



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL KARTAL KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS SAğLIK

UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KARDİYOLOJİ KLİNİğİ

**PERİFER ARTER HASTALARINDA HS-CRP/ALBÜMİN
ORANININ PERKÜTAN TEDAVİNİN BAŞARISINI VE
TEDAVİ SONRASI HASTALIğIN PROGNOZUNU
ÖNGÖREBİLME GÜCÜ**

Dr. Kıvanç EREN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL KARTAL KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS SAğLIK

UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KARDİYOLOJİ KLİNİğİ

**PERİFER ARTER HASTALARINDA HS-CRP/ALBÜMİN
ORANININ PERKÜTAN TEDAVİNİN BAŞARISINI VE
TEDAVİ SONRASI HASTALIğIN PROGNOZUNU
ÖNGÖREBİLME GÜCÜ**

Dr. Kıvanç EREN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Elnur ALİZADE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Hayatimin en zorlu geçen 5 yıllık asistanlık eğitimimin sonunda geldiğinde bana olan katkısını fark edebiliyorum. Sadece bir mesleki bilgi, tecrübe ve beceriden ibaret değil, 5 yıllık eğitimimde bana kattığı insani değerleri kelimelere dökmek mümkün değil. Vicdan, şefkat, sadakat, fedakârlık gibi sözcükler artık bende yeni bir anlam ifade ediyorlar. Bu süreçte beni destekleyen, sevgisini ve şefkatini eksik etmeyen annem Fatma Güler başta olmak üzere tüm aileme teşekkür ederim.

Bana bilgisini ve tecrübesini aktaran, sorumluluk aldırان ve zor kararlar almamı öğreten klinik şefim Prof. Dr. Selcuk Palaya sonsuz teşekkür ederim. Aynı ekipte çalıştığım, beraber sevincimizi ve üzüntümüzü paylaştığımız ve her konuda arkamda olan ve bana yol gösteren Doç. Dr. Zeki Şimşek'e teşekkür ederim.

Üzerimde büyük emeği olan ve kendi meslek sevgisiyle bana kardiyolojiyi sevdiren saygıdeğer Prof. Dr. Cihangir Kaymaz'a teşekkür ederim. Bilgisini ve tecrübesini benden esirgemeyen ve her konuda arkamda olan Prof. Dr. Nihal Özdemir, Prof. Dr. Gökhan Alıcı Prof. Dr. Cevat Kırmı, Prof. Dr. Ramazan Kargın ve diğer tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Bir abi gibi yaklaşan, hatalarımı düzelten ve doğru yolu gösteren hastane içi ve dışı yanımda olan Doç. Dr. Regayip Zehir'e teşekkür ederim.

Tezimde büyük emeği olan ve her konuda arkamda olan aynı zamanda tez danışmanım olan Doç. Dr. Elnur Alizade'ye teşekkür ederim. Tezime büyük emeği olan ve bilgisini benden esirgemeyen Prof. Dr. Ali Karagöz'e teşekkür ederim. Beraber çalıştığım, gece geç saatlerde acil mudhalelerde bulunduğumuz ve her zaman beni sevip sayan meslektaşlarıma teşekkür ederim

Başta eşkıdemlerim Uzm. Dr. Yusuf Bilen ve Dr. Ünal Güler ve beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.2. RİSK FAKTÖRLERİ	4
2.3. PATOFİZYOLOJİ.....	5
2.4. KLİNİK VE FİZİK MUAYNE	7
2.4.1. Semptomlar	7
2.4.2. Fizik Muayene.....	11
2.4.3. PAH Sınıflaması.....	11
3. PAH TANI VE TEST	13
3.1. AYAK BİLEĞİ – BRAKİYAL İNDEKSİ (ABI)	13
3.2. KOŞU BANDI EGZERSİZ TESTİ.....	14
3.3. DOPLER ULTRASONOGRAFİ VE DUPEKS ULTRASONOGRAFİ.....	14
3.4. MANYETİK REZONANS ANJİYOĞRAFİ (MRA)	15
3.5. BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİK ANJİYOĞRAFİ (CTA)	15
3.6. KONVANSİYONEL KONTRASTLI ANJİYOĞRAFİ.....	16
4. TEDAVİ VE PROGNOZ.....	17
4.1. HİPERLİPİDEMİ TEDAVİSİ	18
4.2. SİGARANIN BIRAKILMASI.....	18
4.3. DİYABETİN REGÜLASYONU	18
4.4. KAN BASINCI KONTROLÜ	19
4.5. ANTİ-PLATELET TEDAVİ	19
4.6. ANTİ-KOAGÜLAN TEDAVİ.....	20

4.7. EGZERSİZ TEDAVİSİ.....	21
4.8. MEDİKAL TEDAVİ.....	22
4.9. ENDOVASKÜLER TEDAVİ (PERKÜTAN TRANSLUMİNAL ANJİYOPLASTİ VE STENTLEME)	23
4.9.1. Balon Anjiyoplasti	23
4.9.2. Bare Metal Stentleme	24
4.9.3. İlaç Kaplı Stentleme (DES).....	25
4.9.4. Kaplı Stent İle Stentleme (Graft Stent)	25
4.9.5. İlaç Kaplı Balon (DEB) Anjiyoplasti	26
4.9.6. Trombektomi ve Aterektomi.....	27
4.10. CERRAHİ REVASKULERİZASYON.....	27
5. GEREÇ VE YÖNTEM	30
5.1. YÖNTEM.....	31
5.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	32
6. BULGULAR.....	34
7. SONUÇ	42
8. TARTIŞMA	43
KAYNAKLAR	46

KISALTMALAR

ABI	: Ayak Bileği-Kol İndeksi
ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
AF	: Atrial Fibrilasyon
AHA	: Amerikan kalp birliği
AKS	: Akut Koroner Sendrom
ALİ	: Akut UzuV İSkemiSİ
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokerleri
ASA	: Asetilsaisilik Asit
BMS	: Bare Metal Stent
CABG	: Koroner Arter Baypas Greft
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
Cİ	: Güven Aralığı
CİA	: Common İliak Arter
CLI	: Kritik UzuV İskemisi
CRP	: C-Reaktif Protein
CT	: Bilgisayarlı Tomografi
CW	: Sürekli Dalga
DA	: Dijital Anjiyografi
DEB	: İlaç Kaplı Balon
DES	: İlaç Kaplı Stent
DSA	: Dijital Substraksiyon Anjiyografi
DUS	: Dupleks Ultasonografi
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EİA	: Eksternal İliak Arter
EKG	: Elektrokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
GLP1	: Glukagon Like Protein 1
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HL	: Hiperlipidemi

HT	: Yüksek Tansiyon
KAG	: Koroner Anjiyografi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBH	: kronik böbrek Hastalığı
KKY	: Konjestif Kalp Yetersizliği
KMP	: Kardiyomiyopati
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MACE	: Majör Advers Kardiyovasküler Olay
MI	: Miyokard İnfaktüsü
MRA	: Manyetik Rezonans Anjiyografi
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NOAK	: Yeni Nesil Oral Antikoagülan
OAK	: Oral Antikoagülan
OR	: Odds Oranı
PAH	: Perifer Arter Hastalığı
PCSK9	: Proprotein Konvertaz Subtilisin/Kexin Tip 9
PDE2	: Fosfodiesteraz 3
PTA	: Perkütan Translüminal Anjioplasti
PTFE	: Politetrafloroetilen
PW	: Aralıklı Dalga
SFA	: Süperfisyal Femoral Arter
SGLT2	: Sodyum Glikoz Transporter 2
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
SVO	: Serebrovasküler Olay
TASC II	: Trans Atlantik Toplumlararası Konsensüs
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
USG	: Ultrason
VKA	: K Vitamini Antagonisti

TABLO LİSTESİ

Tablo 1:	Perifer Arter Hastalığında Risk Faktörlerinin Göreceli Olasılık Oranı (OR).....	4
Tablo 2:	Kladikasyonun Ayırıcı Tanısında Vasküler ve Ekstravasküler Sebepler.....	8
Tablo 3:	PAH Şüphelendiren Öykü ve Fizik Muayene Bulguları.....	8
Tablo 4:	Kladikasyonun PAH Dışı Sebepleri ve Karakteristik Özellikleri.	9
Tablo 5:	PAH da Kullanılan Fontaine ve Rutherford Sınıflaması.....	12
Tablo 6:	PAH Hastalarında 2017 ESC Kılavuzuna Göre Medikal Tedavi Önerileri	23
Tablo 7:	Periferik Stentlemede Kullanılan 3 Çeşit Stent Tipleri ve Birbirlerine Göre Avantajları ve Dezavantajları	26
Tablo 8:	CRP/Albümin Sınıflamasına Göre Klinik ve Demografik Özellikler.....	35
Tablo 9:	CRP/Albümin High ve CRP/Albümin Low Gruplar Arasındaki Perifer Arter Hastalığına Yönelik Karşılaştırma	38
Tablo 10:	Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi.....	40

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:	Normal Sağlıklı Damardan Atherom Plak Formasyonu ve Hastalığın Progresyon Evreleri	5
Şekil 2:	Normal Arteriyel Laminer Akım (Üst Resim) Ve Stenoza Bağlı Türbülant Akım ve Endotel Disfonksiyonu.....	6
Şekil 3:	1 ve 2 de Granülasyon Dokusu İçeren ve Medial Malleol Komşuluğunda Venöz Ülserler	10
Şekil 4:	Düzensiz Sinirli Ayak Parmaklarında Soluk Zeminde Gelişen Arteriyel Ülser Yara Örnekleri.....	10
Şekil 5:	Ayak Tabanında Derin Nöropatik Ülser Örnekleri.....	10
Şekil 6:	Ayak Bileği – Brakiyel İndeks Ölçümü.....	14
Şekil 7:	Aortik Bifurkasyondan DSA (A) ve DA(B) Görüntüleri. Sol Ana İliak Arter (CIA) de Stenotik Segment Saptanmıştır	16
Şekil 8:	A: Sperfisyal Arterde (SFA) Kronik Total Oklüde Lezyon. B: SFA Lezyonuna Uygulanan Balon Anjiyoplasti. C: Balon Anjiyoplasti Sonrası Revaskülerize Edilen SFA	24
Şekil 9:	Eksternal İliak Arter (EIA) Ruptürü ve Graft Stent ile Kapatılması. A: Ruptüre ve Ekstravazasyon Olan EIA. B: Kaplı Stentin, Ruptüre Alana İmplantasyonu. C: Stent İmplantasyon Sonrası Ekstravazasyonun Sonlanması.....	26
Şekil 10:	Aorto-İliak Lezyonların TASC II Sınıflaması	28
Şekil 11:	Femoropopliteal Lezyonların TASC II ye Sınıflandırılması	29
Şekil 12:	CRP/Albümin Cutpoint Değeri İçin Maksimal Seçili Rank İstatistik Modeli.....	34
Şekil 13:	CRP/Albümin High (Kırmızı) ve CRP/Albümin Low (Mavi) Grupların 48 Aylık Sure Boyunca Restenoz Oranları.....	37
Şekil 14:	Perifer Arter Hastalarının Lezyon Tutulumuna Göre Dağılımı.....	39
Şekil 15:	CRP/albümin ve Restenoz Riski için Parsiyel Etki Grafiği.....	39
Şekil 16:	Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi ile Elde Edilen Hazard Regresyon Şeması.....	41

ÖZET

PERİFER ARTER HASTALARINDA HS-CRP/ALBÜMİN ORANININ PERKÜTAN TEDAVİNİN BAŞARISINI VE TEDAVİ SONRASI HASTALIĞIN PROGNOZUNU ÖNGÖREBİLME GÜCÜ

Amaç: Perifer arter hastalığı (PAH) çoğunlukla aterosklerotik zeminde gelişen, insidansı yaşla birlikte artan ve dünyada hayat kalitesini azaltan önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. PAH da endovasküler tedavinin son yıllarda önemi sıklıkla artmakta olup daha önceden amputasyon ya da kronik ekstremité iskemisi (CLI) gibi hayat kalitesini düşüren sonuçların azaldığı gözükmemektedir. Medikal tedavinin ya da cerrahi revaskülerizasyonun, endovasküler tedaviye göre nispeten durağan kalması, endovasküler tedavinin önemini gitgide arttırmaktadır. Nispeten yeni gelişen bu tedavi yönteminin uzun dönem sonuçları değişken olmakla beraber literatüre de yeterli veri bulunmamaktadır. Restenozun, endovasküler tedavi alan hastalarda sık görüldüğü bilinmektedir fakat restenoz belirteçleri yeni çalışmalar ile şekil almaktadır. PAH, ateroskleroz zemininde gelişen ve diğer aterosklerotik hastalıklar ile ortak risk faktörleri olduğu bilinmektedir. Koroner arter hastalığı (KAH) ya da iskemik serebrovasküler hastalıklar gibi diğer aterosklerotik zeminde gelişen hastalıklar gibi, PAH patogenezinde inflamasyon rol almaktadır. C- reaktif proteini (CRP) inflamasyonda yükselen özgül olmayan bir biyomarker olarak bilinmektedir. Albümin ise anti-inflamatuar özellikleri olan ve inflamatuvar süreçlerde seviyesi düşen bir serum proteini olarak bilinmektedir. Yaptığımız bu çalışmada CRP/albümin oranının, PAH da endovasküler tedavinin revaskülerizasyon başarısı ile ilişkisini ve restenoz ile olan ilişkisi araştırıp bir restenoz belirteci olarak klinik kullanımını değerlendirmeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntem: 2016 ile 2020 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, alt ekstremité PAH nedeni ile endovasküler revaskülerizasyon tedavisi olan hastalar tarandı. Bu tarihler arasında takipte olan ya da takibe alınan 404 hasta 48 aylık takip süreci retrospektif olarak incelendi. Hastalar TASC II sınıflamasına göre sınıflandırılıp çeşitli

demografik ve klinik özellikleri araştırıldı. Hastaların endovasküler tedaviye yönelik detayları incelendi. Takip süresi boyunca revaskülerize olup tekrar restenoz gelişen hastalar not edildi.

Bulgular: 404 hastada 48 aylık takip süresi boyunca 188 (%46.5) hastada restenoz gelişmiştir. Maksimal seçili rank istatistik analizine göre CRP/albumin cutpoint 0.790 değerine göre hastalar iki gruba ayrıldı. CRP/albumin yüksek olan grupta restenoz oranı %81.5 (n:88) iken, CRP/albumin oranı düşük olan grupta bu oran %33.8 (n:100) olarak saptandı. CRP/albumin yüksek grubunda hipertansiyon, LDL seviyesi, diyabet, KAH, geçirilmiş inme, atrial fibrilasyon, sigara kullanımı, yaş ve erkek cinsiyet oranların daha yüksekti (hepsi için $p<0.001$). Çoklu değişkenli analizde, CRP/albumin yüksek olan grupta sadece; hipertansiyon, KAH, CRP/albumin, TASC C lezyonunun varlığı, TASC D lezyonunun varlığı istatistiksel olarak anlamlı restenoz belirteci olduğu saptanmıştır (sırası ile $p=0.004$, $p=0.002$, $p=0.002$, $p<0.001$, $p<0.001$).

