber kas miktarında ve yoğunluğunda artış meydana gelecektir ve bu artışla beraber hastaların yürüyüş mesafesinde de düzelmeye izlenecektir.⁸¹

2.3.3 Endovasküler Girişimler

PAH' ta endovasküler girişimler, egzersiz rehabilitasyon tedavisi de dahil olmak üzere yapılan medikal tedavilere rağmen, yaşam kalitesini kısıtlayan kladikasyonun devam etmesi veya KBİ halinde yapılması planlanır.⁸² Kladikasyon tarifleyen hastaların yaklaşık %10-15'inde 5 yıl veya daha uzun bir sürede KBİ gelişeceği tahmin edilmektedir.⁸³ Dolayısı ile kladikasyon nedeniyle yapılan bu girişimler, ekstremitenin kurtarılmasından çok, semptomların düzeltilmesi amacıyla yapılır. Aorto-iliyak lezyonlarda, medikal tedavi ve egzersiz tedavisine rağmen kladikasyon semptomları devam ediyorsa, KBİ mevcutsa hastalara revaskülarizasyon metodu olarak birinci sırada endovasküler girişimler önerilmektedir.⁵⁰ Girişim metodu olarak ise daha çok stent implantasyonu ön plana çıkmaktadır. Mevcut kılavuzlar TASC-D lezyonlara daha çok cerrahi tedavi önerse de, bu

konudaki tecrübesi yüksek olan birçok operatör endovasküler girişim uygulamaktadır. Eğer, başarısız olunursa o zaman cerrahi tedavi düşünülmektedir.¹⁷

Femoropopliteal lezyonlarda da endovasküler ve cerrahi girişim arasında sürekli bir rekabet vardır. TASC A-C lezyonlara endovasküler girişim önerilmekte iken, TASC D lezyonlarda operatörün tecrübesi, hastanın genel durumu ve komorbiditeleri göz önüne alınarak endovasküler girişim planlanabilmektedir.^{6,17} Femoro-popliteal bölgenin ortalama damar çapı 5-6 mm olmasına rağmen, restenoz oranı koroner girişimlere göre 2 kat daha yüksektir. Buna rağmen, derin femoral arterden gelen kollateraller vasıtası ile yüzeysel femoral arter (YFA) tıkanana kadar hasta semptom tariflemeyecektir. Maalesef bir kere damar tıkandığı zaman lezyon genellikle uzun olur ve 20 cm üstü lezyonlara endovasküler girişimin uygulanması zorlaşır.⁸⁴ Ayrıca, YFA ciddi bir mekanik stres altında olduğu için stentte kırılma ve restenoz oranı da yüksektir.⁸⁵ Restenoz oranlarını düşürmek için ilaç salımlı stentler üretilmiştir fakat çıplak nitinol stentlere karşı herhangi bir üstünlükleri gösterilmemiştir.⁸⁶ Yüksek restenoz oranlarından ötürü femoro-popliteal düzeyde endovasküler girişim, sadece silostazolde dahil olmak üzere medikal tedavi ve egzersiz rehabilitasyon tedavisine rağmen kladikasyo semptomları devam eden veya KBİ olan hastalara yapılması planlanmalıdır.

İzole popliteal altı lezyonlar genellikle kladikasyo semptomlarından sorumlu değildir, KBİ olan hastaların birçoğunda (yaklaşık %70' inde) popliteal altı damarlarda kritik lezyon vardır.⁸⁷ Bunların sadece %30-40' ında izole popliteal altı arter darlığı vardır.⁸⁸ KBİ olan hastaların birçoğunda (yaklaşık %95) popliteal altı revaskülarizasyondan sonra anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Revaskülarizasyon stratejisi olarak balon anjiyoplasti yöntemi ilk seçenek olarak önerilmektedir.¹⁷ Maalesef, bu konudaki gelişmelere rağmen, popliteal altı damarların endovasküler girişimi sonrası takiplerinde, damar açıklık oranlarında istenilen sonuçlar alınamamaktadır. Fakat, ayağı besleyen 3 damardan sadece 1' inin bile restorasyonu iskemik lezyonun iyileşmesini sağlayabilir.⁸⁹ Yara iyileşse bile, açılan damarlar çok yüksek olasılıkla yeniden tıkanacaktır. Kladikasyo şikayeti olan hastaların birçoğunda, proksimal yataktaki damarların da daralması eşlik eder. Bu durumda sadece proksimal yataktaki damarın açılması semptomların iyileşmesi için yeterli olabilecektir. Fakat, 3 damarın hepsi tıkalıysa en azından bir tanesinin açılması mantıklı bir seçenek olacaktır.

2.3.4 Cerrahi Girişim

Cerrahi revaskülarizasyon; medikal tedavi ve ERT' ye rağmen yaşam kalitesini bozan kladikasyo veya KBİ varlığında, lezyon anatomisi endovasküler girişime uygun olmadığı zaman cerrahi riskler kabul edilebilir düzeydeyse yapılır.^{90,91} Aorto bifemoral bypass, aorto-iliyak hastalık varlığında en sık kullanılan cerrahi yöntemdir. Cerrahi yöntem, dacron veya polytetrafluoroethylenden (PTFE) yapılan prostetik materyallerin proksimali aortaya, distali ise ana femoral artere (AFA) bağlanması suretiyle yapılır.^{92,93} Cerrahi prosedürün mortalitesi %4 olarak bulunmuştur.⁹⁴ Yapılan çalışmada ise cerrahi revaskülarizasyon ile 5 yıllık açıklık oranlarının %80'in üzerinde olduğu tespit edilmiştir.

93

İnfrainguinal arter hastalıklarında yapılan cerrahide, femoro popliteal, femoro tibial ve femoro peroneal bypasslar kullanılır. Cerrahi prosedürde otolog ven greftleri veya PTFE' den yapılan prostetik materyaller kullanılabilir. Otolog ven greftleri ile hasta takiplerinde daha iyi açıklık oranları olduğu saptanmıştır.^{17,93} Kladikasyo şikayeti olan ve femoro popliteal bypass yapılan hastalarda greftin 5 yıllık açık kalma oranı otolog venler için %80, PTFE kullanılan hastalarda %75 civarında olmakla beraber, KBİ olan hastalarda ise açıklık oranı sırası ile %65 ve %45' tir. Diz altı arterlere yapılan cerrahi revaskülarizasyonda açıklık oranları diz üstü yapılanlara göre daha düşüktür.¹⁴ Ayrıca, kladikasyo nedeniyle diz altı cerrahi işlem planlanan hastalarda yüksek miktarda greft tıkanması ve amputasyon oranlarından ötürü PTFE kullanılmamalıdır.^{95,96} Kladikasyosu olan periferik arter hastalarında KBİ gidişatını engellemek için cerrahi prosedürler uygulanmamalıdır.

3 HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 10.05.2017 tarihinde onay alınmış olup, proje numarası 2017/138'dir.

3.1 Hastalar

Çalışmaya Ocak 2013 ve Ocak 2016 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümü'nde kritik bacak iskemisi veya tıbbi tedaviye rağmen yaşam kalitesini azaltan kladikasyo şikayeti nedeniyle iliyak artere stent implantasyonu yapılmış olan hastalar alınmıştır.

Hedef damarda geçirilmiş endovasküler girişim, cerrahi revaskülarizasyon öyküsü, akut trombüs ve hedef damarda anevrizma gösterilen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2 Yöntem

Ocak 2013 ve Ocak 2016 yılları arasında, hastanemizde iliyak arterine stent takılan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Dışlanma kriterlerine sahip olan hastalar çalışma dışı bırakıldıktan sonra geriye kalan 58 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, lezyon yapısı, işlem özellikleri ve takip sonuçları hastane kayıt sisteminden elde edildi. Lezyonların anatomik ciddiyeti, TASC sınıflamasına göre değerlendirildi. Sınıflama, hastaların işlem öncesi alt ekstremitte arteriyel KAG'leri izlenerek yapıldı. Hastaların KAG görüntülerine göre lezyonların uzunlukları, darlık oranları, damar kalsifikasyon derecesi değerlendirildi ve kayıt altına alındı. Hastaların klinik olarak sınıflaması ve ciddiyeti yatışı esnasında belirlenmiş ve kayıt altına alınmış olan Rutherford sınıflamasına göre yapıldı.

3.2.1 İşlem özellikleri

Hastalara işlemden 1 gün önce 300 mg klopidogrel ve 300 mg ASA tedavisi verildi. Daha sonraki günlerde klopidogrel 75 mg ve ASA 100 mg tablet tedavisi ile idame

tedaviye devam edildi. Hiçbir hastaya bu tedaviye ek olarak antikoagülan tedavi verilmedi. Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalara işlemden 24 saat önce 1 cc/kg dozunda iv izotonik sıvı tedavisi başlandı ve işlemden sonra en az 24 saat daha tedaviye devam edildi.

Tüm hastalarda revaskülarizasyon stratejisi olarak stent implantasyonu tercih edildi. Hastalarda balonla genişleyen stent (BGS) (Omnalink Elite, Abbott) ya da kendiliğinden genişleyen stent (KGS) (Protege GPS, EV3) kullanıldı. İşlemlerde kaplı stentler kullanılmadı. Yeterli açıklık sağlanamayan her hastaya post-dilatasyon uygulandı. Kontrol görüntülemelerde %30'un altındaki darlıklar normal kabul edildi.

3.2.2 İşlem sonrası takip

Hastalara işlem sonrası birinci, üçüncü, altıncı ve onikinci aylarda poliklinik kontrolü yapıldı. Hastalara detaylı şikayet sorgulamasında bulunuldu, sistemik fizik muayene ve ABKİ, DUS uygulandı. Tetkiklerde restenoz düşünülen hastalara konvansiyonel anjiyografi yapıldı.

3.2.3 Stent restenozu

Teknik başarı, stent implantasyonu sonrası antegrad akımın olması ve rezidü darlığın %30'un altında olması olarak kabul edildi. Takiplerinde stent açıklığının kaybı ise, DUS'ta stent takılan segmentte akım hızının proksimal segmente göre >2,4 kat artması, KAG'de oklüzyonun gösterilmesi veya lümen içinde %50'den fazla daralma olarak tanımlandı.