Sonuç: Çalışmamız CRP/albumin oranının 0.790 değerinden yüksek olması, PAH da endovasküler tedavi alan hastalarda restenoz gelişimi için bağımsız bir belirteç olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelime: Perifer arter hastalığı, restenoz, CRP/albumin, Endovasküler revaskülerizasyon.

ABSTRACT

HS-CRP/ALBUMIN RATIO AS A PREDICTOR OF SUCCESSFUL REVASCULARIZATION AND THE PROGNOSIS OF DISEASE AFTER TREATMENT IN PERIPHERAL ARTERY PATIENTS

Objective: Peripheral artery disease (PAD) is an important cause of mortality and morbidity. It is an atherosclerotic disease that reduces the quality of life and its incidence increases with age. The importance of endovascular treatment in PAD has increased in recent years. Amputations and chronic limb ischemia (CLI) are the end stages of untreated PAD in most patients and due to advances in endovascular treatment their frequency is decreasing. In recent years, developments in medical treatment options and surgical revascularization in PAD remained static and hence the importance and the scope of endovascular treatment in PAD increased drastically. Long term outcomes of endovascular treatment in PAD are variable at best, there simply isn't enough data to arrive to conclusions. Restenosis of the target vessel is known to be common among PAD patients but research for predicting restenosis and developing markers for predicting restenosis is still ongoing. PAD is known to develop on atherosclerotic vessels, it has similar risk factor with other atherosclerotic diseases like coronary heart disease (CHD) and ischemic cerebrovascular disease (CVD). C-reactive protein (CRP) is known to be a non specific inflammation marker that increases in inflammatory states. Albumin known to be the most abundant protein in blood serum which has anti-inflammatory properties and its concentration decreases in inflammatory states. In this study, we aim to investigate the relationship between CRP/albumin ratio and the revascularization success rate as well as the restenosis rate in PAD patients who received endovascular treatment.

Materials and Methods: Between 2016 and 2020 patients who received endovascular revascularization treatment due to lower extremity PAD at Health Sciences University Kartal Koşuyolu Training and Research Hospital were included in our study. 404 patients were examined retrospectively during a 48 month period. The patients were classified according to TASC II classification and various

demographic and clinical features were investigated. Details regarding the endovascular treatment of the patients were examined. During the follow up period, patients who were revascularized and developed restenosis were noted.

Results: Among the 404 patients that were included in the study, 188 (46.5%) patients developed restenosis in the revascularized artery in the following 48 months. According to maximally selected rank analysis, the patients were divided into two groups according to CRP/albumin cutoff value of 0.790. The restenosis rate was 81.5%(n:88) in the CRP/albumin high group and the restenosis rate was 33.8%(n:100) in the CRP/albumin low group. The presence of hypertension, serum LDL level, diabetes, CAD, history of ischemic stroke, atrial fibrillation, smoking, age and male gender were all higher in the CRP/albumin high group ($p<0.001$ for all). In the multivariate model analysis, hypertension, CAD, CRP/albumin ratio and presence of TASC C and D lesions were found to be independent predictors of restenosis ($p=0.004$, $p=0.002$, $p=0.002$, $p<0.001$, $p<0.001$, respectively).

Conclusion: Our study shows that CRP/albumin ratio greater than 0.790 is an independent predictor for developing restenosis after endovascular revascularization in PAD patients.

Keywords: Peripheral artery disease, restenosis, CRP/albumin, Endovascular revascularization.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar dünya geleninde sıklığı artmakla beraber mortalitenin en sık sebebidir. Ateroskleroz patogenezi ile başlayan süreçte etkilenen damarın uç organında iskemi ve buna bağlı fonksiyon kaybı ile çeşitli klinik sonuçlar oluşturabilmektedir. Koroner arterlerde oluşabilecek ateroskleroz ve buna sekonder iskemide koroner arter hastalığı (KAH) oluşurken, periferik arterle oluşacak iskemide perifer arter hastalığı (PAH) gelişmektedir (1). PAH dünya genelinde 200 milyonun üzerinde insani etkilemektedir (3). Perifer arter hastalığı, koroner arterler ve aort dışında vücudun diğer tüm arterlerdeki patolojiyi kapsar (2). Diğer aterosklerotik zeminde gelişen hastalıklar ile ortak risk faktörleri içerir. PAH sıklığı yaş ile artmakta olup, diyabet, hipertansiyon, sigara kullanımı ve KAH da sıklığı arttığı bilinmektedir. PAH asemptomatik olabileceği gibi en sık semptomu aralıklı kladikasyo dur. Kladikasyo haricinde, kronik kritik ekstremite iskemisi (CLI), akut ekstremite iskemisi, ülser yaralar ve amputasyon gibi ileri evre klinik sonuçlar oluşturabilmektedir. PAH hastaları başta KAH olmak üzere vücudun diğer aterosklerotik hastalıkları için risk altındadır. PAH hastaları majör kardiyovasküler olaylar (MACE) gelişmesi açısından risk altındadır ve ileri evre perifer arter hastalığında ise bu risk artmaktadır (2).

Perifer arter hastalığında semptomlar genellikle hastaların mobilitesi ile ilişkili olduğundan hayat kalitesini ciddi olarak düşürebilmektedir. Egzersiz toleransının azalmasından amputasyona kadar çeşitli morbiditelere sebep olabilmektedir.

Perifer arter hastalığının tedavi stratejisi semptomları azaltmak ve hayat kalitesini arttırmayı hedefler. Egzersiz terapisi, medikal tedavi, endovasküler ve cerrahi revaskülarizasyon başlıca tedavi stratejileridir (5). Tedavi modalitelerinden en yenisi ve diğerlerine kıyasla endikasyonları ve kullanımı artmakta olan endovasküler tedavidir. Endovasküler tedavide, etkilenen artere perkütan girişimle revaskülarizasyonu hedeflenmektedir. Endovasküler tedavinin sıklığı ve yaygınlığı zaman içinde artmakla beraber, amputasyon ve doku kaybı gibi PAH da ileri seviye klinik sonuçların sıklığı azalmaktadır. Geçmişte, revaskülerize edilemeyen hastalar,

ekstremitte kaybı ile sonuçlanırken endovasküler tedavinin gelişmesi ile beraber ekstremitte kaybı azalmaktadır. Endovasküler tedavi nispeten yeni gelişen bir tedavi modalitesi olduğu için literatüre de tedavinin ileri dönem klinik sonuçları ise henüz tam olarak şekillenmemiştir (8).

Ateroskleroz, perifer arter hastalığında altta yatan patofizyolojinin en önemli nedenidir. Aterosklerozun inflamasyon ile olan ilişkisi yakından bilinmektedir. İnflamasyona sekonder gelişen ateroskleroz perifer arter hastalığına sebep olurken, inflamasyonun belirteçleri ise perifer arter hastalığını öngörebilmektedir. CRP spesifik olmayan bir inflamasyon belirtecidir. İnflamatuvar yollarda serum seviyesi yükselir. PAH ın sıklığı ve şiddetini serum CRP seviyesi ile korelasyon gösterir (17,19). Albümin ise karaciğerde üretilen, dokular arası madde transportu başta olmak üzere çeşitli görevleri olan bir serum proteindir. Albümin anti-inflamatuvar özellikleri olduğu bilinmektedir ve hipoalbümeni sıklığının inflamatuvar zeminde gelişen hastalıklarda arttığı bilinmektedir (20,21).

Endovasküler tedavide hedef arter revaskülerize edilse bile restenoz görülebilir. Restenoz, endovasküler işlemle ilgili olabileceği gibi PAH ın şiddeti ve klinik özelliklerine de bağlıdır. PAH da restenoz gelişme sıklığı inflamatuvar belirteçlerle beraber korele olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (16). Daha önce yapılan çalışmalarda çeşitli inflamatuvar ve anti-inflamatuvar belirteçler kullanılarak diğer aterosklerotik hastalıkların klinik sonuçlarını predikte ettiği gösterilmiştir. CRP seviyesi, serum LDL/HDL oranı ile kombine edildiğinde perifer arter hastalığının gelişmesi için bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir (5). Yaptığımız bu çalışmada, CRP/albümin oranının perifer arter hastalığında revaskülerizasyon başarı oranını ve takibinde tekrar restenoz gelişme riskini gösteren bir belirteç olduğunu kanıtlamayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

Perifer arter hastalığı (PAH) genelde üst ve alt ekstremitedeki arterlerin akut veya kronik bir şekilde daralması veya tıkanmasına bağlı oluşan iskemi ve potansiyel doku kaybı ile karakterizedir (1). PAH en sık olarak ateroskleroz zemininde gelişmekte olup akut tromboz, vaskülit, fibromusküler displazi ve kompartman sendromu da bu hastalığa yol açabilir. Günümüzde periferik arter hastalığı sadece alt ve üst ekstremitate arterlerini kapsamayıp, karotis arterlerin, renal arterlerin patolojilerini de kapsamaktadır.

Aterosklerotik PAH, serebral ateroskleroz ve koroner ateroskleroz ile sık birliktelik gösterir. Majör advers kardiyovasküler olayların (MACE) risk faktörleri çoğunlukla aterosklerotik PAH için de geçerlidir (2). Serebral ve koroner aterosklerozun eşlik ettiği perifer arter hastaları daha fazla risk altındadır. PAH hasatları, aralıklı kladikasyon, kronik ekstremitate iskemisi ve akut perifer arter iskemisi gibi morbiditeler için risk altındadır (3). Morbiditeler hayat kalitesini düşürmekte ve hastalığın ileri evrelerinde hayatı tehdit etmektedir (7).

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

PAH prevalansı kullanılan yöntemlere göre çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Çoğu epidemiyolojik çalışmada PAH tanısı için invaziv olmayan ayak bileği-kol indeksi (ABI) kullanılmıştır. ABI ayak bileği ile brakiyal arterden alınan arteriyel tansiyon ölçümünün oranıdır. ABI ölçümlerine göre PAH prevalansı 40 yaş altı insanlar için %6 iken 65 yaş üstü için %20 civarındadır (6,7). Dünya çapında yaklaşık 200 milyon insan PAH dan etkilenmektedir ve bunların 40 milyonu Avrupa'dadır (8). Çoğu çalışmada PAH prevalansı erkek cinsiyette daha fazladır. PAH da kardinal semptom olan aralıklı kladikasyon yaşla beraber artış göstermektedir. 40 yaş üstü insanlarda aralıklı kladikasyon insidansı %1 ile %4.5 arasındadır (1,6). PAH olan hastalarda aralıklı kladikasyon insidansı %10 ile %30 arasındadır (1,11). Kritik ekstremitate iskemisi (CLI), PAH hastalarında %1 ile %2 civarında görünürken, amputasyon ve ekstremitate kaybı %1 den daha az görülmektedir (3,12).

2.2. RİSK FAKTÖRLERİ

PAH ile en sık ilişkilendirilen risk faktörleri sigara kullanımı, diyabet mellitus (DM), dislipidemi, arteriyel hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı ve serum CRP konsantrasyonudur. Koroner arterlerin aterosklerozuna sebep olan risk faktörleri çoğunlukla perifer arter hastalığına da sebep olmaktadır. Bazı çalışmalar aktif sigara kullanımının 2 ile 4 kat PAH riskini arttırdığını göstermiştir (13,14). DM olan PAH hastalarında ise hastalık genellikle çok daha ileri evrede saptanmıştır (15). Femoral ve popliteal arterin tutulumu diyabeti olmayan hastalarda diyabeti olanlara göre benzer iken, daha distal olan peroneal ve tibial arter tutulumu diyabetli PAH hastalarında daha sık gözükmemektedir (16). CLI ve amputasyon diyabeti olan PAH hastalarında, diyabeti olmayanlara göre daha sık izlenmektedir (15). DM ve sigara kullanımından sonra, hiperlipidemi (HL) de PAH ile yakından ilişkilidir. Yüksek total kolesterol veya düşük ağırlıklı lipoprotein (LDL) seviyesi hem PAH hem de kladikasyo riskini arttırmaktadır (17,18). Hipertrigliseridemi tek başına PAH için bir risk faktörü oluşturmaktadır. Arteriyel hipertansiyon (HT), PAH riskini 1.3 ile 2.2 kat arttırmaktadır (17,18). Ateroskleroz zemininde gelişen perifer arter hastalığının patogenezinde kronik inflamasyon rol almaktadır ve yüksek Serum CRP, monosit ve fosfolipaz A₂ PAH riskini arttırdığını göstermiştir (19,22). Anti oksidan ve anti inflamatuvar olarak bilinen serum markerları da ateroskleroz riskini azalttığı gösterilmiştir. Endojen anti oksidan ve anti inflamatuvar olarak bilinen serum bilirubin PAH prevalansını azaltmaktadır (22).

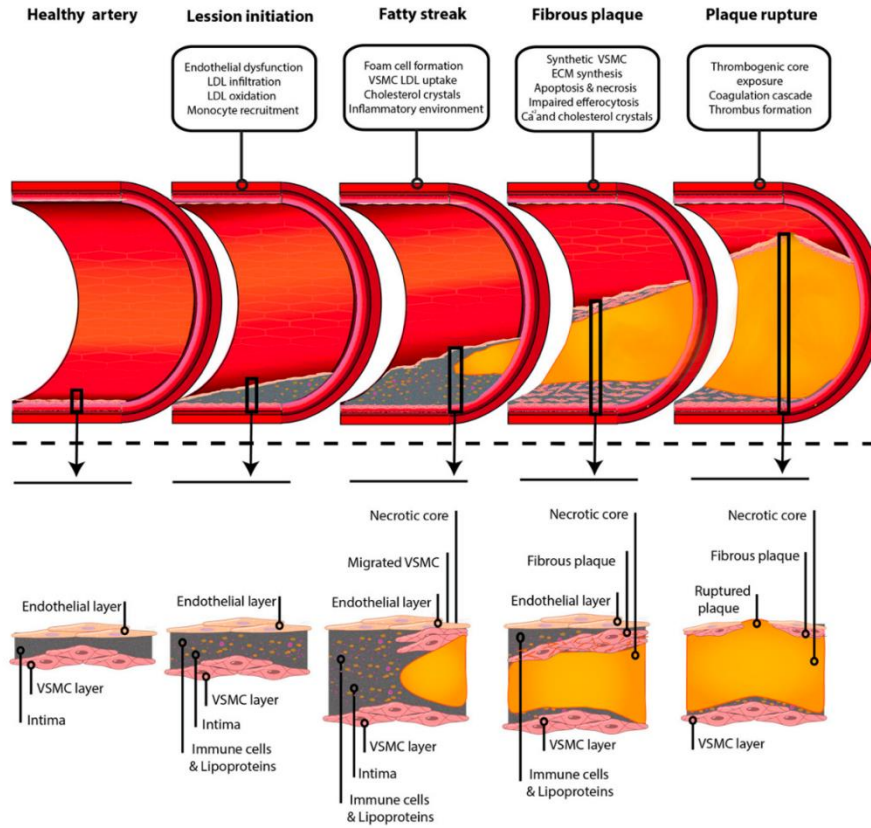
Tablo 1: Perifer Arter Hastalığında Risk Faktörlerinin Göreceli Olasılık Oranı (OR) (5).