3.3 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25. - 75. persantil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzdeler) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann Whitney U Testi ile belirlendi. Tekrarlayan ölçümler arasındaki farklılıklar normal dağılım varsayımı sağlanmadığından

Wilcoxon t testi ile incelendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Fisher Exact Ki-kar, Yates Kikare ve Monte Carlo analizi ile değerlendirildi. Receiver operating curve (ROC) analizi restenoz gruplarında stent uzunluğu değerlerinin duyarlılık, özgülük ve farklı kestirim noktalarını belirlemek için kullanıldı. En uygun kestirim değeri ROC ve area under curve (AUC) değerleri kullanılarak belirlendi. Birincil açıklık oranlarını belirlemek için Kaplan-Meier eğri analizi ve log rank testi kullanıldı. İki yönlü hipotez testlerinde $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.



4 BULGULAR

4.1 Hasta grubunun özellikleri

İliyak arterinde semptomatik kritik darlığı olan ve iliyak arterine stent takılan 58 hasta (19 erkek, ortalama yaş $60,31 \pm 8,74$) çalışmaya dahil edilerek analiz yapıldı.

Hastaların 45'i (%77,6) sigara kullanıcısıydı; 41 hastada (%70,7) HT, 20 hastada (%34,5) DM, 37 hastada (%63,8) HL, 33 hastada (%56,9) KAH ve 12 hastada (%20,7) KBH mevcuttu. Hastaların muayenesinde ortalama ABKİ değeri 0,58 (0,52-0,64) olarak ölçüldü. Hastaların fonksiyonel sınıflamasında Rutherford sınıflaması dikkate alındı. Buna göre 8 hastanın (%13,8) Rutherford 2, 38 hastanın (%65,5) Rutherford 3, 6 hastanın (%10,3) Rutherford 4, 5 hastanın (%8,6) Rutherford 5, 1 hastanın (%1,7) Rutherford 6 olduğu saptandı (Tablo 6).

Tablo 6: Hastaların bazal özellikleri

Yaş (ortalama±standart sapma)	60,31±8,74
Erkek cinsiyet, n (%)	49 (%84,5)
Sigara kullanımı, n (%)	45 (%77,6)
Koroner arter hastalığı, n (%)	33 (%56,9)
Diyabetes mellitus, n (%)	20 (%34,5)
Hipertansiyon, n (%)	41 (%70,7)
Ayak bileği-kol indeksi, ortanca (min-maks)	0,58 (0,52-0,64)
Hiperlipidemi, n (%)	37 (%63,8)
Rutherford Sınıflaması	
Sınıf 2	8 (%13,8)
Sınıf 3	38 (%65,5)
Sınıf 4	6 (%10,3)
Sınıf 5	5 (%8,6)
Sınıf 6	1 (%1,7)

Hastaların 30'unda (%51,7) AİA, 12'sinde (%20,7) AİA ve DİA tutulumu, 16'sında (%27,6) DİA tutulumu mevcuttu. Lezyon uzunluğu ortalama 45,0 (30,0-80,0) mm;

referans damar çapı ortalama 7,0 (7,0-8,0) mm ve darlık ortalaması %90,0 (80,0-100,0) olarak ölçüldü. Hastaların 24'ünde (%41,4) total oklüzyon mevcuttu. Anatomik sınıflandırma TASC II' ye göre yapılmış olup, 18 hasta (%31) TASC-A, 7 hasta (%12,1) TASC-B, 13 hasta (%22,4) TASC-C, 20 hasta (%34,5) TASC-D olarak belirlendi (Tablo 7).

Tablo 7: Hedef lezyon özellikleri

Lezyon yeri	
AİA, n (%)	30 (%51,7)
AİA ve DİA, n (%)	12 (%20,7)
DİA, n (%)	16 (%27,6)
Total Oklüzyon	24 (%41,4)
Lezyon uzunluğu, mm.	45,0 (30,0-80,0)
Referans Damar Çapı, mm.	7,0 (7,0-8,0)
Darlık Oranı, %	90,0 (80,0-100,0)
Kalsifikasyon	
Yok, n (%)	37 (%63,8)
Hafif, n (%)	13 (%22,4)
Orta, n (%)	3 (%5,2)
Şiddetli, n (%)	5 (%8,6)
TASC Sınıflaması	
A, n (%)	18 (%31,0)
B, n (%)	7 (%12,1)
C, n (%)	13 (%22,4)
D, n (%)	20 (%34,5)

AİA: Ana iliak arter, AD: Anlamli değil, DİA: Dış iliak arter, TASC: Trans Atlantic Inter Society Consensus.

4.2 İşlem ve işlem sonrası izlem

Hastaların 47'sine (%81) kendiliğinden genişleyen stent (KGS) ve 11'ine (%90,9) balonla genişleyen stent implante edilmiştir.

KGS takılan hastalarda (39 erkek, %83) yaş ortalaması $60,44 \pm 8,82$ iken BGS takılan hastaların (10 erkek, %90,9) yaş ortalaması $59,72 \pm 8,77$ idi. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı. KGS takılan hastaların 36'sında (%76,6) sigara öyküsü mevcutken, BGS takılan hastaların 9'unda (%81,8) sigara kullanımı olduğu görüldü. İstatistiksel değerlendirmede anlamlı fark saptanmadı.

KGS takılan hastaların 25'inde (%53,2) KAH, 16' sında (%34) DM, 31'inde (%66) HT 11'inde (%23,4) KBH varken, BGS takılan hastaların 8'inde (%72,7) KAH, 4'ünde (%36,4) DM, 10'unda (%90,9) HT, 1'inde (%9,1) KBH mevcuttu. KGS takılan hastaların 27' sinde (%57,4) ve BGS takılan hastaların 10' unda (%90,9) HL mevcuttu ($p=0,044$). Hiperlipidemi dışında kardiyovasküler risk faktörleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

KGS takılan hastaların ortalama ABKİ' si $0,58$ ($0,52-0,64$) iken, BGS takılan hastaların ABKİ' si $0,62$ ($0,52-0,66$) olarak hesaplandı, istatistiksel açıdan fark izlenmedi.

Fonksiyonel kapasiteye göre sınıflandırıldığında KGS takılan grupta 7 (%14,9) hasta Rutherford 2, 29 hasta (%61,7) Rutherford 3, 5 hasta (%10,6) Rutherford 4, 5 hasta (%10,6) Rutherford 5 ve 1 hasta (%2,1) Rutherford 6; BGS takılan grupta 1 hasta (%9,1) Rutherford 2, 9 hasta (%81,8) Rutherford 3 ve 1 hasta (%9,1) Rutherford 4 olarak değerlendirilmiş olup yapılan istatistiksel değerlendirmede herhangi bir fark saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8 : KGS takılan ve BGS takılan hastaların demografik özellikleri

Değişkenler	KGS (n:47, %81)	BGS (n:11, %19)	p
Yaş	60,44±8,82	59,72±8,77	AD
Cinsiyet			
Erkek	39 (%83)	10 (%90,9)	AD
Kadın	8 (%17)	1 (%9,1)	
Sigara kullanımı	36 (%76,6)	9 (%81,8)	AD
KAH	25 (%53,2)	8 (%72,7)	AD
DM	16 (%34)	4 (%36,4)	AD
HT	31 (%66)	10 (%90,9)	AD
HL	27 (%57,4)	10 (%90,9)	0,044
KBH	11 (%23,4)	1 (%9,1)	AD
ABKİ	0,58 (0,52-0,64)	0,62 (0,52-0,66)	AD
Rutherford Sınıfaması			
Sınıf 2	7 (%14,9)	1 (%9,1)	AD
Sınıf 3	29 (%61,7)	9 (%81,8)	
Sınıf 4	5 (%10,6)	1 (%9,1)	
Sınıf 5	5 (%10,6)	0	
Sınıf 6	1 (%2,1)	0	

ABKİ: Ayak bileği kol indeksi, AD: Anlamlı değil, BGS: Balonla genişleyen stent, DM: Diyabetes Mellitus, HL: Hiperlipidemi, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, KBH: Kronik böbrek hastalığı, KGS: Kendiliğinden genişleyen stent.

KGS takılan 21'i (%44,7) AİA, 11'i (%23,4) AİA ve DİA, 15'ine (%31,9) DİA'yı kapsayacak şekilde stent implantasyonu yapılmış iken, BGS takılan hastaların 9' u (%81,8) AİA; 1'i (%9,1) AİA ve DİA, 1'i (%9,1) DİA'yı kapsayacak şekilde stent implantasyonu yapılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

KGS takılan hastaların 21' inde (%44,7), BGS takılan hastaların 3' ünde (%27,3) total oklüzyon mevcuttu. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

KGS takılan hastaların lezyon uzunluğu 60,0 (40,0-80,0) mm, damar çapı 7,0 (7,0-8,0) mm, darlık oranı %90,0 (80,0-100,0) iken BGS takılan hastalarda ortalama lezyon

uzunluğu 30,0 (20,0-40,0) mm, damar çapı 8,0 (7,0-8,0) mm, darlık yüzdesi ise % 90,0 (80,0-100,0) olarak bulunmuştur. Lezyon uzunluğu bakımından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p= 0,004$). Damar apı bakımından, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p= 0,045$). Darlık yüzdesi açısından anlamlı fark görülmedi.

İşlem yapılan damar kalsifikasyonu bakımından KGS takılan hastaların 29'unda (%61,7) kalsifikasyon izlenmedi, 11'inde (%23,4) hafif, 3'nde (%6,4) orta, 4'nde (%8,5) ileri derecede kalsifikasyon izlendi. BGS takılan hastalarda ise 8' inde (%72,7) kalsifikasyon izlenmedi, 2'sinde (%18,2) hafif, 1'inde (%9,1) ileri derecede kalsifikasyon izlendi. Gruplar arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı.

Lezyonların anatomik sınıflandırmasında KGS takılan hastaların 13  (%27,7) TASC-A, 5'i (%10,6) TASC-B, 13' (%27,7) TASC ve 16'sı (%34) TASC-D olarak değerlendirildi. BGS takılan hastaların ise 5'i (%45,5) TASC-A, 2'si (%18,2) TASC-B ve 4' (%36,4) TASC-D olarak değerlendirildi. İstatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 9: KGS takılan ve BGS takılan hastalarda lezyon özellikleri

Değişkenler	KGS (n:47, %81)	BGS (n:11, %19)	p
Lezyon yeri			
AİA	21 (%44,7)	9 (%81,8)	AD
AİA ve DİA	11 (%23,4)	1 (%9,1)	
DİA	15 (%31,9)	1 (%9,1)	
Total Oklüzyon	21 (%44,7)	3 (%27,3)	AD
Lezyon Uzunluğu, mm	60,0 (40,0-80,0)	30,0 (20,0-40,0)	0,004
Damar Çapı, mm	7,0 (7,0-8,0)	8,0 (7,0-8,0)	0,045
Darlık Oranı, %	90,0 (80,0-100,0)	90,0 (80,0-100,0)	AD
Kalsifikasyon			
Yok	29 (%61,7)	8 (%72,7)	AD
Hafif	11 (%23,4)	2 (%18,2)	
Orta	3 (%6,4)	0	
Şiddetli	4 (%8,5)	1 (%9,1)	
TASC Sınıflaması			
A	13 (%27,7)	5 (%45,5)	AD
B	5 (%10,6)	2 (%18,2)	
C	13 (%27,7)	0	
D	16 (%34,0)	4 (%36,4)	

AİA: Ana iliak arter, BGS: Balonla genişleyen stent, DİA: Dış iliak arter, KGS: Kendiliğinden genişleyen stent, TASC: Trans Atlantic Inter Society Consensus.

Uzun dönem takipte KGS takılan hastalardan 45'i (%95,7) ASA, 46'sı (%97,9) klopidogrel, 2'si (%4,3) varfarin, 9'u (%19,1) silostazol, 36'sı (%76,6) statin kullanırken, BGS takılan hastalardan 11'i (%100) ASA, 11'i (%100) klopidogrel, 4'ü (%36,4) silostazol, 11'i (%100) statin kullanmıştır. Statin grubunda istatistiksel açıdan hafif bir fark

izlenmişken ($p=0,044$), diğer tedavi gruplarında istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır (Tablo 10).

Tablo 10: KGS takılan ve BGS takılan hastaların ilaç tedavileri

Değişkenler	KGS (n:47, %81)	BGS (n:11, %19)	p
ASA	45 (%95,7)	11 (%100)	AD
Klopidogrel	46 (%97,9)	11 (%100)	AD
Varfarin	2 (%4,3)	0	AD
Silostazol	9 (%19,1)	4 (%36,4)	AD
Beta bloker	23 (%48,9)	8 (%72,7)	AD
RAAS blokeri	28 (%59,6)	8 (%72,7)	AD
Statin	36 (%76,6)	11 (%100)	0,044

ASA: Asetil salisilik asit, BGS: Balonla genişleyen stent, KGS: Kendiliğinden genişleyen stent, RAAS: Renin-anjiyotensin aldosteron sistemi.

KGS takılan hastalarda ortalama stent uzunluğu 80,0 (60,0-100,0) mm; BGS takılan hastalarda 39,0 (37,0-39,0) mm ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p<0,001$). Hem KGS hem de BGS takılan hastalarda ortalama stent çapı 8,0 (8,0-9,0) mm olarak ölçüldü. KGS takılan hastaların 36'sına (%76,6) predilatasyon, 19'una (%40,4) postdilatasyon yapılmış ve 9'una (%19,1) ardışık stent takılmışken, BGS takılan hastalarda 3'üne (%27,3) predilatasyon, 4'üne (%36,4) postdilatasyon ve 2'sine (%18,2) ardışık stent takılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede postdilatasyon ve stent sayısı açısından anlamlı fark yokken, predilatasyon açısından anlamlı fark mevcuttu ($p=0,003$).

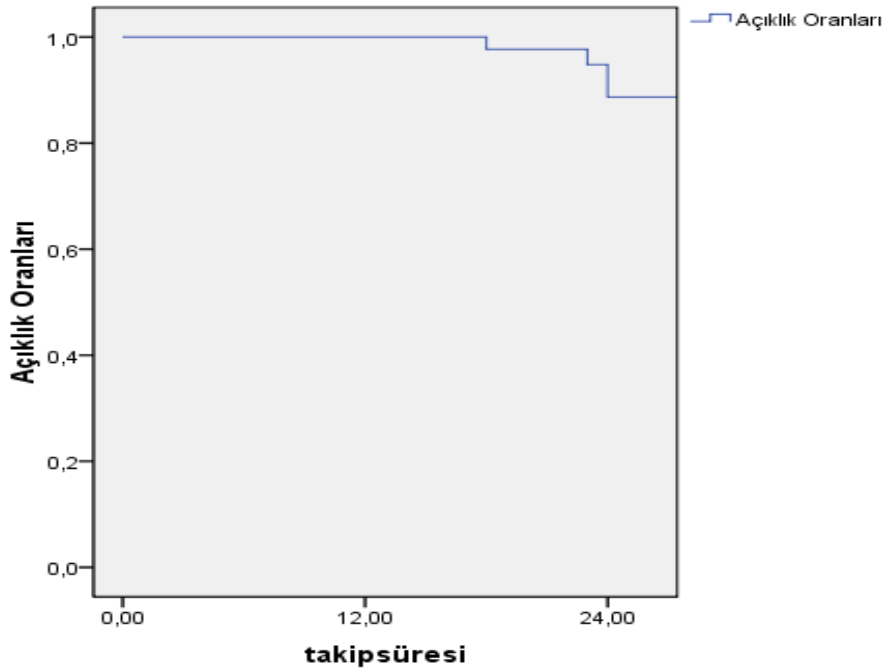
Tablo 11: İşlemlerde kullanılan malzemelerin özellikleri

Değişkenler	KGS (n:47, %81)	BGS (n:11, %19)	p
Stent Uzunluğu	80,0 (60,0-100,0)	39,0 (37,0-39,0)	<0,001
Stent Çapı	8,0 (8,0-9,0)	8,0 (8,0-9,0)	AD
Predilatasyon	36 (%76,6)	3 (%27,3)	0,003
Postdilatasyon	19 (%40,4)	4 (%36,4)	AD
İşlemden kullanılan stent sayısı			
1	38 (%80,9)	9 (%81,8)	AD
2	9 (%19,1)	2 (%18,2)	

BGS: Balonla genişleyen stent, KGS: Kendiliğinden genişleyen stent

4.3 Uzun dönem izlem

Çalışmamızda 12 aylık birincil açıklık oranı %100, 24 aylık birincil açıklık oranı ise %88,7 olarak bulunmuştur.



Şekil 1 :Hastaların stent implantasyonu sonrası takiplerinde birincil açıklık oranları

4.3.1 Birincil stent açıklık oranları ile ilişkili faktörler

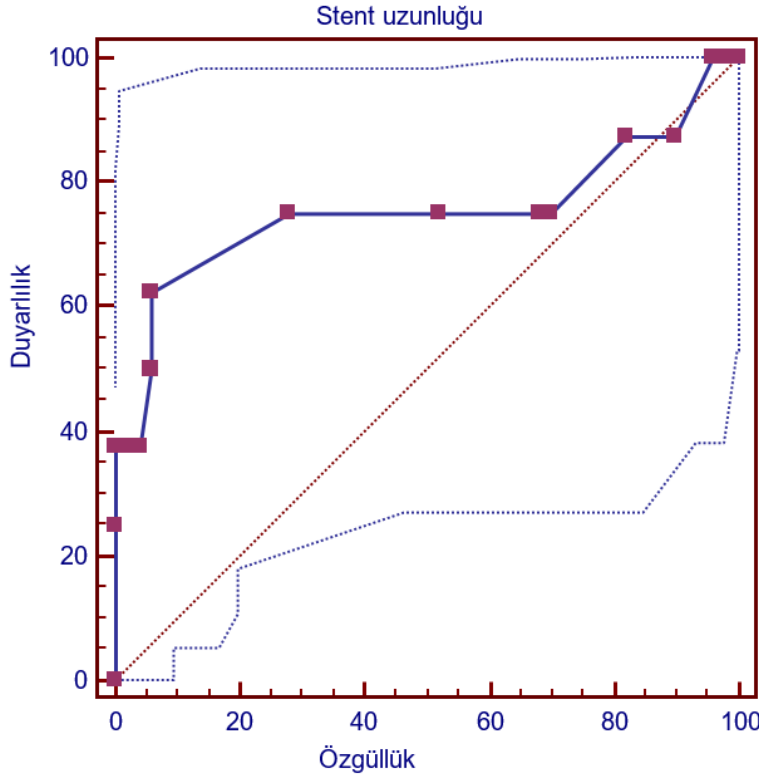
TASC A lezyonların %94,4 ü, TASC B lezyonların %100'ü, TASC C lezyonların %92,3' ü, TASC-D'lerin %73,6'sında takipleri süresince stentlerin açık olduğu görülmüştür ve aralarında istatistiksel açıdan fark yoktur. KGS takılan hastaların %81,8' i, BGS takılan hastaların %88,8' inde stent açık izlenmiştir ve aralarında istatistiksel açıdan fark yoktur. Kalsifikasyonu olmayan hastaların %91,6'sında, hafif kalsifikasyonu olan hastaların %69,2'sinde, orta ve şiddetli kalsifikasyonu olan hastaların %100'ünde takipte stentleri açık bulunmuştur ve istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur. Total oklüzyonu olan damarlara girişim yapılan hastaların %78,2'si, stenozu olan damarlara girişim yapılan hastaların %93,9'unda takipte stentleri açık olarak izlenmiştir. Bununla birlikte aralarında istatistiksel anlamda fark izlenmemiştir. Stent açıklığı tek stent takılan hastalarda birden fazla stent takılanlara göre anlamlı derecede daha fazladır (%95,5 ve %54,5; p=0,002).