Risk Faktörü	OR (%95 CI)
Sigara Kullanımı	4.46
Diyabet mellitus	2.71
Hipertansiyon	1.75
Dislipidemi	1.68
Hiperhomosisteinemi	1.92
Kronik Böbrek Hastalığı	2.00
İnsülin Direnci	2.06
Serum CRP düzeyi	2.20

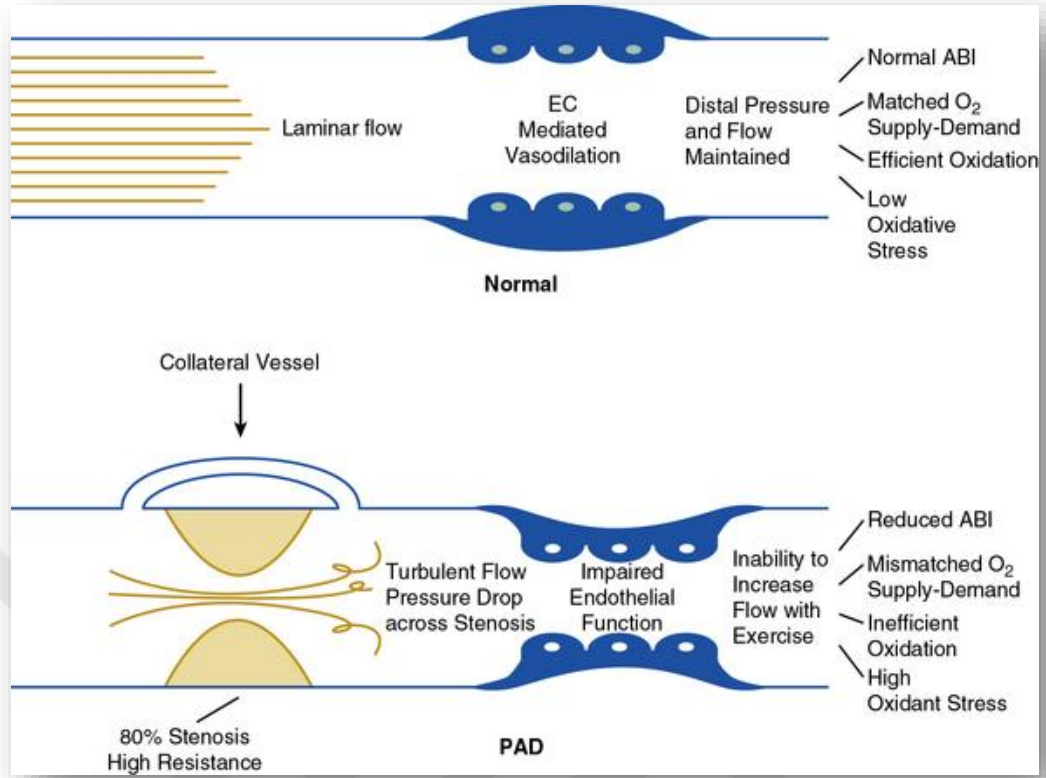
Kısaltmalar: Güvenlik aralığı (CI)

2.3. PATOFİZYOLOJİ

Ateroskleroz damar duvarında kalsifikasyon ve lipit birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Endotel disfonksiyonu ile başlayan bu süreç, inflamatuvar yolakların aktivasyonu ile atherom plak formasyonu ve damar lümeninde daralma ile sonuçlanmaktadır. Aterosklerotik damar hastalığı, koroner arter hastalığı, serebral vasküler hastalıklarla beraber tüm dünyada ölümlerin en sık sebebidir (3). Endotel disfonksiyonunu takiben tunika intimada biriken LDL çeşitli aterosklerotik ve inflamatuvar yolakları aktive ederek intimada monosit hücrelerinin toplanmasına neden olmakta. Monositler intimada diferansiye olarak makrofoj aktivasyonu ve LDL emilimi ile köpük hücre oluşumu gerçekleşir. Köpük hücrelerin intimada birikmesiyle inflamatuvar yolaklar burada remodeling surecini başlatır ve yağlı çizgilenme oluşumu gerçekleşir. Yağlı çizgilenme aterosklerotik damar hastalığının öncül formu olup hastalık ilerledikçe atherom plaklara dönüşüp damar lümenini daraltarak etkilenen bölgenin distaline kan akımı azalmaktadır (3,7,9).



Şekil 1: Normal Sağlıklı Damardan Atherom Plak Formasyonu ve Hastalığın Progresyon Evreleri



Şekil 2: Normal Arteriyel Laminar Akım (Üst Resim) Ve Stenoza Bağlı Türbülant Akım ve Endotel Disfonksiyonu

Perifer arter hastalığının ana semptomu olan aralıklı kladikasyon perifer dokunun ihtiyacı olan oksijen miktarının dolaşım sistemi tarafından karşılanmamasından kaynaklanmaktadır. Oksijenin arz ve talep uyumsuzluğu koroner arterlerde angina pectorise sebep olmaktadır. Perifer dokuya yetersiz oksijen sunumu ve perifer dokuda yetersiz oksijen kullanımı da eklenince oluşan hipoksi, laktat başta olmak üzere birçok metabolit in perifer dokuda birikmesine sebep vermektedir (4). Metabolitler lokal duyu reseptörleri aracılığı ile ağrı duyusunu tetikleyip kladikasyoya neden olmaktadır. Aralıklı kladikasyoda hasta istirahat halinde ağrısı olmazken efor sırasında ağrıyı hissetmektedir. İstirahatte oksijen talebi düşük olduğundan perifer arterlerdeki kısıtlı akım bu talebi karşılamakta iken, CLI olan hastalarda yaygın perifer arter hastalığından dolayı istirahatte bile bu oksijen talebini karşılayamamaktadır ve istirahat ağrısı meydana gelmektedir (10).

Damarlardaki kan akımı Perfüzyon basıncı ile doğru orantılı iken periferik vasküler direnç ile ters orantılıdır. Damarda oluşan stenoz kan akımını azaltmakta iken

stenoz derecesi ile azalan kan akımı arasında doğrusal bir ilişki yoktur. Damardaki akım miktarı arttıkça stenozun yarattığı akım kısıtlılığı eksponansiyel olarak artacaktır (14). Damar lümenindeki daralma %50 üzerinde ise istirahat halinde bile distal akımda kısıtlılık yaratırken, egzersiz gibi artmış damar akımı olduğu durumlarda bu kısıtlılık çok daha erken görülebilir. Egzersiz halinde metabolik ihtiyaç artacağından ve yetersiz perfüzyondan dolayı H^+ , K^+ , adenosin, laktik asit, nitrik oksit gibi çeşitli metabolitler birikip ve periferik vasküler yapılarda vazodilatasyona sebep olmaktadır. Stenotik alan vazodilatasyona uğrayamadığından distal perfüzyon artmadığı gibi, vazodilatasyona sekonder perfüzyon basıncı düşmektedir. Egzersiz sırasında kas içi basıncı da artacağından vazodilatasyonun yarattığı düşük perfüzyon basıncı ile beraber distal dokularda kan akımı tamamen durabilir (15).

2.4. KLİNİK VE FİZİK MUAYNE

2.4.1. Semptomlar

Perifer arter hastalığında kardinal semptom ekstremité ağrısıdır. İstirahat halinde ya da egzersiz sırasında olabilir. Aralıklı kladikasyo egzersiz sırasında ortaya çıkan hastalıklı damarın beslediği ekstremitéde ortaya çıkan ağrı, hissizlik veya rahatsızlık hissidir ve istirahat ile geriler. Stenotik damar segmenti genellikle semptomun olduğu bölgenin proksimalindedir. Kalça veya uyluk bölgesinde kladikasyo olan hastanın damar hastalığı genelde aorta ya da iliak arterlerdedir. Bacak kladikasyosu ise genellikle femoral ya da popliteal arterde daralmaya bağlıdır. Gastrokineus kası yürüyüş esnasında en çok oksijen ihtiyacı olan kas grubu olup hastaların kladikasyo şikâyeti genellikle bu bölgededir. Ayak ve ayak bileğinde kladikasyo olması patolojinin tibial ya da femoral arterde olduğunu göstermektedir. Semptomlar genellikle egzersiz sonlandırıldıktan sonra birkaç dakika içinde geçer (24). Kladikasyonun şiddeti genelde anamnez ve fizik muayene ile saptanırken daha objektif olması amacıyla çeşitli anketler geliştirilmiştir. Edinburgh kladikasyo anketi ve üzerine geliştirilen San Diego kladikasyo anketi kladikasyonun tespiti ve derecelendirmesi için standart yürüyüş mesafesi ve ağrı seviyesinden daha etkilidir (23,24).

Kladikasyonun ayırıcı tanısında aterosklerotik olmayan perifer arter hastalıkları vardır. Arteriyel emboli, Takayasu vaskülit, Tromboanjinit obliterans, aort koarktasyonu, ekstra arteriyel bası oluşturacak kompartman sendromları da kladikasyo oluşturabilir. Kladikasyonun vasküler olmayan sebepleri arasında lumbosakral radikülopati, spinal stenoz, disk hernisi, dejeneratif eklem hastalıkları yer almaktadır. Vasküler olmayan nedenler genelde çok daha kısa yürüyüş mesafesinde kladikasyo ile karakterize olup sadece ayakta durmakta bile ağrı hissiyatı oluşabilir. Bu tarz oluşan kladikasyo nörojenik psödokladikasyo denir. Eklem patolojilerinde oluşan kladikasyo mekanik ağrı karakterinde olup pozisyon ve palpasyon ile şiddeti değişir. Aterosklerotik kladikasyoda farklı olarak istirahatte hemen geçmeyebilir. Kompartman sendromu ve ekstra arteriyel bası ise sık olarak venöz yetersizliğinde görülebilir. Uzun süreli ayakta kalma durumlarından sonra etkilenen bölgede intersitisyel ödem, kapiller seviyede periferik perfüzyonun bozulmasına bağlıdır. Bir glikojen depo hastalığı olan McArdle sendromunda ise iskelet kasında fosforilaz enzimin eksikliğine bağlı oluşan ve kladikasyoyu taklit eden semptoma sahiptir. Tablo 2 ve 4 de kladikasyonun ayırıcı tanısı hakkında hastalıklar ve bulguları verilmiştir.

Tablo 2: Kladikasyonun Ayırıcı Tanısında Vasküler ve Ekstravasküler Sebepler

Vasküler sebepler	Vasküler olmayan sebepler
Ateroskleroz	Lumbosakral Radikülopati (spinal herni, spinal stenoz, dejeneratif eklem hastalıkları)
Tromboz	Artrit (diz, kalça)
Vaskülit	Venöz yetmezlik
Aort Koarktasyonu	Myozit
Fibromusküler Displazi	McArdle Sendromu
Ekstravasküler Bası (Kompartman sendromu)	Venöz Yetmezlik
Adventisyel Kist	

Tablo 3: PAH Şüphelendiren Öykü ve Fizik Muayene Bulguları

Öykü	Fizik Muayene
Aralıklı kladikasyo	Anormal alt ekstremite nabız muayenesi
Bozulmuş yürüme fonksiyonu	Üfürüm Duyulması
İskemik Dinlenme ağrısı	İyileşmeyen alt ekstremite yarası
	Diğer Hipoksiyi düşündüren bulgular (soğuk kuru cilt, elevasyon ile bölgenin soluklaşması)

Tablo 4: Kladikasyonun PAH Dışı Sebepleri ve Karakteristik Özellikleri.

Durum	Konum	Karakteristik	Egzersiz etkisi	Dinlenmenin etkisi	Pozisyonun etkisi	Diğer özellikler
Baker kisti	Diz arkası ve kalf	Şişlik ve sertlik	Egzersizle artar	İstirahatte mevcuttur	Yok	Aralıklı değildir
Venöz Kladikasyo	Kalf on planda olmak üzere tüm bacak	Sertlik ve buna bağlı ağrı	Egzersizle ortaya çıkar	Yavaşça azalır	Elevasyon ile azalır	Venöz Staz bulgari ve Derin ven tromboz öyküsü
Kompartman sendromu	Kalf bölgesi	Sertlik ve buna bağlı ağrı	Ağır egzersiz sonrası	Çok yavaşça azalır	Dinlenmede geçer	Kas kütlesi yüksek olan atletlerde
Spinal stenoz	Bilateral kalça bölgesi	Ağrı ve güçsüzlük	Tipik kladikasyoyu taklit eder	Değişkendir	Spinal fleksiyon ile azalır	Ayakta durmak ağrıyı artırır
Sinir kökü basısı	Bacaktan aşağıya yansıyan ağrı	Keskin batıcı ağrı	Oturmak, yürümek ya da ayakta durmak tetikleyebilir	İstirahat ile geçmez	Pozisyon değişimi ile geçebilir	Bel ve sırt ağrıları öyküsü, oturma ile tetiklenen ağrı
Artrit (kalça)	Kalça Lateralı, uyluk	Ağrı ve huzursuzluk	Egzersiz ile artar	İstirahatte hemen geçmeyebilir	Yük binmediği durumlarda ağrı azalır	Dejeneratif artrit öyküsü
Artrit (ayak ve ayak bileği)	Ayak ve ayak tabanı	Sızlayan ağrı	Egzersiz ile artar	İstirahatte hemen geçmeyebilir	Yük binmediği durumlarda azalır	Değişken

CLI olan hastalarda semptomlar veya doku kaybı istirahat halinde de vardır. Hastaların istirahat halinde genelde hissizlik ve ağrı şikâyetleri vardır. Yer çekimine bağlı olarak bu şikâyetler etkilenen bölgenin elevasyonu ile artar. CLI de perfüzyon basıncı elevasyon ile düşer. Doku kaybı olan hastalarda yara bölgesinde ya da ülser alanında ağrı daha şiddetli veya oraya lokalize olabilir. Etkilenen bölge genelde çok hassastır ve dokunmakla bile ağrı oluşabilir. Hastalar genelde ağrıyı azaltmak için etkilenen bölgeyi yer çekimine doğru sarkıtarak perfüzyon basıncını arttırmaya çalışır. CLI tıpkı aralıklı kladikasyo gibi aterosklerotik olmayan sebeplerden de meydana gelebilir. Diyabetik microvasküler yetersizlik, vaskülitler, akut gut artriti aterosklerotik zemin oluşmadan CLI ye yol açabilir. Ekstremitelerdeki ülser yaralarda PAH dışı sebeplerden oluşabilir. Diyabete bağlı nöropatik ülserler ve venöz yetmezliğe bağlı ülserler. Venöz yetmezlikteki ülserler genelde medial malleol

kısmına lokalizedir, pembedir ve granülasyon dokusu içerir. Nöropatik ülserler ise genelde ayak tabanında derin ülserlerdir ve nöropatiden dolayı ağrı hissi yoktur. Sekil 3,4 ve 5 de ülser tipleri ve tipik karakteristik özellikleri verilmiştir.