Tablo 12: Hastaların klinik özelliklerine göre stent açıklık oranları

Özellikler	Açıklık Oranı	p
Lezyon yeri		
AİA	26 (%89,6)	0,034
AİA ve DİA	8 (%66,6)	
DİA	15 (%100)	
Stent tipi		
KGS	40 (%81,8)	AD
BGS	9 (%88,8)	
TASC Sınıflaması		
A	17 (%94,4)	AD
B	6 (%100)	
C	12 (%92,3)	
D	14 (%73,6)	
Kalsifikasyon		
Yok	33 (%91,6)	AD
Hafif	9 (%69,2)	
Orta	3 (%100)	
Şiddetli	4 (%100)	
Total Oklüzyon		
Evet	18 (%78,2)	AD
Hayır	31 (%93,9)	
Stent Sayısı		
Tekli	43 (%95,5)	0,002
Çoklu	6 (%54,5)	

AD: Anlamlı değil, BGS: Balonla genişleyen, KGS: Kendiliğinden genişleyen stent, stent, TASC: Trans Atlantic Intersociety Consensus.

ROC eğim analizine göre de (duyarlılık, %62,5, özgüllük %94, AUC: 0,754) optimal stent uzunluğu 150 mm olarak ölçülmüş olup, uzunluğu 150 mm altında olan stentlerle, uzunluğu 150 mm üzerindeki stentler karşılaştırıldığında açıklık oranları açısından aralarında anlamlı fark izlenmemiştir. (p=0,058)



Şekil 2: ROC eğim analizi, stent uzunluğu için optimal kestirim değeri 150 mm. (Duyarlılık: %62,5, özgüllük: %94, AUC: 0,754)

4.3.2 Stent restenozu ile ilişkili faktörler

Hastalar demografik özelliklerine göre stent restenozu açısından karşılaştırıldığında, erkek hastaların %87,2'si, kadın hastaların %88,8'inde takiplerinde stentlerinin açık olduğu izlenmiştir ve istatistiksel açıdan aralarından anlamlı fark yoktur. Hastalar yaş grupları açısından karşılaştırıldığında ise 60 yaş altı hastalarda %93,5 ve 60 yaş üstü hastalarda ise %77,8 açıklık oranları ile aralarında açıklık oranları açısından istatistiksel fark saptanmadı. Hastalar sigara kullanımları açısından karşılaştırıldığı zaman sigara kullanan hastalarda %86,3, sigara kullanmayan hastalarda ise %91,6 açıklık oranları ile aralarında anlamlı fark saptanmadı. DM olan hastalarda açıklık oranı %84,2 iken DM' si olmayan hastalarda açıklık oranı %89,1 olarak saptandı ve istatistiksel açıdan aralarında

anlamli fark izlenmedi. HT'si olanlarda açıklık oranı %87,1; HT'si olmayanlarda ise %88,2 olarak saptandı ve aralarında istatistiksel fark izlenmedi. HL'si olanlarda stent açıklık oranları %91,4 iken olmayanlarda ise stent açıklık oranları %80,9 saptandı ve istatistiksel açıdan fark izlenmedi. Özgeçmişinde KAH öyküsü olanlarda takiplerinde stent açıklık oranı %87,5 iken KAH öyküsü olmayanlarda da stent açıklık oranı %87,5 saptandı. KBH'si olanlarda restenoz saptanmazken, KBH'si olmayanlarda ise stent açıklık oranı %84,4 olarak saptandı ve aralarında istatistiksel açıdan fark saptanmadı. Hastalar işlem öncesindeki Rutherford sınıflarına göre karşılaştırıldı ve sınıflarına göre stent açıklık oranları; Rutherford 2'de %100, Rutherford 3'te %83,3, Rutherford 4'te %83,3, Rutherford 5 ve 6'da ise %100 olarak saptandı ve aralarında istatistiksel açıdan fark izlenmedi.



Tablo 13: Hastaların stent açıklık oranları

Özellikler	Açıklık Oranı	p
Cinsiyet		
Erkek	41 (%87,2)	AD
Kadın	8 (%88,8)	
Yaş		
<60	29 (%93,5)	AD
≥60	21 (%77,8)	
Sigara		
Kullanıyor	38 (%86,3)	AD
Kullanmıyor	11 (%91,6)	
DM		
Evet	16 (%84,2)	AD
Hayır	33 (%89,1)	
HT		
Evet	34 (%87,1)	AD
Hayır	15 (%88,2)	
HL		
Evet	32 (%91,4)	AD
Hayır	17 (%80,9)	
KAH		
Evet	28 (%87,5)	AD
Hayır	21 (%87,5)	
KBH		
Evet	11 (%100)	AD
Hayır	38 (%84,4)	
Rutherford Sınıfı		
Sınıf 2	8 (%100)	AD
Sınıf 3	30 (%83,3)	
Sınıf 4	5 (%83,3)	
Sınıf 5	5 (%100)	
Sınıf 6	1 (%100)	

AD: Anlamli değil, DM: Diyabetes Mellitus, HL: Hiperlipidemi, HT: Hipertansiyon, KBH: Kronik böbrek hastalığı, KAH: Koroner arter hastalığı.

4.4 İşlem Sonrası Takiplerde Komplikasyon ve Mortalite Oranları

Hiçbir hastada intraproedürel herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. Post prosedürel takiplerinde iki hastada intravenöz antibiyotik tedavisi gerektiren enfeksiyon meydana gelmiştir. Bir hastada arter giriş bölgesinde hematoma gelişti, kontrollerinde psödoanevrizma gelişmediği izlendi. Ayrıca kronik böbrek hastalığı olan iki hastada

(kreatinin klirensi(Kre Kl) < 30 ml/dk) kontrast madde nefropatisi gelişerek akut böbrek yetersizliği meydana geldi ve hastalara hemodiyaliz işlemi uygulandı.

Hastaların üçünde takiplerinde ölüm meydana geldi. Hastalardan birinin ölüm sebebi metastatik malignite olmakla beraber işlem sonrası takiplerinde üçüncü yılda ölüm meydana gelmiştir. Hastalardan birinde işlem sonrası servis takibinde ani kardiyak ölüm meydana gelmiştir. Diğer hasta ise takibinin onbeşinci gününde akut bacak iskemisi belirtileri gelişmiştir, DUS’da stent açık izlenmiştir ancak hasta ileri tetkik ve tedaviyi kabul etmeyerek taburcu olmuştur. Hasta takipte sepsis tablosu ile hastaneye başvurmuş ve septik şok ile hayatını kaybetmiştir.



5 TARTIŞMA

Çalışmamıza tıbbi tedaviye rağmen semptomların devam etmesi nedeniyle iliyak bölgedeki hemodinamik olarak anlamlı darlıklara endovasküler girişim yapılan hastalar dahil edildi. Endovasküler girişim yapılan toplam 58 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi ve restenoz oranları değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri incelendiğinde; ortalama yaşın $60,31 \pm 8,74$, 45 hastanın (%77,6) sigara kullanıcısı, 41 hastada HT (%70,7), 20 hastada DM (%34,5), 37 hastada HL (%63,8), 33 hastada (%56,9) KAH, 12 hastada KBH (%20,7) olduğu görüldü. Bununla beraber hastaların muayenesinde ortalama ABKİ değeri $0,58$ ($0,52-0,64$) olarak ölçüldü. Hastaların fonksiyonel olarak sınıflamasında Rutherford sınıflaması dikkate alındı. Buna göre 8 hasta (%13,8) Rutherford 2, 38 hasta (%65,5) Rutherford 3, 6 hasta (%10,3) Rutherford 4, 5 hasta (%8,6) Rutherford 5, 1 hasta (%1,7) Rutherford 6 olduğu saptandı.

Hastaların lezyon özellikleri incelendiğinde 30 hastada (%51,7) AİA, 12 hastada (%20,7) AİA ve DİA tutulumu, 16 hastada (%27,6) DİA tutulumu olduğu görülmüştür. Hastaların 24'ünde (%41,4) ise total oklüzyon mevcuttu. Lezyon uzunluğu ortalama $45,0$ ($30,0-80,0$) mm, referans damar çapı $7,0$ ($7,0-8,0$) mm ve ortalama darlık ise %90,0 ($80,0-100,0$) olarak ölçülmüştür. Lezyonların anatomik olarak sınıflandırması TASC II'ye göre yapılmış olup, 18 hasta (%31) TASC-A, 7 hasta (%12,1) TASC-B, 13 hasta (%22,4) TASC-C, 20 hasta (%34,5) TASC-D olarak belirlenmiştir.

Palmaz ve ark.⁹⁷ tarafından iliyak stent implantasyonunun ilk kez rapor edildiği 1992 yılından bu zamana, gerek hasta ile ilişkili faktörlerin gerekse kullanılan stent tipleri ve iliyak lezyon özelliklerinin stent restenozu üzerine etkilerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmaların çoğunda iliyak arter stent implantasyonu sonrasında birincil açıklık oranları ile ilişkili tatmin edici sonuçlar elde edilmiştir.⁹⁸⁻¹⁰¹ Geçmiş yıllarda cerrahi revaskülarizasyon öncelikle tercih edilirken; günümüzde gerek güvenli olması gerekse takiplerde damar açıklık oranlarının cerrahi yöntemlere benzer olması nedeniyle endovasküler girişimler cerrahi stratejinin yerini almaya başlamıştır. Buna rağmen, lezyon ciddiyeti arttığında, özellikle TASC C ve D grup lezyonlara sahip hastalarda cerrahi tedavi ön planda kalmaya devam etmiştir. Fakat, son yıllarda gelişen stent teknolojisi ile birlikte, TASC C ve D lezyonlarda sıkça tercih edilmeye başlanan endovasküler girişimlerin birincil açıklık oranları açısından cerrahi girişimlere yakın sonuçlar gösterdiği,

periprosedürel ölüm ve komplikasyonlar açısından ise daha üstün olduğu görülmüş; elde edilen sonuçlar ışığında aorto-iliyak lezyonlarda endovasküler girişimler ilk tercih edilen tedavi yöntemi olmaya başlamıştır.^{6,50,102} Endovasküler girişimlerin sıkça kullanılmaya başlanması ile birlikte stent restenoz oranları, stent restenozu öngördürücüleri ve stent restenozuna etki eden faktörler üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Özellikle de, balonla veya kendiliğinden genişleyen, kaplı ya da ilaç salımlı stentlerin stent restenozu üzerine etkileri yapılan birçok çalışmanın birincil sonlanım noktasını oluşturmuştur. Çalışmamızda endovasküler girişim sonrası takiplerde elde edilen birincil açıklık oranları önceki çalışmalara benzer bulunmuştur. Çalışmamızda, 12 aylık birincil açıklık oranı %100 iken, 24 aylık takipte birincil açıklık oranı %88,7 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde, Soga ve ark.⁹⁸ yaptığı çalışmada 3 yıllık takipte birincil açıklık oranı %82,6; tüm TASC lezyonlarını içeren prospektif bir çalışma olan BRAVISSIMO (Belgian-Italian trial investigating Abbott vascular iliac stents in the treatment of TASC A, B, C & D iliac lesions) çalışmasında ise hastaların 12 aylık takibinde birincil açıklık oranı %93,1 olarak saptanmıştır.¹⁰³

Aterosklerozun en önemli risk faktörlerinden olan DM'nin stent restenozu açısından risk faktörü olup olmadığı farklı çalışmalarda araştırılmıştır. Soga ve ark.⁹⁸ yaptığı çalışmada DM'nin stent restenozu için bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte birçok çalışmada DM, bir risk faktörü olarak stent restenozu ile ilişkilendirilememiştir. Çalışmamızda, DM'si olan ve olmayan hastalarda stent açıklık oranları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla %84,2 ve %89,1; p=AD). Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda DM stent restenozu için bir risk faktörü değildir. Ancak bu sonucu doğrulamak için, büyük ölçekli randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Cinsiyetin birincil açıklık oranlarına etkisi önceki birkaç çalışmada araştırılmıştır. Bechter-Hugl ve ark.¹⁰⁴ yaptığı çalışmada kadın ve erkek cinsiyetler arasında birincil açıklık oranları açısından anlamlı fark bulunamamıştır. İliyak lezyonlarda Visi-pro BGS sisteminin kullanıldığı VISIBILITY (Visi-Pro balloon expandable iliac study) çalışmasında kadın ve erkek cinsiyet arasında birincil açıklık açısından fark izlenmemiştir.¹⁰¹ Buna rağmen, Timaran ve ark.¹⁰⁵ DİA lezyonu olan kadınların, erkeklere göre birincil açıklık oranları açısından daha kötü prognoza sahip olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda birincil açıklık açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Yaş ile birincil açıklık oranları arasındaki ilişki önceki çalışmalarda araştırılmıştır. Roach ve ark.¹⁰⁶ yaptığı retrospektif bir çalışmada genç hastalarda, eşlik eden ek hastalıkların daha az olmasına rağmen, birincil damar açıklığı oranlarının daha düşük olduğu belirtilmiştir. Ayrıca Reed ve ark.¹⁰⁷ aorto bifemoral bypass yapılan hastalarda genç yaş grubunda açıklık oranlarının daha düşük olduğu görülmüştür. Araştırmacılar; çalışmada, genç hastaların damar çapının yaşlı hastalara göre daha küçük olması, genç hastalarda infrainguinal bölgeye yayılan lezyon sayısının daha fazla olması ve sigara kullanımı sıklığının gençlerde fazla olması nedenleriyle birincil açıklık kaybı oranlarının gençlerde daha fazla bulunmuş olabileceğini düşünmüşlerdir. BRAVISSIMO çalışmasında da genç yaş grubu hastalarda primer açıklık oranları yaşlı hastalarda göre daha düşük saptanmıştır.¹⁰³ Sebep olarak ise müdahale edilen genç yaş hastaların lezyon yapısının daha kompleks olduğu ve kullanılan kissing stent tekniğinin daha yüksek oranda olmasından ötürü olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda iliyak artere endovasküler girişim yapılan hastalarda genç yaşın (60 yaş ve altı) birincil açıklık oranları üzerine herhangi bir negatif etkisi bulunmamıştır. Çalışmamızda aortik bifurkasyon seviyesinde kissing stent tekniği uygulanan sadece 3 hasta vardır, ayrıca hastaların yaş durumu ile hastaların TASC sınıflarının karşılaştırıldığı zaman aralarında anlamlı fark izlenmemiştir.

Endovasküler girişimlerin her TASC kategorisine ait lezyonlarda kullanılabilir ve kabul edilebilir sonuçlarla birlikte olduğu gösterilmesine karşın, orta ve uzun vadede birincil açıklık üzerine etkileri birçok çalışmanın hedefini oluşturmuştur.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Çalışmamıza her TASC grubu lezyona sahip hastalar dahil edilmiştir. Yapılan istatistiksel analizlerde hastaların TASC sınıflamasında göre açıklık oranları incelendiğinde TASC A lezyonların %94,4 ü, TASC B hastaların %100'ü, TASC C hastaların %92,3' ü, TASC-D'lerin %73,6' sı takipleri süresince stentlerin açık olduğu görülmüştür ve aralarında istatistiksel açıdan fark izlenmemiştir. Çalışmamıza benzer şekilde, BRAVISSIMO çalışmasında, hastaların 24 aylık takipleri sonucunda birincil açıklık oranları; TASC A lezyonlarda %88, TASC B lezyonlarda %88,5, TASC C lezyonlarda %91,9 ve TASC D lezyonlarda ise %84,3 olduğu görülmüş ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.¹⁰³ Ichihashi ve ark.⁹⁹ yaptığı çalışmada yine, TASC A veya B lezyonlarla, TASC C veya D lezyonlar arasında primer açıklık oranları açısından farklılık saptanmamıştır. Uzun süreli takiplerinde primer açıklık oranları %80 civarında seyreden cerrahi girişime nazaran uygun hasta profilinde endovasküler girişim; TASC C ve D

lezyonlarda da, özellikle de tecrübeli merkez ve hekimler eşliğinde ilk yöntem olarak tercih edilebilir görünmektedir.

Çalışmamızda hastaların çoğunda KGS'ler tercih edilmiştir (n:47, %81). Geçmiş çalışmalarda BGS'lerin daha fazla radyal sertliğe sahip olması ve lezyonu kapsayıcı; daha doğru konumda yerleştirilebilir olması sebebiyle, proksimal ana iliak ve çatalanma bölgelerinde kullanılması önerilirken, KGS'lerin ise düşük radial sertliği ve esnek olması nedeniyle tortüöz damarlarda, distal ana veya dış iliak damarda kullanılması tercih edilmekteydi.²¹ Buna rağmen bizim çalışmamızda stent tiplerine göre, girişim yapılan hedef damar lokalizasyonları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan farklılık saptanmadı. Fakat, KGS'lerin daha sıklıkla uzun lezyonlarda tercih edildiği görülmüştür (p=0,004). AİA segmentinde BGS'lerin KGS'lere oranla daha sık tercih edildiği (%81,8 ve %44,7) saptanmış, bu durumun AİA segmentinin kısa olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Ayrıca KGS'nin kullanıldığı işlemlerde predilatasyon oranının BGS'ye göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. (p=0,003) KGS' nin kullanıldığı lezyonların 21'i (%44,7) total oklüzyon iken BGS' nin kullanıldığı total oklüzyon sayısının 3 (%27,3) olmasından ötürü KGS'de predilatasyon oranının daha yüksek olduğu düşünüldü. Literatürde BGS ve KGS stentlerin primer açıklık oranı açısından doğrudan birbiriyle karşılaştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Dolaylı olarak karşılaştırıldığı CRISP-US (The Cordis randomized iliac stent project-US) çalışmasında ise, iki stent grubu arasında primer açıklık açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir.¹¹¹ Soga ve ark.⁹⁸ 2096 hasta üzerinde yaptığı retrospektif çalışmada da kullanılan stent tipi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızın verileri de incelediğinde sözü edilen çalışmalara benzer sonuçlar elde edildiği görülmüş, tercih edilen stent tipinin primer açıklık oranı üzerine etkisi olmadığı görülmüştür.

Bazı çalışmalarda kullanılan stent uzunluğunun primer açıklık oranları etkileri üzerine araştırmalar yapılmıştır. Scheinert ve ark.¹¹² yaptığı çalışmada 10 cm'den uzun iliak arter lezyonlarının primer açıklık oranları üzerine negatif etkisi olduğu gösterilmiştir. Kavaliauskiene ve ark.¹¹³ yaptığı çalışmada ise 60 mm ve üstünde olan stent uzunluklarının birincil açıklık oranı kaybında anlamlı artışa yol açtığı belirtilmiştir. Lezyonun uzunluğu ve kompleks yapısı arttıkça kullanılan stentin uzunluğu da artacağından ötürü restenoz gelişiminin artışı göstereceği düşünülmüştür. Öte yandan yapılan bir çok başka

çalışmalarda da lezyon uzunluğunun primer açıklık oranı üzerine herhangi bir etkisinden bahsedilmemiştir.^{100,108,114,115} Bununla birlikte; bizim çalışmamızda yapılan ROC eğim analizine göre (duyarlılık, %62,5; özgüllük %94; AUC: 0,754) optimal stent uzunluğu 150 mm olarak ölçülmüş olup, uzunluğu 150 mm altında olan stentlerle, uzunluğu 150 mm üzerindeki stentler karşılaştırıldığında açıklık oranları açısından aralarında anlamlı fark izlenmemiştir.