Şekil 3: 1 ve 2 de Granülasyon Dokusu İçeren ve Medial Malleol Komşuluğunda Venöz Ülserler



Şekil 4: Düzensiz Sinirli Ayak Parmaklarında Soluk Zeminde Gelişen Arteriyel Ülser Yara Örnekleri



Şekil 5: Ayak Tabanında Derin Nöropatik Ülser Örnekleri

2.4.2. Fizik Muayene

PAH tanısı için en basit ve en önemli fizik muayene bulgusu palpasyonla ile nabız anomaliliğidir. Normal sağlıklı insanlarda palpe edilebilen nabızlar radial, brakial, ulnar, popliteal, femoral, karotis, dorsalis pedis ve posterior tibial arterdir (23,24). Bu bölgelerde nabızsızlık ya da palpasyonla azalmış nabız hissi PAH dan şüphelendirilir. Genelde stenoz nabızın anormal olduğu bölgenin proksimalindedir. Örneğin, Sağ femoral arterde nabız alınamıyorsa sağ tarafta aortoiliak stenoz düşündürür ya da sağ popliteal nabız alınamıyorsa sağ superfisiyel femoral arter stenozu akla gelir. Palpasyonla nabız hissiyatı dışında fizik muayenede üfürüm de önemlidir. Nabız hissi normal bile olsa stetoskop yardımı ile dinlenecek üfürüm stenotik bir damarı gösterebilir. Subklavyen arterde bir stenozu saptamak için supraklaviküler ve infraklaviküler fossada oskültasyon yapmak gereklidir. Alt abdomen de yapılacak oskültasyon ile duyulan üfürüm ise aorta ve onun dallarındaki stenozu gösterebilir.

Kronik hafif derece aortoiliak stenozu olan hastalarda uzun süreli hipoksi maruziyetine bağlı kas atrofisi gelişebilir. Saç kaybı, kırılğan ve kalınlaşmış tırnaklar, pürüzsüz ve parlak cilt, parmaklarda subkütan yağ doku kaybı kronik perifer iskemisinin diğer bulgularıdır. Kritik perifer iskemisi olan hastalarda kuru ve soğuk deri, peteşiler, siyanotik ya da soluk cilt rengi, cilt ülserleri, fissürler ve kangrenler görülebilir. PAH nedeni ile oluşan ülserler genellikle soluk zeminde, düzensiz sınırlıdır ve genellikle ayak parmakları ya da ayak topuğunda oluşur fakat dışarıdan bası olduğu her yerde bölgede gözükebilir (12).

2.4.3. PAH Sınıflaması

PAH hastalarının sınıflanması semptomların şiddetine ve fizik muayenedeki anormal bulgulara göre yapılmaktadır. PAH hastalarını sınıflamak klinik bulgularını kategorize etmek hastalığın şiddetini belirlemede ve tedavi stratejisini seçmek için önemlidir. Fontaine sınıflaması dört basamaktan oluşup hastaları asemptomatikten CLI ye kadar semptomları üzerine sınıflar. Rutherford sınıflaması daha sonradan geliştirilmiş olup Fontaine sınıflamasına göre daha gelişmiş evreleme içerir (9). PAH hastaları için geliştirilen Fontaine ve Rutherford sınıflaması tablo 5 de verilmiştir.

Tablo 5: PAH da Kullanılan Fontaine ve Rutherford Sınıflaması

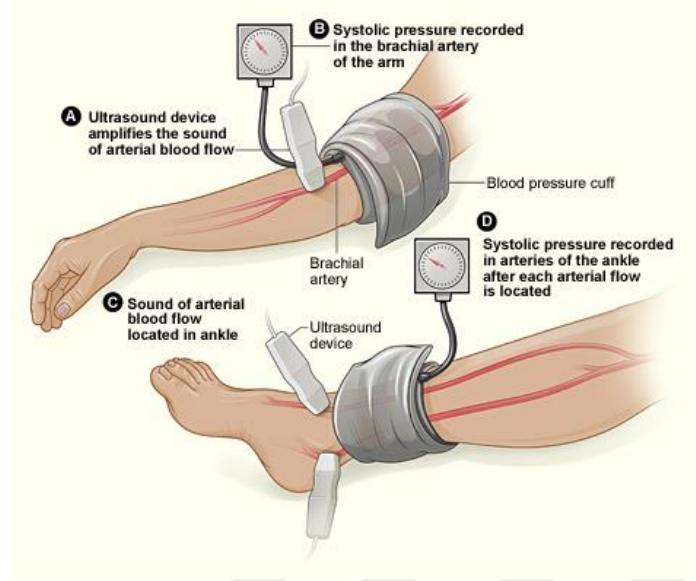
Fontaine Sınıflaması		Rutherford Sınıflaması	
Evre	Semptomlar	Evre	Semptomlar
1	Aseptomatik	0	Aseptomatik
2	Aralıklı Kladikasyo	1	Hafif kladikasyo
2a	200m yürüyüş ile kladikasyo yok	2	Orta kladikasyo
2b	200m yürüyüş ile kladikasyo	3	Ciddi kladikasyo
3	İstirahat ağrısı	4	İstirahat ağrısı
4	Nekroz veya kangren varlığı	5	Hafif doku kaybı: ülser ya da fokal kangren
		6	Ciddi doku kaybı: Metatars seviyesinin üstünde doku kaybı.

3. PAH TANI VE TEST

Anamnez ve fizik muayenede PAH şüphesi olan hastalarda vasküler olmayan sebeplerin ekartasyonu ve PAH tipini belirlemek için tanısal testler uygulanmalıdır. Risk faktörleri içeren hastalarda atipik semptomlar olabileceğinden PAH için test edilmelidir.

3.1. AYAK BİLEĞİ – BRAKİYAL İNDEKSİ (ABI)

ABI PAH tanısı için kolayca uygulanabilen invaziv olmayan bir tanı testidir. Pnömotik bir tansiyon manşonu ile yatak başı uygulanabilir. ABI ayak bileğinden ölçülen sistolik kan basıncının (SBP) brakiyal arterde ölçülen sistolik kan basıncına oranıdır (28). Pnömotik manşon ayak bileğine yerleştirilip suprasistolik bir değere kadar şişirilir. Dopler ultrason probu posterior tibial ya da dorsalis pedis artere konumlandırılarak manşon yavaşça indirilir. Ultrason probunda akım alındığı noktadaki basınç ayak bileğinin sistolik kan basıncını gösterir. Brakiyal arter de SBP konvansiyonel korotkoff sesini oskulte edilerek elde edilebilir. Normal ABI değeri 1.0 ile 1.4 arasındadır. 0.91 ile 0.99 arasındaki ABI değerleri PAH için sınır değerler ya da gri zon olarak değerlendirilir. 0.90 in altında bir ABI değeri anormal olarak kabul edilir (28,29). 0.90 in altındaki bir ABI değeri PAH hastalığı için %83-99 arasında özgüllüğe ve %69-37 arasında hassaslığa sahiptir. ABI değerleri çoğunlukla PAH hastalığının şiddetini derecelendirmede kullanılır. Kladikasyonu olan hastaların ABI değeri genelde 0.5 ile 0.8 arasında iken CLI si olan hastalarda ABI değerleri 0.5 in altındadır. 0.4 ün altında ABI değeri olan çoğu hastalar 6 dakika yürüme testini tamamlayamaz. Arteriyel ülserasyon olan hastalarda ayak bileğinde SBP 55 mmHg nin altında ise yara iyileşmesi açısından kötü prognoz göstergesidir. ABI ölçümleri kalsifik damarlarda doğru sonuç vermeyebilir. Kalsifik olan damar pnömotik manşonun basıncına dirençli olduğundan normalden yüksek bir SBP ölçümü elde edilir. Diyabeti olan ve böbrek yetersizliğinde sık görülen damar kalsifikasyonu ABI ölçümlerinin güvenilirliğini azaltır. 1.4 üzerinde ölçülen bir ABI de damar kalsifikasyonundan şüphelenilmelidir. Şekil 6 ABI ölçümünü göstermektedir (24,25).



Şekil 6: Ayak Bileği – Brakiyel İndeks Ölçümü

3.2. KOŞU BANDI EGZERSİZ TESTİ

Koşu bandı egzersiz testi perifer arterdeki stenozun klinik önemini ortaya koymak ve hastanın yürüme kapasitesini objektif olarak değerlendirmek amacıyla kullanılır. Kladikasyo başlama zamanı hastanın yürüyüş esnasında semptomların başlama zamanını gösterir ve maksimum yürüyüş zamanı da hastanın semptomlarından dolayı yürüyüşü bırakma zorunda olduğu zamanı verir. Bu standardize edilmiş objektif test hastanın yürüyüş kısıtlılığı hakkında değerli bilgiler verir ve tedavi sonrası takibinde kullanılır. Koşu bandı eğersiz testi ABI ile beraber kullanıldığında hastanın kladikasyosunun perifer arter stenoza bağlı olduğunu gösterir. ABI istirahat şartlarında yapılan bir test iken koşu bandı eğersiz testi sırasında ya da testten hemen sonra ölçülen bir ABI perifer arter stenozunu göstermekte çok değerlidir. Egzersiz testinde yapılan bir ABI ölçümü istirahate göre SBP de %25 den daha fazla azalma gösteriyor ise PAH için diyagnostiktir. Proksimal damar tıkanıklıklarında istirahat ABI genelde normal saptanacağından PAH için klinik şüphe olan hastalarda koşu bandı egzersiz testi ile kombine edilmesi önemlidir (31).

3.3. DOPLER ULTRASONOGRAFİ VE DUPELKS ULTRASONOGRAFİ

Sürekli dalga (CW) ve aralıklı dalga (PW) yüksek frekanslı ultrason (USG) dalgaları ileterek intravasküler akımın hızını ölçmektedir. Dopler probu femoral arter,

superfisiyel femoral arter, popliteal, posterior tibial ve dorsalis pedis arterlerin trasesi üzerine 60 derece açı ile konumlandırılarak buradan geçen intravasküler kan akımı değerlendirilir. Normal dopler dalga formunun 3 komponenti vardır: sistolde hızlı ileri akım, erken diyastolde yavaş geri akım ve geç diyastolde yavaş ileri akım. Dopler inceleme, stenotik bir segmentin distalinde yapıldığı zaman sistolde hızlı ileri akımda yavaşlama, erken diyastoldeki geri akımın kaybı ve azalmış tepe frekansları görülmektedir. Bu bilgiler kullanılarak stenotik segmentin lokalizasyonu yapılabilmektedir.

Dupleks ultrason görüntülemesinde gri-skala B modu kullanılarak stenotik segment anatomik olarak görüntülenebilir. Duplex görüntülerde ateroskleroz gibi, kalsifikasyon varlığı ve de lezyon uzunluğu gibi anatomik bilgiler elde edilir (28,29). Renk destekli dupleks ultrasonografi stenotik segmenti lokalize etmekte yardımcı olarak kullanılmaktadır. Kan akımı stenotik segmentten geçtiği zaman akım hızının artışı dopler dalgalarında izlenirken renkli görüntülerde renk saturasyonu ve kontrastlanmasında değişiklikler anormal akımı işaret etmektedir (30,32).

3.4. MANYETİK REZONANS ANJİYOĞRAFI (MRA)

Manyetik rezonans anjiyografi aorta ve periferik dallarını görüntülemeye kullanılan non invaziv bir görüntüleme tekniğidir. Gadolinyum kontrastlı MRA görüntü kalitesi ve çözünürlüğü konvansiyonel dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) ye yakındır. MRA ile konvansiyonel DSA yı karşılaştıran 32 çalışmalı bir meta-analizde stenotik ya da oklüde segmentin belirlenmesinde duyarlılık %95 ve özgüllük %96 saptanmıştır (33). MRA semptomatik olan hastaların konvansiyonel anjiyo ya da tedavi öncesi değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. MRA, alerjik, kronik böbrek hastalığı (KBH) veya konvansiyonel anjiyografinin riskli olduğu hasta popülasyonunda kullanımı yaygındır.

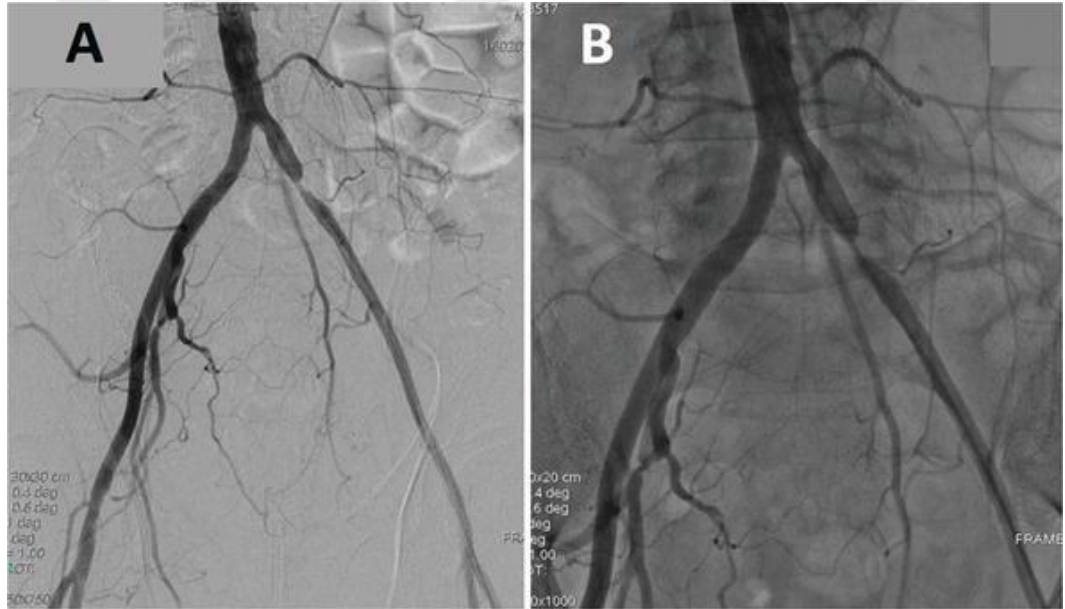
3.5. BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİK ANJİYOĞRAFI (CTA)

CTA perifer arterlerin görüntülenmesinde yaygın kullanılan non invaziv bir görüntüleme yöntemidir. CTA çoklu detektör teknolojisi kullanarak çoklu kesitli görüntüler elde etmekte. Konvansiyonel anjiyografiye göre çok daha hızlı bir tanı

testidir. Perifer arterleri yüksek çözünürlükle göstermekle beraber daha sonradan 3 boyutlu görüntüler yapılandırabilmekte. CTA özgüllük ve duyarlılık oranları MRA ile benzerdir (29,30). CTA, MRA ya göre kalsifik lezyonları daha iyi gösterir, ayrıca, MRA kontraendike olduğu metal protezi ya da implantı olan hastalarda kullanımı güvenlidir. CTA iyonizen radyasyon içermesi ve kontrast madde kullanımı ise MRA ya göre dezavantajları sayılabilir (33).

3.6. KONVANSİYONEL KONTRASTLI ANJİYOĞRAFI

Konvansiyonel selektif perifer arter anjiyografisi iyonizen radyasyon içeren ve kontrast madde kullanıldığı invaziv bir testtir. PAH için altın standart tanı testidir. PAH tanısı şüphe altında ise ya da tedavi öncesi damar anatomisini değerlendirmek için kullanılır. Konvansiyonel olarak dijital anjiyografi (DA) görüntüleri kullanılırken DSA tekniği kullanılarak çözünürlük daha da arttırılabilir. Şekil 7 de DSA ve DA farkı gösterilmiştir. MRA ve CTA ya göre hem selektif hem de dinamik bir görüntüleme yöntemidir. Kontrast madde sadece ilgilenilen bölgeye verilebildiği gibi, kontrast maddenin hızı ve intraluminal akım değerlendirilebilir (34).



Şekil 7: Aortik Bifurkasyondan DSA (A) ve DA(B) Görüntüleri. Sol Ana İliak Arter (CIA) de Stenotik Segment Saptanmıştır

4. TEDAVİ VE PROGNOZ

PAH hastaları MACE ve ekstremitte kaybı gibi hayat kalitesini düşüren durumlar için risk altındadır (2,7). Genelde ileri seviyede ve şiddetli gruptaki hastalarda kardiyovasküler ve serebrovasküler patoloji de mevcuttur (35). ABI değeri normal sınırlarının dışında olan hastalar, miyokart enfarktüsü (MI), serebrovasküler hastalık (SVH) veya koroner arter hastalıklar (KAH) için 2 ila 4 kat artmış risk altındadır (36). PAH olan hastaların yaklaşık %60 ila %80 inde kritik koroner arter lezyonu saptanmıştır. PAH hastalarının %15 ila %20 sinde ise kritik karotid arter stenozu saptanmıştır. Anormal bir ABI değerinin ileriye yönelik bir MACE gelişimini öngörme özgüllüğü %90 olarak saptanmıştır (28). PAH hastalarının kardiyovasküler sebeplerden dolayı ölüm riski normal popülasyona göre 2.5 ile 6 kat artmıştır (17). PAH hastalığın şiddeti de mortalite ve morbidite ile koreledir, ABI düştükçe her iki oranda artmaktadır. CLI olan hastaların yaklaşık %25 i 1 yıl içerisinde ölmektedir (7). PAH nedeni ile amputasyon geçiren hastaların 1 yıllık mortalitesi ise bazı çalışmalarda %45 olarak saptanmıştır (39). Aralıklı kladikasyon mevcut PAH hastaların %25 i 3 yıl içerisinde semptomları artmaktadır ve %20 sinde ise peruktan girişim tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır. Sigara Kullanımı ve DM hastalığın ilerlemesini bağımsız olarak predikte etmektedir (15,40). Diyabeti olan PAH hastalarında amputasyon gelişme riski diyabeti olmayan PAH hastalarına göre 12 kat artmıştır (7). CLI olan PAH hastalarında revaskülarizasyon başarısız ise ya da revaskülarizasyon yapılamıyorsa 6 ay içerisinde amputasyon ihtiyacı olma oranı %40 olarak saptanmıştır (11).

PAH tedavisinin ana hedefleri kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltmak ve kladikasyon, istirahat ağrısı ve ekstremitte kaybı gibi semptomları azaltarak hayat kalitesini arttırmaktır. Tedavi seçenekleri arasında risk faktörlerini azaltmak için hayat tarzı değişikliği, farmakoterapi ve endovasküler ya da cerrahi revaskülerizasyon tedavisi bulunmaktadır. Kladikasyon semptomları, farmakoterapi ve egzersiz rehabilitasyonu ile azaltılabilir. CLI olan hastalarda optimal tedavide çoğu zaman ekstremitte perfüzyonunu arttırmak için peruktan endovasküler tedavi ya da cerrahi

tedavi gerekmektedir. Optimal farmakoterapi ve egzersiz rehabilitasyonuna rağmen kladikasyonu persiste eden hastalarda revaskülerizasyon düşünölebilir.

4.1. HİPERLİPİDEMİ TEDAVİSİ

Lipit düşürücü tedaviler kardiyovasküler olayların önlenmesinde etkilidir. “Heart Protection” çalışmasında simvastatin tedavisi alan 6700 PAH hastasında kardiyovasküler olay gelişme riski %25 oranda azaldığı gösterilmiştir (41). Yeni Hiperlipidemi kılavuzları PAH hastaların hepsinde lipit düşürücü tedavi önermektedir (42,43). Proprotein konvertaz subtilisin/kexin tip 9 (PCSK9) inhibitörleri aterosklerozlu hastalarda kardiyovasküler olayları azaltmada etkili olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (40).

4.2. SİGARANIN BIRAKILMASI

Sigaranın kesilmesi ile ilgili prospektif yeterli çalışma yoktur fakat kesitsel çalışmalar sigara kullanımının ateroskleroz ve ateroskleroza bağı klinik sonuçlarla yüksek oranda korelasyonunu göstermektedir. Sigara içmeyen PAH hastalarının MI geçirme ve mortalite riski sigara içen PAH hastalarına göre daha düşüktür. Sigarayı bırakan PAH hastalarında ise sigarayı devam eden PAH hastalarına göre 5 yıllık sağ kalım oranı iki kat daha fazladır (14,41).

4.3. DİYABETİN REGÜLASYONU

Agresif tedavi ile diyabetin optimal kontrolü, diyabetik retinopati ve nefropati gibi microvasküler komplikasyonların gelişme riskini azaltmaktadır fakat MI ve PAH gibi makrovasküler olaylarda bir azalma saptanmamıştır (45). Çalışmalarda agresif tedavi ile sıkı kan şekeri regülasyonun standart tedaviye göre iskemik olayları azalttığı gösterilememiştir (45). Birleşik Krallık prospektif diyabet çalışmasında agresif kan şekeri regülasyonu, yeni tanı almış diyabet hastalarında ve daha önce kardiyovasküler hastalık olmayan hastalarda yeni gelişecek MI ı %15 azalttığını göstermiştir (46). Yeni çalışmalara bakıldığında, sodyum-glikoz transporter 2 (SGLT2) inhibitörleri aterosklerozu olan hastalarda kardiyovasküler olayların gelişme riskinin azaldığı gösterilmiştir. EMPA-REG çalışmasında 600 tane PAH hastasının da bulunduğu tip 2 diyabet hastalarında tüm sebeplerden mortaliteyi %32 azalttığı gösterilmiştir (47).

Liraglutid ve semaglutid gibi glukagon-like protein 1 (GLP1) analogları, tip 2 diyabeti olan hastalarda makrovasküler komplikasyon gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (49,50).

4.4. KAN BASINCI KONTROLÜ

Anti-hipertansif tedavi inme, KAH ve vasküler sebepten dolayı ölüm riskini azaltmaktadır. PAH hastalarında hipertansiyon tedavisi ekstremitte semptomlarını arttırma riski olduğundan kardiyovasküler riski ve hastanın kladikasyo semptomları göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı çalışmalar diyabeti olan PAH hastalarında kardiyovasküler olayları azaltmak için agresif hipertansiyon tedavisi önerisinde bulunsa da hedef kan basıncı tartışmalıdır (15). Uluslararası Verapamil-SR/Tandolapril çalışmasında PAH hastalarında iskemik riskin arttığı gösterilmiştir ama sistolik kan basıncı ile sonlanım nokrası arasında J eğrili bir ilişki saptanmıştır buda PAH hastalarında özellikli ajanlara ihtiyaç olduğunu göstermektedir (51). SPRINT çalışmasında, 120 mmHg ve altındaki hedef SBP de kardiyovasküler olay gelişme riskinin ciddi olarak azaldığı gösterilmiştir fakat PAH hastalarının sonuçları ayrı olarak gösterilmemiştir (52). PAH hastalarında spesifik antihipertansif ajanları karşılaştıran çalışma yapılmamıştır fakat bazı klinik deneylerin sonuçlarında, ateroskleroza olan ve PAH hastalarında Anjiotensin Dönüşücü Enzim (ACE) inhibitörlerinin ve Anjiotensin Reseptör Blokelerinin (ARB) kullanımını desteklemektedir. “Heart Outcome Prevention Evaluation” (HOPE) çalışmasında, hastaların %44 ünde PAH mevcut olup, bir ACE inhibitörü olan ramiprilin vasküler ölümü, MI ve inmeyi azalttığı gösterilmiştir (52). Diğer ACE inhibitörleri ve ARB ler benzer fayda sağladığı gösterilmiştir (41). Teorikte beta blokelerin PAH hastalarında semptomları arttıracağı düşünülse de 6 tane çalışmayı içeren sistematik bir derlemede, beta bloker tedavinin PAH hastalarında yürüme kapasitesini etkilemediği saptanmıştır (53). Klinik gereklilik halinde bu ajanlar PAH hastalarında semptomları arttıracağı düşüncesinden dolayı tedaviden çıkarılmamalıdır.

4.5. ANTI-PLATELET TEDAVİ

Anti-platelet tedavinin ateroskleroz zemininde gelen iskemi riskini azalttığı bilinmektedir. Anti-Trombotik Trials meta analizinde tekli anti platelet tedavinin, 9000

adet semptomatik PAH hastalarında, MI, inme ve vasküler ölüm riskinin %23 azaldığı gösterilmiştir (54). Bu bulgular aspirin kullanımının bilimsel zeminini oluşturmaktadır. Çalışmalarda aspirin dışında diğer anti-platelet ajanlarda yer almaktadır. Çalışmalarda aynı zamanda kranyum dışı majör kanamaları da %60 arttırdığı saptanmıştır. PAPADAD ve AAA çalışmalarında anormal ABI olan ama PAH için asemptomatik olan hastalarda kardiyovasküler olay gelişimi açısından uzun dönem aspirin kullanımının bir faydası saptanmamıştır (55,56). 18 çalışmayı içeren bir başka meta analizde 5269 PAH hastasında aspirin kullanımı kardiyovasküler ölüm ve MI riskini azaltmadığı gösterilmiştir (41,56). CAPRIE çalışmasında klopidoğrel ve aspirin kullanımı yeni MI, yeni iskemik inme ya da yeni tanı alan PAH hastalarında karşılaştırılmış ve aspirine göre klopidoğrel vasküler ölümü, MI ve inme riskini %8.7 daha fazla azalttığı saptanmıştır (41,56). CARPIE çalışmasında sadece PAH hastalarını içeren alt grup ele alındığında ise klopidoğrel aspirine göre %23.8 risk azalttığı gösterilmiştir (41,56). EUCLID çalışmasında tikagrelor ve klopidoğrel semptomatik PAH hastalarında karşılaştırılmış ve kardiyovasküler ölüm, MI ve inme riskinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (57,58). Tüm çalışmalar göz önünde tutulunca PAH hastalarında anti-platelet mono terapinin (SAPT) kardiyovasküler olay gelişimini azalttığı izlenmiştir fakat sadece anormal ABI olan hastalarda kullanımı tartışmalıdır. CHARISMA çalışmasında aspirin tedavisi alan PAH, KAH ve iskemik inme tanıli hastalarda klopidoğrel eklenmesi ile çiftli anti-platelet tedavinin (DAPT) sadece aspirin mono terapisi ile karşılaştırılmıştır. DAPT kullanımının, aspirin mono tedavisine göre bir fayda sağlanmadığı gösterilmiştir fakat KAH alt grubunda, özellikle daha önce geçirilmiş MI olan hastalarda, kardiyovasküler olay gelişme riski azaldığı saptanmıştır (41). PRODIGY çalışmasında, koroner peruktan girişimden sonra uzun dönem DAPT kullanımı özellikle PAH alt grubunda fayda sağladığı göstermektedir (38). Tüm çalışmalar göz önünde bulundurulursa, DAPT kullanımının PAH için faydası tartışmalı olduğu görülmektedir fakat daha önceden KAH olan hastalarda, özellikle geçirilmiş MI, DAPT kullanımı için literatürde güçlü veriler bulunmaktadır.

4.6. ANTİ-KOAGÜLAN TEDAVİ

WAVE (Warfarin Anti-platelet Vascular Evaluation) çalışması, PAH hastalarında anti-platelet tedaviye oral anti-koagülan ajanın eklenmesi araştırılmıştır

(61). Sadece anti-platelet tedavi alan ve tedaviye vitamin K antagonisti (VKA) warfarin eklenmesi PAH hastalarında MI, inme ya da kardiyovasküler ölümden bir azalma göstermemiştir ve majör kanama riskini 3 kat artırmıştır. Vitamin K dan bağımsız yeni nesil oral anti-koagulan (NOAK) ajanların PAH hastalarında çalışmaları halen devam etmektedir ve literatürde yeterli bilgi bulunmamaktadır (60).

4.7. EGZERSİZ TEDAVİSİ

PAH hastalarında ekstremiteler ile ilgili semptomlara yönelik girişimsel olmayan ve en başarılı tedavi yönetimidir. Mekanizması anjiyogenez ve yeni damar oluşumu, artmış vazodilatasyon ve metabolik ve anatomik adaptasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Egzersiz, özellikle iskemik dokuda, anjiyojenik faktör ekspresyonunu arttırmaktadır ve endotel bağlı vazodilatasyon ajan salınımını arttırmaktadır (25). Egzersizin bacak kaslarında maksimal oksijen tüketimini arttırdığı gösterilmiştir (62,63). Egzersizin kollateral damar gelişimini arttırdığı düşünülmektedir fakat görüntüleme teknikleri ile henüz gösterilememiştir (26). Egzersiz tedavisinin faydası kas yapısında meydana gelen anatomik ve metabolik sebeplerden olduğu düşünülmektedir. Oksidatif metabolizma, mitokondriyal enzim aktivitesinde artış olduğu ve buna bağlı maksimal oksijen tüketiminin arttığı bilinmektedir (62,63). Egzersiz aynı zamanda biyomekanik adaptasyon ile yürümeyi, enerji tüketimi anlamında daha verimli hale getirmektedir. Gözetmeli yapılan egzersiz tedavisinde yürüme kapasitesinin %50 ila %200 oranında arttığı gösterilmiştir (64). Direnç egzersizlerinin de yürüme kapasitesini arttırdığı gösterilmiştir fakat yürüyüş ya da koşu bandı ile yapılan yürüyüş egzersizine göre fayda daha azdır (24). CLEVER çalışmasında, iliak arter stenozu olan hastalarda, egzersiz tedavisi endovasküler revaskülerizasyona göre yürüme kapasitesini daha çok arttırdığı gösterilmiştir. Çalışmada farmakoterapi ise, yürüme kapasitesine en az fayda sağlayan tedavi olarak gösterilmiştir. CLEVER çalışmasında hayat kalitesi ve konfor artışı en çok endovasküler tedavi alan hastalarda artmıştır (65). ERASE çalışmasında endovasküler revaskülerizasyon tedavisi ile egzersiz tedavisinin beraber uygulanması, sadece egzersiz tedavisi alan hastalara göre daha çok fayda sağlamıştır (68). Güncel kılavuzlar, aralıklı kladikasyonu olan hastalarda ilk basamak tedavi olarak egzersiz tedavisi önermektedir (1,43).