Lezyon anatomik yerine göre stent açıklık oranlarının karşılaştırıldığı çalışmalar mevcuttur. DİA'ya yapılan stent implantasyonunun, AİA'ya yapılan stent implantasyonuna göre kötü sonlanımla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Park ve ark.¹⁰⁹ yaptığı çalışmada DİA ve DİA'yı kapsayan AİA lezyonuna stent implantasyonunun saf AİA lezyonuna göre primer açıklık açısından kötü sonlanımla ilişkili olduğu gösterilmiş. Kavaliauskiene ve ark.¹¹³ yaptığı çalışmada DİA stent implantasyonunun, AİA'ya göre daha fazla restenoz oranına sahip olduğu gösterilmiş. Bununla birlikte Lee ve ark.¹¹⁶ yaptığı çalışmada stent lokalizasyonunun primer açıklık üzerine negatif anlamda herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiş. Bu duruma sebep olarak Park ve ark.¹⁰⁹ yaptığı çalışmada DİA lezyonlarının, AİA'ya göre daha diffüz ve damar çapının daha dar olmasından kaynaklandığı düşünülmüş. Bizim çalışmamızda yapılan istatistiksel analizlere göre DİA lezyonlarının birincil açıklık üzerine negatif etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte DİA ve AİA lezyon birlikteliğinin saf AİA lezyonları göre birincil açıklık oranı açısından kötü sonlanımla ilişkili olduğu görülmüştür.

Total oklüzyon varlığı ile işlemin daha komplike hale gelmesiyle birlikte, endovasküler girişim sonrası takiplerde, darlığa yapılan işlemlere göre daha düşük birincil açıklık oranları olacağı düşünülmekteydi. Fakat aorto-iliyak bölgeye yapılan işlemlerde total oklüzyonun birincil açıklık oranları üstüne negatif anlamda bir etkisinin olmadığı gösterildi.^{98,117} Bizim çalışmamızda da total oklüzyonu olan damarlara endovasküler girişim yapılan hastaların %78,2'sinde, stenozu olan damarlara girişim yapılan hastaların %93,9'unda stentleri açık olarak izlenmiştir. Total oklüzyonu olan hastalarda açıklık oranı daha düşük olmakla beraber iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır.

Çalışmamızda iliyak arter lezyonuna çoklu stent takılan hastalarda, tek stent takılan hastalara göre restenoz oranının daha fazla olduğu görülmüştür. Femoro-popliteal

lezyonlarda çoklu stent implantasyonunun stent kırılması olasılığını arttırmamasından ötürü restenoz riskini de arttırdığını bildiren yayınlar mevcuttur.¹⁰² Çalışmamızda stentlerde kırılma izlenmemiştir. Çoklu stent kullanımı olan hastaların (n=11), %81'inde (n=9) KGS'lerin kullanıldığı görülmüştür. Bu durum aorto-iliyak lezyonlarda doğru yerleştirilebilirlik açısından literatürle uyumlu olarak KGS'lerin dezavantajlı olduğunu ve çoklu stent kullanımına yol açtığını göstermektedir.

Mevcut işlem başarısının yanında düşük komplikasyon oranları nedeniyle aorto-iliyak segment hastalıklarında endovasküler girişimler ön plana çıkmaktadır. Çalışmamızda sadece bir hastada femoral giriş yerinde tedavi gerektirmeyen hematom gelişti. Kronik böbrek hastalığı olan iki hastada (Kre Kl< 30 ml/dk) kontrast madde nefropatisi gelişti. Bir hastada kısa süreli hemodiyaliz gereksinimi olurken, diğer hastada kalıcı hemodiyaliz tedavisi gereksinimi oldu. İki hastada işlem sonrası takiplerinde enfeksiyon parametrelerinde yükseklik saptandı, yapılan tetkiklerde odak saptanamadı. Antibiyotik tedavisi verilen hastalar enfeksiyon tablosu geriledikten sonra taburcu edildi. İndes ve ark.¹¹⁸ yaptığı çalışmaya göre endovasküler girişimlerde komplikasyon oranı %16 iken cerrahi prosedürde bu oran %25'lere kadar çıkmaktadır. Ancak yapılan başka çalışmalarda morbidite oranları açısından endovasküler ve cerrahi girişimler açısından fark izlenmemiştir.^{115,119} Stent implantasyonu sonrası hastalarımızın kısa dönem takibinde stent trombozu, embolizasyonu, diseksiyon ve arter trombozu gibi ağır komplikasyonlar izlenmemiştir.

Çalışmamızdan ve literatürdeki diğer çalışmalardan elde edilen yüksek stent açıklık ve kabul edilebilir komplikasyon oranları nedeniyle aorto-iliyak lezyonlarda endovasküler girişim cerrahi girişime göre öncelikli tercih edilebilir olarak görülmektedir.

5.1 Çalışmamızın Kısıtlılıkları

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının diğer büyük çalışmalara göre göreceli olarak az sayıda olması başlıca kısıtlılığını oluşturmaktadır. Balonla genişleyen stentlerin kendiliğinden genişleyen stentlere göre sayıca daha az olması çalışmamızın bir diğer kısıtlılığını oluşturmaktadır. Çalışmamızın sonuçlarının desteklenmesi için daha büyük ölçekli ve randomize çalışmalar gerekmektedir.

6 SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışma ile aorto-iliyak bölge aterosklerotik darlık veya tıkanıklıklarda TASC grubu ne olursa olsun endovasküler girişimlerin etkili ve güvenli işlemler olduğu gösterildi. Çalışmamızda çoklu stent kullanımının, AİA ve DİA' yı kapsayan lezyonların restenoz gelişimi olasılığını arttırdığı gösterildi. Buna rağmen genel olarak birincil açıklık oranlarının literatürdeki diğer çalışmalara benzer olduğu görüldü.



7 ÖZET

İLİYAK ARTER DARLIĞI OLAN HASTALARIN STENT İMPLANTASYONU SONRASI UZUN DÖNEM TAKİBİ VE RESTENOZ ORANLARI İLE RİSK FAKTÖLERİNİN İNCELENMESİ

Amaç: Kliniğimizde semptomatik iliyak arter darlığı veya tıkanması olan ve stent implantasyonu ile revaskülarizasyonu sağlanan hastaların, stent açıklık oranlarını araştırmak. Restenoz saptanan hastalarda, stenozun olası risklerini değerlendirmek için hastaların demografik, anatomik ve yapılan prosedürlerin özelliklerini değerlendirmektir.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya Ocak 2013 ve Ocak 2016 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı tarafından iliyak arter darlığı olan ve kritik bacak iskemisi veya medikal tedaviye rağmen yaşam kalitesini düşüren kladikasyon şikayeti nedeniyle iliyak artere stent implantasyonu yapılmış olan hastalar alınmıştır. Hedef damarda geçirilmiş endovasküler girişim, cerrahi revaskülarizasyon öyküsü, akut trombus ve hedef damarda anevrizma gösterilen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Dışlanma kriterlerine sahip olan hastalar çalışma dışı edildikten sonra geriye kalan toplam 58 hasta çalışmaya dahil edildi. Takiplerinde stent açıklığının kaybı; doppler ultrasonografide akım hızının >2,4 kat artması, kontrastlı anjiyografide oklüzyonun gösterilmesi veya lümen içinde %50' den fazla daralma olarak gösterilmiştir. İliyak stent takılan hastaların demografik özellikleri, lezyon özellikleri, işlem prosedürleri ve takiplerinde gelişen restenoz miktarı ve restenoza etki eden faktörler retrospektif olarak araştırılmıştır.

Bulgular: Hastaların klinik ve işlem özelliklerine göre stent açıklık oranları karşılaştırıldığında; ana iliyak artere stent implantasyonu yapılan hastaların 26' sı (%89,6), ana iliyak ve dış iliyak kapsayan lezyonların 8' i (%66,6), dış iliyak arter lezyonu olan hastaların ise 15' inde (%100) takiplerinde restenoz saptanmamıştır ($p=0,034$). Çoklu stent takılanların 6' sında (%54,5), tekli stent takılanların ise 43' ünde (%95,5) restenoz saptanmamıştır ($p=0,002$). Diğer parametrelerde restenoz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

Sonuç: İliyak arter darlıklarında, her TASC grubu lezyonlarda, total tıkalı lezyon olsun veya olmasın revaskülarizasyon stratejisi olarak endovasküler girişimlerin güvenli bir şekilde, yüksek başarı oranları ile kullanılabilceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Periferik arter hastalığı, iliyak arter darlığı, stent restenozu



8 SUMMARY

INVESTIGATION OF RISK FACTORS WITH LONG-TERM FOLLOW-UP AND RESTENOSIS RATE AFTER STENT IMPLANTATION IN PATIENTS WITH ILIAC ARTERY STENOSIS

Aim: We aimed to investigate the stent patency rates of patients with symptomatic iliac artery stenosis or occlusion and revascularized with stent implantation in our clinic and to define the demographic, anatomical and procedural characteristics of the patients to assess the possible risks of stenosis in patients with restenosis.

Patients and Methods: We included 58 patients with iliac artery stenosis and critic limb ischemia or patients who underwent stent implantation due to claudication that decreased the quality of life despite the medical treatment between January 2013 and January 2016 years at Kocaeli University Cardiology Clinic. Patients with history of endovascular intervention in the target artery, surgical revascularization history, acute thrombus, and aneurysm in target vascularity were excluded from the study. Loss of stent patency was defined as 2,4-fold increase in flow velocity in Doppler ultrasonography, demonstration of occlusion in contrast-enhanced angiography or >50% stenosis of vessel lumen. Demographic characteristics, lesion characteristics, procedural procedures and the amount of restenosis developed in follow-up and factors affecting restenosis were investigated retrospectively.

Results: When the stent patency rates were compared according to the clinical and procedural characteristics of the patients; restenosis was not detected in 26 (89,6%) patients with common iliac artery stent implantation, in 8 (66,6%) patients with lesions involving main iliac and external iliac artery and in 15 (100%) patients with external iliac artery stenting ($p=0,034$). In addition, restenosis was not observed in 6 (54,5%) of the patients with multiple stenting and 43 (95,5%) of those who had single stent ($p=0,002$). There was no statistically significant difference in restenosis in terms of other parameters.

Conclusion: It has been shown that endovascular procedures can be safely used with high success rates as a strategy of revascularization in iliac artery stenosis, with or without a totally occluded lesion in each TASC group lesion.