4.8. MEDİKAL TEDAVİ

Pentoksifilin bir ksantin türevi medikal ajandır ve PAH hastalarında kladikasyo tedavisi için kullanılır. Mekanizması tam olarak bilinmemekler beraber kan viskozitesini azaltıp, eritrosit esnekliğini arttırdığı düşünülmektedir (41). Pentoksifilin kladikasyoyu azalttığı kanıtlanmıştır fakat etkisi düşüktür (41). Silastazol bir kinolon türevidir ve fosfodiesteraz 3 (PDE3) inhibisyonu ile siklik adenosin monofosfat (cAMP) yıkımını azaltır, böylece hücre içi ve intravasküler cAMP seviyesi artar. Hayvan deneylerinde silastazolün trombosit agregasyonunu önlediği ve periferik vazodilatasyon yaptığı gösterilmiştir fakat PAH hastalarında etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Meta analizlerde PAH hastalarında silastazol kullanımı, plaseboya göre kladikasyoyu %40 ila %50 oranında azalttığı gösterilmiştir (70). Hayat kalitesini ve yürüme mesafesinin arttığı da gösterilmiştir. Silastazol ya da herhangi bir fosfodiesteraz inhibitör kullanımı konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (37). Amerika Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda silastazol kullanımı önermemektedir. Silastazolun uzun dönem güvenlik çalışmasında, kardiyovasküler mortalitenin artmadığı gösterilmiştir fakat deneklerin yaklaşık %60 i ilacı bıraktığı için çalışma kısıtlıdır (71). Statinler hiperlipidemi ve koroner arter hastalığında kullanılan ajanlardır. Kardiyovasküler riski azaltmanın yanı sıra PAH hastalarında kladikasyo semptomları için kullanılır (2,41). TREADMILL çalışmasında atorvastatin 80 mg kullanımı, plaseboya göre yürüme mesafesini %60 arttırdığı gösterilmiştir (41). REACH çalışmasının alt analizlerinde ise statin kullanımı PAH hastalarda amputasyon riskini azalttığını göstermiştir (2). Heart Protection çalışmasında ise simvastatin kullanımı akut periferik vasküler olay gelişme riskini azalttığını göstermiştir (41). Vazodilatatör kullanımı PAH hastalarında herhangi bir fayda sağladığı gösterilmemiştir. Ateroskleroz patogenezinde anlatıldığı gibi, stenoz distalinde oluşacak vazodilatasyon periferik vasküler perfüzyon basıncını düşürüp iskemiye arttırdığı düşünülmektedir. Serotonin antagonistleri, alfa adrenerejik antagonistler, L-arjinin, karnitin türevleri, vazodilatatörler, antibiyotikler ve anjiyojenik büyüme faktörleri PAH hastalarında çalışılmış fakat anlamlı bir fayda sağladıkları gösterilememiştir (41). Anjiyojenik büyüme faktörlerin çalışmaları olumlu erken sonuçları olsa da yüksek popülasyonlu faz 3 çalışmalarında, CLI hastalarında

amputasyon riskini azaltmadığı ve aralıklı kladikasyonu olan hastalarda yürüme kapasitesine faydası olmadığı gösterilmiştir (74,75).

Tablo 6: PAH Hastalarında 2017 ESC Kılavuzuna Göre Medikal Tedavi Önerileri

Öneriler	Klas	Sınıf
Tüm PAH hastalarında sigaranın bırakılması	I	B
Sağlıklı diyet ve fiziksel aktivite	I	C
Statin Kullanımı	I	A
LDL konsantrasyonunu 70 mg/dl ye getirilmesi	I	C
Diyabetli PAH hastalarında agresif kan şekeri regülasyonu	I	C
Semptomatik PAH hastalarında Anti-platelet tedavisi	I	C
Hipertansiyonu olan PAH hastalarında kan basıncı <140/90 mmHg	I	A
ACE/ARB kullanımı	IIa	B

4.9. ENDOVASKÜLER TEDAVİ (PERKÜTAN TRANSLUMİNAL ANJİYOPLASTİ VE STENTLEME)

Egzersiz tedavisi ve optimal farmakoterapiye rağmen hayat kalitesini düşüren kladikasyonu olan hastalarda endovasküler tedavi endikasyonu vardır (79). CLI olan hastalarda da eğer uygun anatomi mevcut ise endovasküler tedavinin yeri vardır (80). Koroner arter hastalığına göre PAH da endovasküler tedaviyi değerlendirince çalışmalar kısıtlıdır. PAH da endovasküler tedavi çalışmaları çoğunlukla restenoz ve damar patensi ile ilgilenmiş olup semptomları ve hayat kalitesine yönelik çalışmalar kısıtlıdır (14,16). Endovasküler tedavi PAH da tercih ederken bu kısıtlamalar göz önünde bulundurulmalıdır. Koroner arter hastalarında uygulanan endovasküler tedavi ile prosedür benzer olup kullanılan balonlar, kataterler ya da stentler farklıdır. Koroner anjiyografi gibi transfemoral ya da transradial girişim kullanılabilir.

4.9.1. Balon Anjiyoplasti

Balon Anjiyoplasti PAH tedavisi için en sık kullanılan endovasküler tekniktir (17,18). Aterosklerotik plak nedeni ile stenotik damara uygulanan balon ile damar lümeni tekrar genişletilmesi hedeflenmektedir. Aterosklerotik plağa basınç uygulayan balon çoğu zaman bu plakta diseksiyon oluşturur. Oluşan diseksiyon kan akımını aniden kısıtlayabilir ya da neointimal hiperplazi ve negatif remodeling ile restenoza neden olabilir. Limitasyonlara rağmen, balon anjiyoplasti, özellikle uzunluğu kısa olan

lezyonlarda iyi sonuç verir. Operatörler optimal sonuç almak için genellikle balonu uzun süre şişik tutar (1 dakikadan fazla).



Şekil 8: A: Sperfisyal Arterde (SFA) Kronik Total Oklüde Lezyon. B: SFA Lezyonuna Uygulanan Balon Anjiyoplasti. C: Balon Anjiyoplasti Sonrası Revaskülerize Edilen SFA

4.9.2. Bare Metal Stentleme

Bare metal stentler (BMS) balon ile genişleyen (balon expandable) ve kendiliğinden genişleyen (self expandable) diye ikiye ayrılır (17,18). Tüm stentleme tekniklerinde DAPT kullanımı gerekmektedir fakat bunun ilgili literatüre kanıtı çoğunlukla koroner stentleme literatüründen uyarlanmıştır.

Balon ile genişleyen stentlerin radyal kuvveti daha güçlüdür ve implantasyon sırasında yerinden oynama olasılığı daha azdır ve bu yüzden osteal lezyon stentlemelerinde önemlidir. Dışarıdan bir bası ile bu stentler kırılabilir ve bu yüzden toraks ve abdomen dışında vücudun hareket eden bölgelerinde kullanımı kısıtlıdır.

Kendiliğinden genişleyen stentler eskiden paslanmaz çelik malzemeden yapılmakta olur günümüzde nitinolden üretilmektedir (17). Nitinol kaplı bu stentler dışarıdan basıyla beraber genişleyebildiğinden toraks ve abdomen dışında da kullanılabilir. Self expandable stentler daha esnek yapılarından dolayı tortiyöz

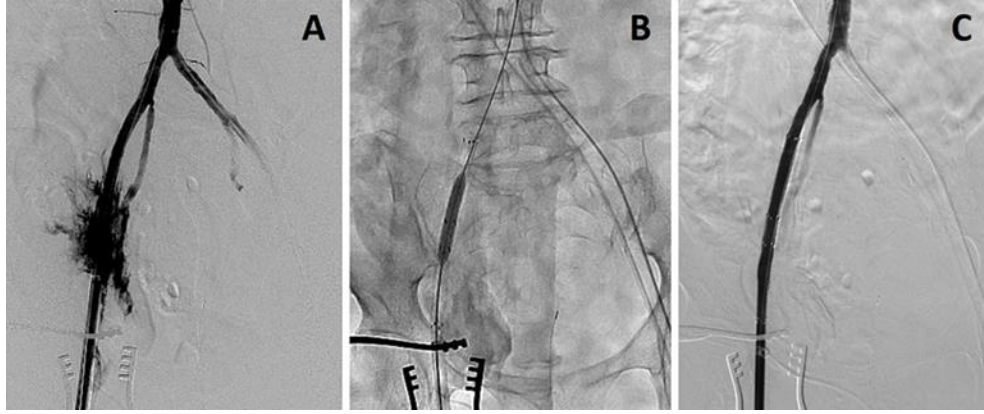
arterlere ve kıvrımlı arterlerde kullanımı daha yaygındır. Yeni geliştirilen self ekspandable stentler kırılmaya dirençlidir (17,18). Self ekspandable stentlerin radyal kuvveti düşüktür ve restenoz riski daha fazladır. Nitinol yapıdaki bu stentler implantasyon sonrası daha fazla genişletilmesi çoğu zaman mümkün değildir buda damar lümenine göre küçük kalan stentde embolizasyon riski oluşturmaktadır.

4.9.3. İlaç Kaplı Stentleme (DES)

Self ekspandable stentleri ilaç ile kaplı hale getirip implantasyonu kısa vadede iyi sonuç vermiş olsa da uzun vadede stentlerin kırılmasından dolayı fayda sağlamadığı gözlenmiştir. Daha dayanıklı stent teknolojisi ve everolimus ve paklitaksel gibi ajanlar ile kaplandığında restenoz oranları daha düşük saptanmıştır (20,21). Zilver PTX çalışmasında femero-popliteal arter girişimlerinde ilaç kaplı self ekspandable stentlerin, balon anjiyoplasti ve BMS ile stentlemeye göre 5 yıllık takiplerinde restenoz gelişme riskinde azalma ve klinik olarak iskemik semptomlarda azalma görüldüğü saptanmıştır (22). DES implantasyonu olan hastalarda DAPT kullanım süresi tartışmalıdır fakat yeni çalışmalar 2 ila 6 ay arasında DAPT kullanımı önermektedir.

4.9.4. Kaplı Stent İle Stentleme (Graft Stent)

Politetrafloroetilen (PTFE) ya da benzer bir polimer ile kaplı olan stentler, anevrizmanın kapatılmasında ya da oluşan perforasyonu kapatmada kullanılmaktadır. Kaplı stentler, BMS ve DES den farklı olarak duvarları polimer ile kapatıldığından dolayı implantasyon bölgesindeki tüm yan damarları oklüde eder ve bu özelliği sayesinde perforasyon alanında ya da anevrizmatik segmetlerin kapatılmasında kullanılır. Kaplı stentler ile ilgili çalışmalar çelişmektedir, bazı çalışmalarda BMS ye göre bir fayda gözükmezken, diğer çalışmalarda iliak ve femoral arter girişimlerinde restenoz oranının daha düşük olduğunu göstermiştir (23,24,25). Kaplı stentlerin dezavantajı istenmeden majör dalların oklüzyonudur (21). Tablo 6 da periferik stent tiplerinin avantajları ve dezavantajları karşılaştırılmıştır.



Şekil 9: Eksternal İliak Arter (EIA) Rüptürü ve Graft Stent ile Kapatılması. A: Rüptüre ve Ekstravazasyon Olan EIA. B: Kaplı Stentin, Rüptüre Alana İmplantasyonu. C: Stent İmplantasyon Sonrası Ekstravazasyonun Sonlanması

Tablo 7: Periferik Stentlemede Kullanılan 3 Çeşit Stent Tipleri ve Birbirlerine Göre Avantajları ve Dezavantajları

Periferik Stent Tipi	Avantajları	Dezavantajları
Self Ekspandable	- Esnekliği yüksektir. - Eksternal iliak arter lezyonlarında tercih edilebilir.	- Balon ekspandable a göre implantasyon sırasında yerinden oynayabilir. - Post dilatasyon ile genişletilmesi zordur. - Radyal kuvveti düşüktür.
Balon Ekspandable	- Radyal kuvveti yüksektir. - İmplantasyon sırasında daha sabittir. - Osteal veya kalsifik lezyonlarda tercih edilir.	- Esnekliği düşüktür. - Kırılgandır.
Kaplı Stent	- Plak veya trombüsü hapsedir. - Anevrizma, rüptür veya fistül kapatılmasında kullanılır.	- Kırılgandır, toraks ve abdomen dışı kullanımı uygun değildir. - Majör yan dalların olduğu bölgede kullanımı uygun değildir.

4.9.5. İlaç Kaplı Balon (DEB) Anjiyoplasti

Paklitaksel gibi restenoz oranını düşürücü ilaçları stent kullanmadan arter duvarına uygulama tekniğidir. Konvansiyonel balon anjiyoplasti sonrası stenotik bölgede DEB şişirilerek ilacın arter duvarına verilmesi hedeflenir. Femero-popliteal girişimlerde, konvansiyonel balon anjiyoplastiye göre DEB anjiyoplasti uygulanması restenoz ve tekrar revaskülerizasyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (27,30). İn stent restenozlarında DEB ile anjiyoplasti, balon anjiyoplastiye göre restenoz riskini azaltmaktadır (31). DEB anjiyoplasti uzun dönem takiplerinde, restenoz oranları 5

yıldan sonra bile halen düşük saptanmıştır (32). DEB anjiyoplasti sonrası DAPT kullanım süresi tıpkı balon anjiyoplasti gibi değişkendir fakat çoğu çalışmada 1 ila 6 ay arası DAPT kullanımı önerilmektedir. Diz altı lezyonlarda ve CLI olan hastalarda DEB anjiyoplastinin faydası tartışılmaktadır. Çalışmalar restenoz riskini azalttığını gösterse de CLI hastalarda amputasyon ve mortalite riskine faydası kanıtlanmamıştır (33). Diz altı lezyonlarında DEB anjiyoplastinin kullanımı için daha çok araştırılması gerekmektedir (18).

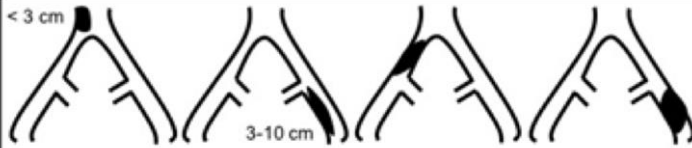
4.9.6. Trombektomi ve Aterektomi

Katater ile trombektomi periferik endovasküler girişimlerde komplikasyonlar için kullanılabilir. Arteriyel tromboz, in stent akut tromboz veya venöz trombozlar için kullanılır. Akut bacak iskemisi gibi acil reperfüzyon gerektiren durumlarda cerrahi revaskularizasyon önerilmektedir (35). Aterektomi cihazların kullanımı, yeni bir teknoloji olmasından dolayı ilgi çekse de çoğu arteriyel yatakta balon anjiyoplastiye göre faydası saptanmamıştır (17,18). Yakın tarihte yapılan 4 çalışmanın derlemesinde, PAH hastalarında aterektomi cihazının kullanımı balon anjiyoplastiye göre herhangi bir faydası olduğunu gösterememiştir (40). Aterektomi, yoğun kalsifikasyonun olduğu damarlarda balon ve stentlerin daha iyi ekspansiyon olması için kullanımı düşünülebilir. DEB teknolojisinin gelişmesi ile beraber aterektomi cihazlarının yeri tekrar değerlendirilmelidir. Aterektomi sonrası uygulanacak olan DEB anjiyoplasti neointimal hiperplaziyi ve buna bağlı restenozu önlemede etkili olabilir fakat klinik çalışması henüz yapılmamıştır. Tüm Aterektomi tekniklerinde periferik plak embolizasyon riski mevcut olup distal filtre ile bu risk azaltılabilir.

4.10. CERRAHİ REVASKULARİZASYON

Cerrahi revaskularizasyon istirahat ağrısı olan, yürüme kapasitesini ciddi düşüren kladikasyonlarda ve kronik ekstremité iskemisi olan hastalarda endikasyonu vardır. Dakron veya PTFE yapılı sentetik bir greft, stenotik bölgenin öncesinde ve sonrasına anastomoz edilir ve stenotik bölge bypass edilir. Operasyon için lezyonun yeri ve hastanın komorbiditeleri göz önünde bulundurulmalıdır. Operasyonda kullanılan greftin patent kalması için lezyonun operasyon öncesi lokalize edilmesi önemlidir. Kullanılan greftin proksimal anastomozunda yeterli akımı yok ise ya da greftin distal

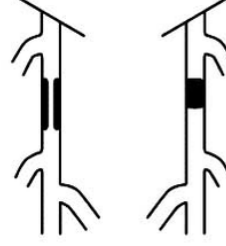
anastomozundan sonraki distal yatakta yeterli run off bölgesi olmaz ise greft oklüzyonu kaçınılmazdır. Aortoiliak hastalığı olan çoğu PAH hastasında en sık aortobifemoral bypass cerrahisi uygulanır (81). 29 çalışmayı değerlendiren sistematik bir derlemede, aortobifemoral bypass ameliyatının, operasyon sırasındaki mortalite oranı %4 olarak saptanmıştır (82). Aortobifemoral bypass operasyonunun 5 yıllık patent kalma oranı ise %80 in üzerindedir (83). Trans Atlantik Toplumlar Arası Konsensüse (TASC II) sınıflaması aortoiliak ve femoropopliteal grup için cerrahi ya da endovasküler tedavi seçeneği için yön vermektedir. Genellikle TASC A ve TASC B grubu hasatlakta endovasküler tedavi önerilirken TASC C ve TASC D grubu hastalarda cerrahi revaskülerizasyon önerilmektedir. Şekil 9 ve 10 da TASC II sınıflamaları gösterilmiştir.

TASC A	
TASC B	
TASC C	
TASC D	

Şekil 10: Aorto-İliak Lezyonların TASC II Sınıflaması

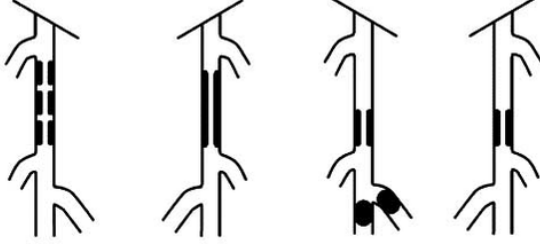
Type A lesions

- Single stenosis ≤ 10 cm in length
- Single occlusion ≤ 5 cm in length



Type B lesions:

- Multiple lesions (stenoses or occlusions), each ≤ 5 cm
- Single stenosis or occlusion ≤ 15 cm not involving the infrageniculate popliteal artery
- Single or multiple lesions in the absence of continuous tibial vessels to improve inflow for a distal bypass
- Heavily calcified occlusion ≤ 5 cm in length
- Single popliteal stenosis



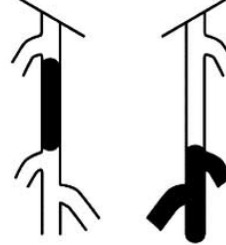
Type C lesions

- Multiple stenoses or occlusions totaling >15 cm with or without heavy calcification
- Recurrent stenoses or occlusions that need treatment after two endovascular interventions



Type D lesions

- Chronic total occlusions of CFA or SFA (>20 cm, involving the popliteal artery)
- Chronic total occlusion of popliteal artery and proximal trifurcation vessels



Şekil 11: Femoropopliteal Lezyonların TASC II ye Sınıflandırılması

Aortobifemoral bypass operasyonu dışında, aksillobifemoral bypass, iliobifemoral bypass ve femoral-femoral bypass operasyonları da yapılmaktadır. Bu teknikler aorta ya da iliak arteri kullanmamayı hedefler ve genelde CLI olan PAH hastalarına uygulanır. 5 yıllık patent kalım oranları %50 ila %70 arasında değişmektedir (83). İnguinal ligamentin altında ise femero-popliteal bypass, femoro-tibial bypass ve femero-peroneal bypass cerrahisi uygulanabilir. Bu tür operasyonlarda otolog safen venleri ya da sentetik PTFE greftleri kullanılır. Otolog safen venlerinin patent kalma oranları PTFE greflerine göre daha iyidir (83).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma retrospektif olarak düzenlendi. 2016 ila 2020 yılları arasında alt ekstremité periferik arter hastalığı nedeni ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma hastanesinde takipli ya da takibe alınan hastalar tarandı. Taranan hastalarda endovasküler revaskülerizasyon tedavisi alan 490 hastaların bilgileri toplandı. Çalışma kriterlerine uygun olmayan 86 hasta incelemiden çıkartılıp 404 hasta ile çalışmaya devam edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 2016 ila 2020 yılları arasında PAH hastalığı nedeni ile takipte olup ve 48 ay boyunca takipte kalan endovasküler tedavi alan hastalar.
- Aterosklerotik zeminde gelişen PAH hastaları.

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Herhangi bir sebepten dolayı 48 ay boyunca takip edilemeyen hastalar.
- 18 yaşından küçük hastalar
- Ateroskleroz zemininde olmayan PAH hastaları
- Son dönem malinite hastaları.
- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) 25'den düşük olan konjestif kalp yetmezlik olan hastalar
- Kalp nakli veya sol ventrikül asist device (LVAD) tedavisi gören hastalar.
- Daha önceden PAH nedeni ile amputasyon geçiren hastalar.

Hastalar 48 ay boyunca takip edildi. İşlem öncesi hastaların ABI, dopler USG, periferik anjiyografi ve CTA görüntüleri incelendi. Endovasküler tedavi sonrası 48 aylık takip sürecinde tekrarlanan görüntülemeleri değerlendirildi. Tüm hastaların rutin laboratuvar değerleri kayıt edildi. Rutin biyokimya, hemogram ve kolesterol paneli kayıt edildi. Tüm hastaların Ekokardiyografi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon (EF) değeri kayıt edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların endovasküler revaskülerizasyon tedavisinin, lezyon lokalizasyonu, lezyonun TASC II sınıflaması ve uygulanan tedavi yönteminin detayları kayıt edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların mevcut

komorbiditeleri not edildi. Hastaların mevcut medikal tedavisi not edildi. Hastaların demografik özellikler, medikal tedavisi ve laboratuvar değerleri hastanenin dijital bilgi sistem arşivi (FONET) üzerinden kayıt altına alındı. Hastaların görüntüleme tetkikleri ise INFINITT (Infinit Healthcare Inc., USA) sistemi üzerinden kayıt edildi. Hastaların ekokardiyografileri ve ejeksiyon fraksiyonları deneyimli kardiyologlar tarafından belirlendi.

5.1. YÖNTEM

Endovasküler tedaviden 24 saat öncesinde, rutin DAPT kullanımı olmayan hastalara 300 mg klopigrel ve 300 mg asetilsalisilik asit (ASA) tedavisi verildi ve 100mg ASA ve 75 mg klopigrel idame tedavisi planlandı. DAPT kullanan hastalarda sadece 100 mg ASA ve 75 mg klopigrel idame tedavisi verildi. Anti-koagülasyon ihtiyacı olan hastalar DAPT tedavisini sadece ilk 30 gün devam edip sonraki süreçte tekli anti-platelet tedaviye geçildi. Anti-koagülasyon ihtiyacı olan hastaların haricindeki tüm hastalar en az 6 ay boyunca idame DAPT tedavisi gördü. 48 ay takip süresi boyunca hali hazırda statin tedavisi almayan hastalara atorvastatin 40 mg ya da rosuvastatin 20 mg ile statin tedavisi başlandı. Statin tedavisi alan hastaların mevcut tedavisi 48 ay boyunca devam ettirildi. Diyabet, hipertansiyon gibi komorbiditeleri olan hastaların medikal tedavisi ilgili güncel kılavuzlara göre düzenlendi. Endovasküler tedavi, PAH hastalığında tecrübeli ve deneyimli invaziv kardiyolog tarafından uygulandı. Perkütan girişim yeri, tedavi stratejisi, stent ya da balon tercihleri, post dilatasyon ihtiyacı operatör tarafından belirlendi. Genelde kontralateral femoral girişim tercih edilmiştir. Kılavuz teli olarak 0.035 in. (Boston Scientific., USA) hidrofilik tel tercih edilmiştir. Lezyon geçişi için 0.035 in hidrofilik (Boston Scientific., USA) ya da 0.018 in. Halbred (Asahi Intecc., JP) teller tercih edilmiştir. Balon anjiyoplastide kullanılacak damar çapına uygun 4,5 ya da 6 mm over the wire periferik balonlar kullanılmıştır. Stent implantasyonu gerekliliğinde ise genel olarak self expandable nitinol yapıda ya da balon expandable stentler tercih edilmiştir. Kapalı stent kullanılmamıştır. Endovasküler tedavi sonrası %50 üstünde artık stenozu olan hastalar başarısız revaskülerizasyon olarak değerlendirilmiştir. Hastaların medikal olarak tedavisi tamamlandıktan sonra taburcu edilip işlem sonrası 1,3,6,12,24,36 ve 48. ayda poliklinik kontrolleri gerçekleştirilmiştir. Hastaların semptomları ve ABI

değerleri kontrollerinde not edilmiştir. 48 aylık takip suresi boyunca tekrar semptomatik olan hastalara tekrar CTA ya da konvansiyonel anjiyografi ile görüntülenmiştir. %50 üzerinde stenoz saptanan hastalar restenoz olarak kayıt edilip klinik gereklilik halinde tekrar revaskülerize edilmiştir.

Çalışma protokolü Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu tarafından 26/01/2023 tarihinde onaylandı. Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olup seçilen hastalar etik kurallarına uygun olarak dahil edilmiştir.

5.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmaya dahil edilen 404 tane hasta 48 aylık takip suresi boyunca restenoz gelişen ve gelişmeyen olarak ayrıldı. Her 2 gruptaki hastalar TASC II sınıflamasına göre sınıflandırıldı. Elde edilen veriler R-Studio (ver. 4.01, Vienna, Austria) programında ggplot, rms' survimer ve survival paketleri kullanılarak analiz edildi. Tüm istatistikler için farklar P değerleri kullanıldı. 0.05 den düşük P değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Normal olarak dağılmayan sürekli değişkenleri verileri medyan ve çeyrekler arası aralık olarak ifade edildi, kategorik değişken verileri ise frekans ve yüzde olarak tanımlandı. Bağımsız sürekli değişkenlerin analizi için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizi için Pearson Ki-Kare testi ya da Fischer extract testi kullanıldı. Restenoz değişkeninin bağımsız belirteçlerini belirlemek için tek değişkenli Crude analizi ve çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı. Maksimum seçili rank istatistiği ile Restenoz riski için değişkenlerin cutoff değerleri belirlendi ve böylece CRP/albumin düşük ve CRP/albumin yüksek olarak 2 grup arasında restenoz riski karşılaştırıldı.

Sonuç değişkenleri: Takip suresince restenoz oluşma riski.

Belirteç adayları: Yaş, cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, kreatinin, LDL, sigara, KAH, TASCII sınıflaması, CRP/albumin. CRP/albumin in diğer belirteçle bağlantısı Cox regresyon analizi ile değerlendirilmiştir.

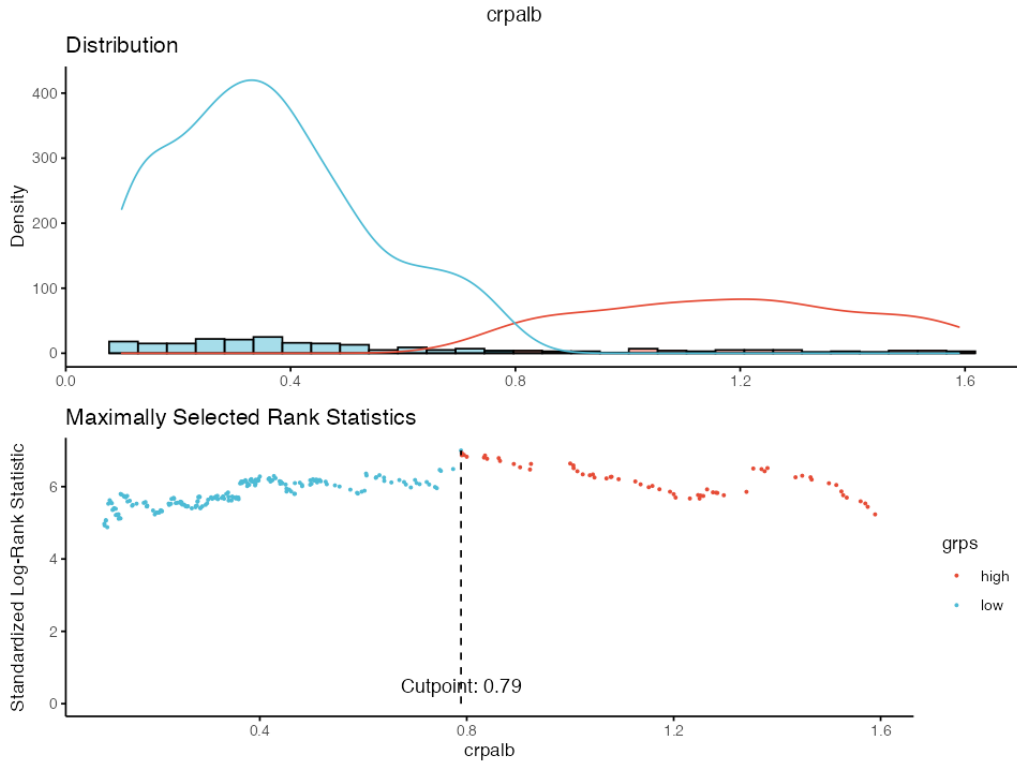
Tüm sebeplerden dolayı restenoz belirteçlerini belirlemek için çok değişkenli Cox proposyonel hazard regresyon analizi kullanılmıştır. Her bir belirtecin bağımsız

etkisi Hazard Ratio (HR) ve %95 Güvenlik Aralığı (CI) ile verilmiştir. Çoklu değişkenli regresyon modeli için belirteç adayları güncel literatüre ve alanında uzman hekimlerin konsensüsü ile belirlenmiştir. CRP/albumin düşük ve CRP/albumin yüksek gurubu arasındaki restenoz riskinin farkı Kaplan-Meier eğrisi ile görselleştirildi. Log-rank testi gruplar arası karşılaştırılma için kullanıldı.