Keywords: Peripheral arterial disease, iliac artery stenosis, stent restenosis



9 KAYNAKLAR

- 1) Mahoney EM, Wang K, Keo HH ve ark. Vascular hospitalization rates and costs in patients with peripheral artery disease in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:642–51
- 2) Rutherford RB, Baker JD, Ernst C ve ark: Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. *J Vasc Surg* 26:517, 1997. Erratum in *J Vasc Surg* 33:805, 2001
- 3) Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS ve ark. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association [published correction appears in *Circulation*. 2016;133:e599]. *Circulation*. 2016;133:e38-360
- 4) Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, ve ark. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382:1329-40
- 5) Sampson U, Fowkes F, McDermott M, ve ark. Global and regional burden of death and disability from peripheral artery disease: 21 world regions, 1990-2010. *Glob Heart* 2014;9:145–58.e21.
- 6) Rooke TW, Hirsch AT, Misra S ve ark. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1555–70.
- 7) Criqui MH, Langer RD, Fronek A ve ark. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326:381–6.
- 8) TASC Steering Committee, Jaff MR, White CJ ve ark. An update on methods for revascularization and expansion of the TASC lesion classification to include below-the-knee arteries: a supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Vasc Med* 2015;20:465–78
- 9) Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D ve ark. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286:1317–24

- 10) 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;110:738–43
- 11) Armstrong EJ, Chen DC, Westin GG ve ark. Adherence to guideline-recommended therapy is associated with decreased major adverse cardiovascular events and major adverse limb events among patients with peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000697
- 12) Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015;116:1509–26.
- 13) Ingolfsson IO, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Thorgeirsson G, Sigfusson N. A marked decline in the prevalence and incidence of intermittent claudication in Icelandic men 1968–1986: a strong relationship to smoking and serum cholesterol—the Reykjavik Study. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1237–1243
- 14) Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASCII). *J Vasc Surg* 2007;45 (Suppl. S):S5–67
- 15) Aboyans V, Desormais I, Lacroix P, Salazar J, Criqui MH, Laskar M. The general prognosis of patients with peripheral arterial disease differs according to the disease localization. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:898–903
- 16) Jongkind V, Akkersdijk GJ, Yeung KK, Wisselink W. A systematic review of endovascular treatment of extensive aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 2010;52:1376–83.
- 17) Tendera M, Aboyans V, Bartelink M ve ark. ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery disease. *Eur Heart J* 2011;32: 2851–906
- 18) Mwipatayi BP, Thomas S, Wong J ve ark. A comparison of covered vs bare expandable stents for the treatment of aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 2011;54:1561–70.
- 19) Sabri SS, Choudhri A, Orgera G ve ark. Outcomes of covered kissing stent placement compared with bare metal stent placement in the treatment of atherosclerotic occlusive disease at the aortic bifurcation. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21:995–1003

- 20) Saxon RR, Dake MD, Volgelzang RL ve ark. Randomized, multicenter study comparing expanded polytetrafluoroethylene-covered endoprosthesis placement with percutaneous transluminal angioplasty in the treatment of superficial femoral artery occlusive disease. *J Vasc Interv Radiol* 19:823, 2008.
- 21) Klein AJ, Ross CB. Endovascular treatment of lower extremity peripheral arterial disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2016 Aug;26(6):495-512.
- 22) Hiatt WR, Goldstone J, Smith SC, Jr ve ark. Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: Nomenclature for vascular diseases. *Circulation* 118:2826, 2008
- 23) Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, Kaiser V, Knottnerus JA. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol* 1996;25:282–290
- 24) Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW ve ark. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197–1206
- 25) Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA ve ark. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation* 2011;124:17–23
- 26) Olin JW, White CJ, Armstrong EJ, Kadian-Dodov D, Hiatt WR. Peripheral Artery Disease Evolving Role of Exercise, Medical Therapy, and Endovascular Options. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 22;67(11):1338-57
- 27) Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D ve ark. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg* 2007;45:1185–1191
- 28) Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR ve ark. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): Executive summary 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. *J Am Coll Cardiol* 47:1239, 2006.
- 29) Kroger K, Stang A, Kondratieva J ve ark. Prevalence of peripheral arterial disease—results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur J Epidemiol* 2006;21:279–285.
- 30) Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:13–18.
- 31) Hirsch AT, Allison MA, Gomes AS ve ark. A call to action: Women and peripheral artery disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 125:1449, 2012.
- 32) Marso SP, Hiatt WR: Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 47:921, 2006.
- 33) Aboyans V, Criqui MH, Denenberg JO ve ark. Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels. *Circulation* 113:2623, 2006.
- 34) Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:185–192
- 35) Brevetti G, Giugliano G, Brevetti L, Hiatt WR. Inflammation in peripheral artery disease. *Circulation* 122:1862, 2010.
- 36) Owens CD, Ridker PM, Belkin M ve ark. Elevated C-reactive protein levels are associated with postoperative events in patients undergoing lower extremity vein bypass surgery. *J Vasc Surg* 45:2, discussion 9, 2007.
- 37) Pradhan AD, Shrivastava S, Cook NR ve ark. Symptomatic peripheral arterial disease in women: Nontraditional biomarkers of elevated risk. *Circulation* 117:823, 2008.
- 38) Perlstein TS, Pande RL, Beckman JA, Creager MA. Serum total bilirubin level and prevalent lower-extremity peripheral arterial disease: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:166, 2008.

- 39) McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC ve ark. Leg symptoms in peripheral arterial disease: Associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA* 2001; 286: 1599 – 1606.
- 40) McDermott MM, Mehta S, Greenland P. Exertional leg symptoms other than intermittent claudication are common in peripheral arterial disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 387–392.
- 41) Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P ve ark. The assessment of endothelial function: From research into clinical practice. *Circulation* 2012; 126: 753 – 767.
- 42) Vita JA, Hamburg NM. Does endothelial dysfunction contribute to the clinical status of patients with peripheral arterial disease? *Can J Cardiol* 2010; 26(Suppl A): 45A – 50A.
- 43) Gokce N, Vita JA, Bader DS, Sherman DL, Hunter LM, Holbrook M ve ark. Effect of exercise on upper and lower extremity endothelial function in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 90: 124 – 127.
- 44) McDermott MM, Hoff F, Ferrucci L, Pearce WH, Guralnik JM, Tian L ve ark. Lower extremity ischemia, calf skeletal muscle characteristics, and functional impairment in peripheral arterial disease. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 400 – 406.
- 45) Mitchell RG, Duscha BD, Robbins JL, Redfern SI, Chung J, Bensimhon DR ve ark. Increased levels of apoptosis in gastrocnemius skeletal muscle in patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2007; 12: 285 – 290.
- 46) Askew CD, Green S, Walker PJ, Kerr GK, Green AA, Williams AD ve ark. Skeletal muscle phenotype is associated with exercise tolerance in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2005; 41: 802 – 807.
- 47) Robbins JL, Jones WS, Duscha BD, Allen JD, Kraus WE, Regensteiner JG ve ark. Relationship between leg muscle capillary density and peak hyperemic blood flow with endurance capacity in peripheral artery disease. *J Appl Physiol* 2011; 111: 81–86.
- 48) Kikuchi R, Nakamura K, MacLauchlan S, Ngo DT, Shimizu I, Fuster JJ ve ark. An antiangiogenic isoform of VEGF-A contributes to impaired vascularization in peripheral artery disease. *Nat Med* 2014; 20: 1464 – 1471.

- 49) Guo X, Li J, Pang W ve ark. Sensitivity and specificity of ankle-brachial index for detecting angiographic stenosis of peripheral arteries. *Circ J*. 2008;72:605-10.
- 50) Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C ve ark. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017 Mar 21;135(12):e726-e779
- 51) Nicolai SP, Viechtbauer W, Kruidenier LM ve ark. Reliability of treadmill testing in peripheral arterial disease: a meta-regression analysis. *J Vasc Surg*. 2009;50:322-9
- 52) Fife CE, Smart DR, Sheffield PJ ve ark. Transcutaneous oximetry in clinical practice: consensus statements from an expert panel based on evidence. *Undersea Hyperb Med*. 2009;36:43-53
- 53) Smart DR, Bennett MH, Mitchell SJ. Transcutaneous oximetry, problem wounds and hyperbaric oxygen. *Diving Hyperb Med* 2006; 36:72-86
- 54) Dooley J, King G, Slade B. Establishment of reference pressure of transcutaneous oxygen for the comparative evaluation of problem wounds. *Undersea Hyperb Med* 1997; 24: 235-244.
- 55) Burbelko M, Augsten M, Kalinowski MO ve ark. Comparison of contrast-enhanced multi-station MR angiography and digital subtraction angiography of the lower extremity arterial disease. *J Magn Reson Imaging*. 2013;37:1427-35.
- 56) Nilsen R, Dahn I, Lassen NA, Westling H. On the estimation of local effective perfusion pressure in patients with obliterative arterial disease by means of external compression over a Xenon-133 depot. *Scand J Clin Lab Invest* 1967;93(Suppl):29-30.
- 57) Yamada T, Ohta T, Ishibashi H ve ark. Clinical reliability and utility of skin perfusion pressure measurement in ischemic limbs—comparison with other noninvasive diagnostic methods. *J Vasc Surg*. 2008;47:318-23.
- 58) Zhang B, Liang L, Chen W ve ark. An updated study to determine association between gadolinium-based contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *PLoS ONE*. 2015;10:e0129720

- 59) Koelemay MJ, Lijmer JG, Stoker J, Legemate DA, Bossuyt PM. Magnetic resonance angiography for the evaluation of lower extremity arterial disease: a meta-analysis. *JAMA* 2001;285:1338–1345.
- 60) Shareghi S, Gopal A, Gul K ve ark. Diagnostic accuracy of 64 multidetector computed tomographic angiography in peripheral vascular disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;75:23-31.
- 61) Met R, Bipat S, Legemate DA ve ark. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 301:415, 2009.
- 62) McCullough PA, Capasso P. Patient discomfort associated with the use of intra-arterial iodinated contrast media: a meta-analysis of comparative randomized controlled trials. *BMC Med Imaging*. 2011;11:12.
- 63) Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: Patho-physiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Eur Heart J* 34:2444, 2013.
- 64) Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S ve ark. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 373:1765, 2009.
- 65) Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM ve ark. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2004;109:733-9.
- 66) Diehm C, Pittrow D, Lawall H. Effect of nebivolol vs. hydrochlorothiazide on the walking capacity in hypertensive patients with intermittent claudication. *J Hypertens*. 2011;29:1448-56.
- 67) Espinola-Klein C, Weisser G, Jagodzinski A ve ark. β -Blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial. *Hypertension*. 2011;58:148-54.
- 68) Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG ve ark. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD000123.
- 69) Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major

- vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 45:645, discussion 653, 2007.
- 70) Momsen AH, Jensen MB, Norager CB ve ark. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: A systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 38:463, 2009.
- 71) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
- 72) CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-39.
- 73) Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP ve ark. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366:1404-13.
- 74) Bohula EA, Aylward PE, Bonaca MP ve ark. Efficacy and safety of vorapaxar with and without a thienopyridine for secondary prevention in patients with previous myocardial infarction and no history of stroke or transient ischemic attack: results from TRA 2oP-TIMI 50. *Circulation*. 2015;132:1871-9.
- 75) Watson L, Ellis B, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD000990, 2008
- 76) Gardner AW, Parker DE, Montgomery PS ve ark. Efficacy of quantified home-based exercise and supervised exercise in patients with intermittent claudication: A randomized control-led trial. *Circulation* 123:491, 2011
- 77) Bendermacher BL, Willigendael EM, Teijink JA, Prins MH. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD005263
- 78) Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG ve ark. Supervised exercise, stent revascularization, or medical therapy for claudication due to aortoiliac peripheral artery disease: the CLEVER study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:999-1009.
- 79) Fakhry F, Rouwet EV, den Hoed PT ve ark. Long-term clinical effectiveness of supervised exercise therapy versus endovascular revascularization for intermittent claudication from a randomized clinical trial. *Br J Surg*. 2013;100:1164-71.

- 80) Sandri M, Adams V, Gielen S ve ark. Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes: Results of 3 randomized studies. *Circulation* 111:3391, 2005.
- 81) McDermott MM, Guralnik JM, Ferrucci L ve ark. Physical activity, walking exercise, and calf skeletal muscle characteristics in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 46:87, 2007
- 82) Schillinger M, Minar E. Percutaneous treatment of peripheral artery disease: Novel techniques. *Circulation* 126:2433, 2012.
- 83) Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG ve ark. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol.* 1996;25:1172-81.
- 84) Kim SJ, Kim W, Kim JB, Hong MJ, Kang WY, Hwang SH. Determinations of procedural success and patency following subintimal angioplasty in patients with TASC C and D femoropopliteal arterial disease. *Circ J* 2010; 74 (9):1959-1964.
- 85) Scheinert D, Scheinert S, Sax J ve ark. Prevalence and clinical impact of stent fractures after femoropopliteal stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:312-5
- 86) Duda SH, Bosiers M, Lammer J ve ark. Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial. *J Endovasc Ther* 2006;13:701-710
- 87) Graziani L, Silvestro A, Bertone V ve ark. Vascular involvement in diabetic subjects with ischemic foot ulcer: a new morphologic categorization of disease severity. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33(4):453-460
- 88) Gray BH, Grant AA, Kalbaugh CA ve ark. The impact of isolated tibial disease on outcomes in the critical limb ischemic population. *Ann Vasc Surg* 2010;24 (3): 349-359
- 89) Ferraresi R, Centola M, Ferlini M ve ark. Long-term outcomes after angioplasty of isolated, below-the-knee arteries in diabetic patients with critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:336-342.
- 90) Eugster T, Marti R, Gurke L ve ark. Ten years after arterial bypass surgery for claudication: venous bypass is the primary procedure for TASC C and D lesions. *World J Surg.* 2011;35:2328-31.

- 91) Hunink MG, Wong JB, Donaldson MC ve ark. Patency results of percutaneous and surgical revascularization for femoropopliteal arterial disease. *Med Decis Making.* 1994;14:71-81.
- 92) Slovut DP, Lipsitz EC. Surgical technique and peripheral artery disease. *Circulation* 126:1127, 2012
- 93) Menard MT, McPhee JT, Belkin M. Reconstructive surgery for peripheral artery disease. In Creager MA, Beckman JA, Loscalzo J, (eds): *Vascular Medicine: A Companion to Braun-wald's Heart Disease.* 2nd ed. Philadelphia, Elsevier, 2013, pp 268–284
- 94) Chiu KW, Davies RS, Nightingale PG ve ark. Review of direct anatomical open surgical management of atherosclerotic aorto-iliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 39:460, 2010
- 95) Veith FJ, Gupta SK, Ascer E ve ark. Six-year prospective multicenter randomized comparison of autologous saphenous vein and expanded polytetrafluoroethylene grafts in infrainguinal arterial reconstructions. *J Vasc Surg.* 1986;3:104-14.
- 96) Baldwin ZK, Pearce BJ, Curi MA ve ark. Limb salvage after infrainguinal bypass graft failure. *J Vasc Surg.* 2004;39:951-7.
- 97) Palmaz JC, Laborde JC, Rivera FJ ve ark. Stenting of the iliac arteries with the Palmaz stent: experience from a multicenter trial. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1992;15:291–297.
- 98) Soga Y, Iida O, Kawasaki D ve ark. Contemporary outcomes after endovascular treatment for aorto-iliac artery disease. *Circ J* 2012;76 (11):2697–704
- 99) Ichihashi S, Higashiura W, Itoh H ve ark. Long-term outcomes for systematic primary stent placement in complex iliac artery occlusive disease classified according to Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC)-II. *J Vasc Surg.* 2011 Apr;53(4):992-9
- 100) Park KB, Do YS, Kim DI, Kim DK, Kim YW, Shin SW ve ark. The TransAtlantic InterSociety Consensus (TASC) classification system in iliac arterial stent placement: long-term patency and clinical limitations. *J Vasc Intervent Radiol* 2007;18:193-201

- 101) Rundback JH, Peeters P, George JC, Jaff MR, Faries PL. Results From the VISIBILITY Iliac Study: Primary and Cohort Outcomes at 9 Months. *J Endovasc Ther.* 2017 Jun;24(3):342-348
- 102) Olin JW, White CJ, Armstrong EJ, Kadian-Dodov D, Hiatt WR. Peripheral Artery Disease: Evolving Role of Exercise, Medical Therapy, and Endovascular Options. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Mar 22;67(11):1338-57.
- 103) Bosiers M, Deloose K, Callaert J ve ark. BRAVISSIMO: 12-month results from a large scale prospective trial. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2013;54(2): 235–53.
- 104) Bechter-Hugl B, Falkensammer J, Gorny O ve ark. The influence of gender on patency rates after iliac artery stenting. *J Vasc Surg.* 2014;59:1588–1596.
- 105) Timaran CH, Stevens SL, Freeman MB ve ark. External iliac and common iliac artery angioplasty and stenting in men and women. *J Vasc Surg.* 2001;34:440–446.
- 106) Roach AN, Larion S, Ahanchi SS ve ark. The effect of demographic factors and lesion severity on iliac stent patency. *J Vasc Surg.* 2015 Sep;62(3):645-53.
- 107) Reed AB, Conte MS, Donaldson MC, Mannick JA, Whittemore AD, Belkin M. The impact of patient age and aortic size on the results of aortobifemoral bypass grafting. *J Vasc Surg* 2003;37:1219-25.
- 108) De Roeck A, Hendriks JM, Delrue F ve ark. Long-term results of primary stenting for long and complex iliac artery occlusions. *Acta Chir Belg* 2006;106:187-92.
- 109) Park KB, Do YS, Kim JH ve ark. Stent placement for chronic iliac arterial occlusive disease: the results of 10 years experience in a single institution. *Korean J Radiol* 2005;6(4):256–66.
- 110) Leville CD, Kashyap VS, Clair DG ve ark. Endovascular management of iliac artery occlusions: extending treatment to TransAtlantic Inter-Society Consensus class C and D patients. *J Vasc Surg* 2006;43:32e9.
- 111) Ponc D, Jaff MR, Swischuk J ve ark. The Nitinol SMART stent vs Wallstent for suboptimal iliac artery angioplasty: CRISP-US trial results. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15:911–8.

- 112) Scheinert D, Schroder M, Ludwig J ve ark. Stent-supported recanalization of chronic iliac artery occlusions. *Am J Med* 2001;110:708-15.
- 113) Kavaliauskienė Z, Benetis R, Inčiūra D ve ark. Factors affecting primary patency of stenting for TransAtlantic Inter-Society (TASC II) type B, C, and D iliac occlusive disease. *Medicina (Kaunas)* 2014;50(5):287-94.
- 114) Sharafuddin MJ, Hoballah JJ, Kresowik TF, Sharp WJ. Kissing stent reconstruction of the aortoiliac bifurcation. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2008;20(1):50–60.
- 115) Kashyap VS, Pavkov ML, Bena JF ve ark. The management of severe aortoiliac occlusive disease: endovascular therapy rivals open reconstruction. *J Vasc Surg* 2008;48(6):1451–7. 1457.e1-3.
- 116) Lee ES, Steenson CC, Trimble KE, Caldwell MP, Kuskowski MA, Santilli SM. Comparing patency rates between external iliac and common iliac artery stents. *J Vasc Surg* 2000;31 (5):889–94.
- 117) Revuelta SS, Martínez LI, Hernandez MM ve ark. Outcomes of the Endovascular Treatment of Stenotic Lesions versus Chronic Total Occlusions in the Iliac Sector. *Ann Vasc Surg.* 2016 Jul;34:157-63.
- 118) Indes JE, Mandawat A, Tuggle CT, Muhs B, Sosa JA. Endovascular procedures for aorto-iliac occlusive disease are associated with superior short-term clinical and economic outcomes compared with open surgery in the inpatient population, New Haven, Conn *J Vasc Surg* 2010;52:1173-9.
- 119) Timaran CH, Prault TL, Stevens SL, Freeman MB, Goldman MH. Iliac artery stenting versus surgical reconstruction for TASC (TransAtlantic Inter-Society Consensus) type B and type C iliac lesions. *J Vasc Surg* 2003;38:272-8.