6. BULGULAR

Çalışmaya 404 hastadan oluşmaktadır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda 48 aylık takip süresi boyunca restenoz gelişen hasta sayısı 188 (%46.5) olarak bulunmuştur. 216 (%53.5) hastada restenoz gelişmedi. 404 hastanın en küçüğü 23 yaşında, en büyüğü 95 yaşında ve ortalama hasta yaşı $67.3 (\pm 11.0)$ olarak saptanmıştır. Maksimal seçili rank istatistiği ile cutpoint analizi yapılmıştır. CRP/albumin cutpoint değeri 0.79 olarak saptanmıştır (Şekil 11). CRP/albumin oranı 0.79 un altında olan hastalar CRP/albumin low (n:296, %73.2) grubunu oluşturdu. Diğer hastalar CRP/albumin high (n:108, %26.7) grubunu oluşturdu. CRP/albumin high grubunda restenoz gelişme oranı %81.5 (n:88) iken CRP/albumin low grubunda restenoz gelişme oranı %33.8(n:100) olarak saptanmıştır. CRP/albumin low grubunda ortalama yaş $65.6 (\pm 11.1)$ olarak izlenmiştir ve bu grupta 250 (%84.5) hasta erkek ve 46 (%15.5) hasta kadın olarak saptanmıştır. CRP/albumin high grubunda ortalama yaş $72.0 (\pm 9.3)$ olarak izlenmiştir ve bu grupta 346 (%85.6) hasta erkek ve 58(%14.4) hasta kadın olarak izlenmiştir.



Şekil 12: CRP/Albumin Cutpoint Değeri İçin Maksimal Seçili Rank İstatistik Modeli

CRP/albumin low grubunda, 236 (%79.9) hastada Hipertansiyon, 232 (%78.4) hastada diyabet, 221 (%74.4) hastada sigara kullanımı, 11 (%3.7) hastada konjestif kalp yetmezliği ve 22 (%7.4) hastada atrial fibrilasyon varlığı saptandı. CRP/albumin high grubunda ise, 102 (%94.4) hastada hipertansiyon, 101 (%93.5) hastada diyabet, 91 (%84.3) hastada sigara kullanımı, 50 (%46.3) hastada konjestif kalp yetersizliği ve 53 (%49.1) hastada atrial fibrilasyon varlığı tespit edildi. 2 grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. 2 grup arasındaki demografik ve laboratuvar özellikleri tablo 8 de verilmiştir.

Tablo 8: CRP/Albumin Sınıflamasına Göre Klinik ve Demografik Özellikler

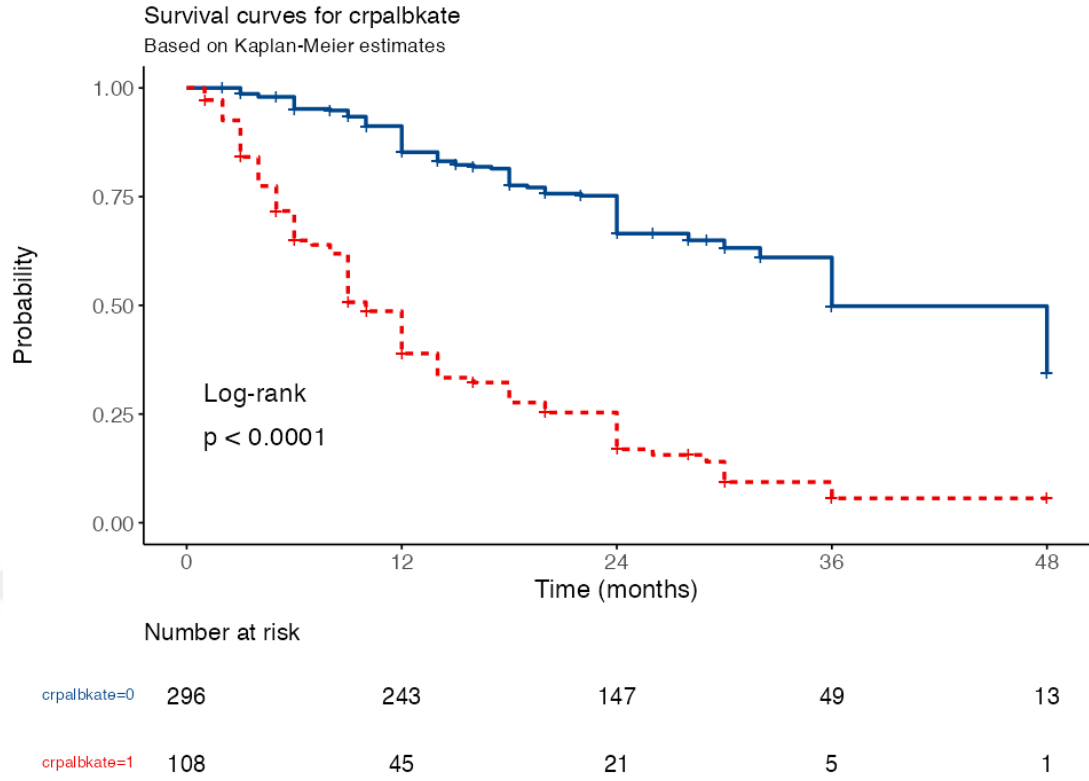
	CRP/Albumin low (N=296)	CRP/Albumin high (N=108)	Toplam (N=404)
Yas			
Mean (SD)	65.6 (11.1)	72.0 (9.3)	67.3 (11.0)
Cinsiyet			
Erkek	250.0 (84.5%)	96.0 (88.9%)	346.0 (85.6%)
Kadın	46.0 (15.5%)	12.0 (11.1%)	58.0 (14.4%)
Kreatinin			
Mean (SD)	1.0 (0.4)	1.9 (1.5)	1.2 (0.9)
Albumin			
Mean (SD)	36.9 (4.0)	29.6 (3.5)	35.0 (5.1)
Total bilirubin			
Mean (SD)	0.5 (0.3)	0.7 (0.3)	0.6 (0.3)
CRP			
Mean (SD)	11.5 (6.3)	52.3 (27.6)	22.4 (23.6)
CRP/Albumin			
Mean (SD)	0.3 (0.2)	1.8 (1.1)	0.7 (0.9)
BUN			
Mean (SD)	44.9 (18.2)	66.9 (22.3)	50.8 (21.7)
HGB			
Mean (SD)	12.6 (1.7)	10.7 (2.1)	12.1 (2.0)
WBC			
Mean (SD)	9.6 (2.3)	12.2 (2.4)	10.3 (2.6)
NEU			
Mean (SD)	6.3 (2.0)	8.8 (2.2)	6.9 (2.4)
LYM			
Mean (SD)	2.1 (0.9)	2.1 (0.8)	2.1 (0.9)
PLT			
Mean (SD)	257.9 (88.5)	291.8 (112.5)	266.9 (96.5)

Tablo 8 (devam): CRP/Albümin Sınıflamasına Göre Klinik ve Demografik Özellikler

	CRP/Albümin low (N=296)	CRP/Albümin high (N=108)	Toplam (N=404)
LDL			
Mean (SD)	140.6 (31.4)	151.2 (29.8)	143.4 (31.3)
HDL			
Mean (SD)	44.2 (13.5)	38.5 (13.0)	42.7 (13.6)
TG			
Mean (SD)	229.0 (114.2)	281.6 (119.0)	243.1 (117.6)
EF			
Mean (SD)	62.6 (6.1)	50.7 (12.6)	59.4 (9.8)
Range	30.0- 65.0	25.0- 65.0	25.0- 65.0
Hipertansiyon			
1	236.0 (79.7%)	102.0 (94.4%)	338.0 (83.7%)
Diyabet			
1	232.0 (78.4%)	101.0 (93.5%)	333.0 (82.4%)
Sigara Kullanımı			
1	221.0 (74.7%)	91.0 (84.3%)	312.0 (77.2%)
Konjestif Kalp Yetmezliği			
1	11.0 (3.7%)	50.0 (46.3%)	61.0 (15.1%)
Atrial Fibrilasyon			
1	22.0 (7.4%)	53.0 (49.1%)	75.0 (18.6%)

Kısaltmalar: Mean: ortalama, SD: standart sapma

Maksimal seçili rank istatistik analizinden elde edilen cutpoint ile CRP/albumin oranına göre hastaları 2 ayrı gruba ayırdıktan sonra, CRP/albumin high grubunda restenoz oranı %88.1 iken CRP/albumin low grubunda restenoz riski %33.8 olarak saptanmıştır. Restenoz için CRP/albumin oranı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Kaplan-Meier eğrisi 2 grup arasında restenoz riski istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (log-rank test $p<0.001$). Şekil 12 de Kaplan Meier eğrisi gösterilmektedir.



Şekil 13: CRP/Albümin High (Kırmızı) ve CRP/Albümin Low (Mavi) Grupların 48 Aylık Sure Boyunca Restenoz Oranları

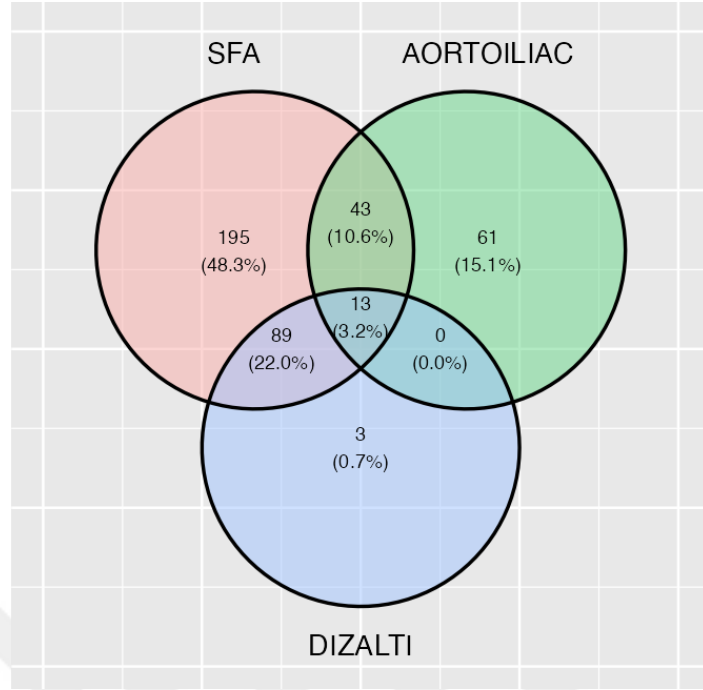
PAH hastalığının ve endovasküler tedavi değerlendirildiğinde ise, KAH varlığı, Diz altı tutulumu, TASC A lezyonun varlığı, TASC B lezyonun varlığı, TASC C ya da D lezyonun varlığı, revaskülerizasyon basarisi ve restenoz oranı CRP/Albümin high grupta CRP/albümin low gruba göre daha sık olduğu istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Aortilak tutulumu, SFA tutulumu ya da INME öyküsünde her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. CRP/albümin high grupta 8 (%7.4) revaskülerizasyon basarisiz iken, CRP/albümin low grupta 1 hastada (%0.3) revaskülerizasyon basarisiz olmuştur. Tablo 9 da perifer arter hastalığına yönelik her iki grup arasındaki farklar verilmiştir.

Tablo 9: CRP/Albümin High ve CRP/Albümin Low Gruplar Arasındaki Perifer Arter Hastalığına Yönelik Karşılaştırma

İNME				0.026 ¹
1	11.0 (3.7%)	10.0 (9.3%)	21.0 (5.2%)	
KAH				< 0.001 ¹
1	191.0 (64.5%)	100.0 (92.6%)	291.0 (72.0%)	
SFA LEZYON				0.029 ¹
1	242.0 (81.8%)	98.0 (90.7%)	340.0 (84.2%)	
AORTOİLİAK LEZYON				0.858 ¹
1	85.0 (28.7%)	32.0 (29.6%)	117.0 (29.0%)	
DİZALTI LEZYON				< 0.001 ¹
1	39.0 (13.2%)	66.0 (61.1%)	105.0 (26.0%)	
TASC II				< 0.001 ¹
TASC A	228.0 (77.0%)	31.0 (28.7%)	259.0 (64.1%)	
TASC B	66.0 (22.3%)	66.0 (61.1%)	132.0 (32.7%)	
TASC C veya TASC D	2.0 (0.7%)	11.0 (10.2%)	13.0 (3.2%)	
REVASKÜLERİZASYON				< 0.001 ¹
0	1.0 (0.3%)	8.0 (7.4%)	9.0 (2.2%)	
1	295.0 (99.7%)	100.0 (92.6%)	395.0 (97.8%)	
RESTENOZ				< 0.001 ¹
0	196.0 (66.2%)	20.0 (18.5%)	216.0 (53.5%)	
1	100.0 (33.8%)	88.0 (81.5%)	188.0 (46.5%)	
ZAMAN				< 0.001 ²
Mean (SD)	21.5 (11.0)	12.1 (10.0)	19.0 (11.5)	

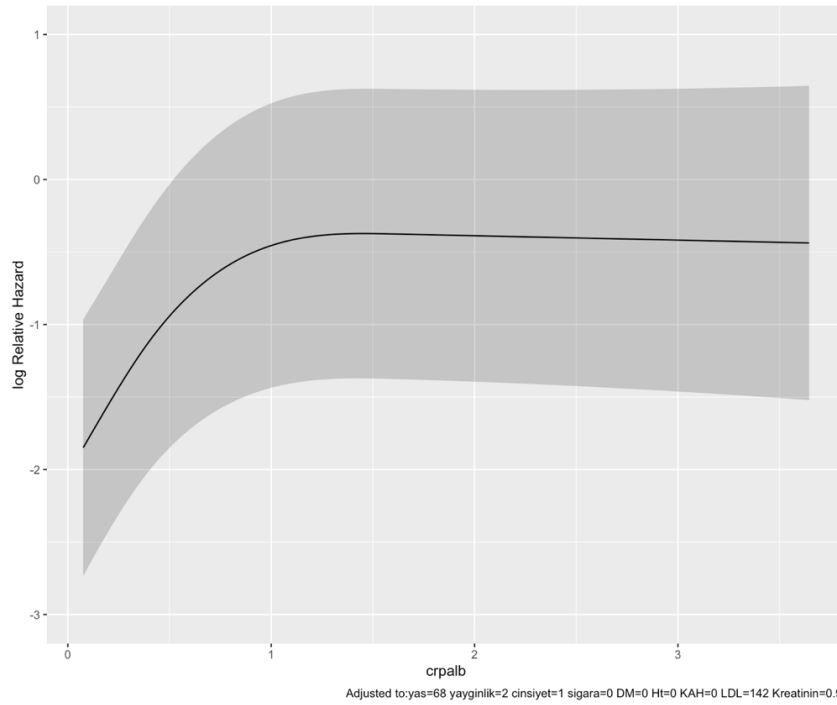
Kısaltmalar: Mean: ortalama, SD: standart sapma.

Perifer arter hastalığının lokalizasyonu açısından çalışmamıza alınan 404 hastada en sık izole SFA lezyonu %48.3 (n:195) saptanmıştır. İkinci en sık perifer arter hastalığı ise izole aortoiliak tutulum %15.1 (n:61), üçüncü en sık ise SFA ve aortoiliak hastalığın beraber tutulumu %10.6(n:43). Şekil 12 de perifer arter hastalarının lezyon tutulma göre dağılımı ven şeması ile gösterilmiştir.



Şekil 14: Perifer Arter Hastalarının Lezyon Tutulumuna Göre Dağılımı.

Şekil 13 de CRP/albuminin restenoz riski için parsiyel etki grafiği verilmiştir. Cutpoint olarak belirlenen değer 0.79 saptanmıştır. Restenoz riski, CRP/albumin oranı 1'e kadar doğrusal bir şekilde artmakta iken 1 in üstündeki değerlerde restenoz riskinin sabit kaldığını saptanmıştır.



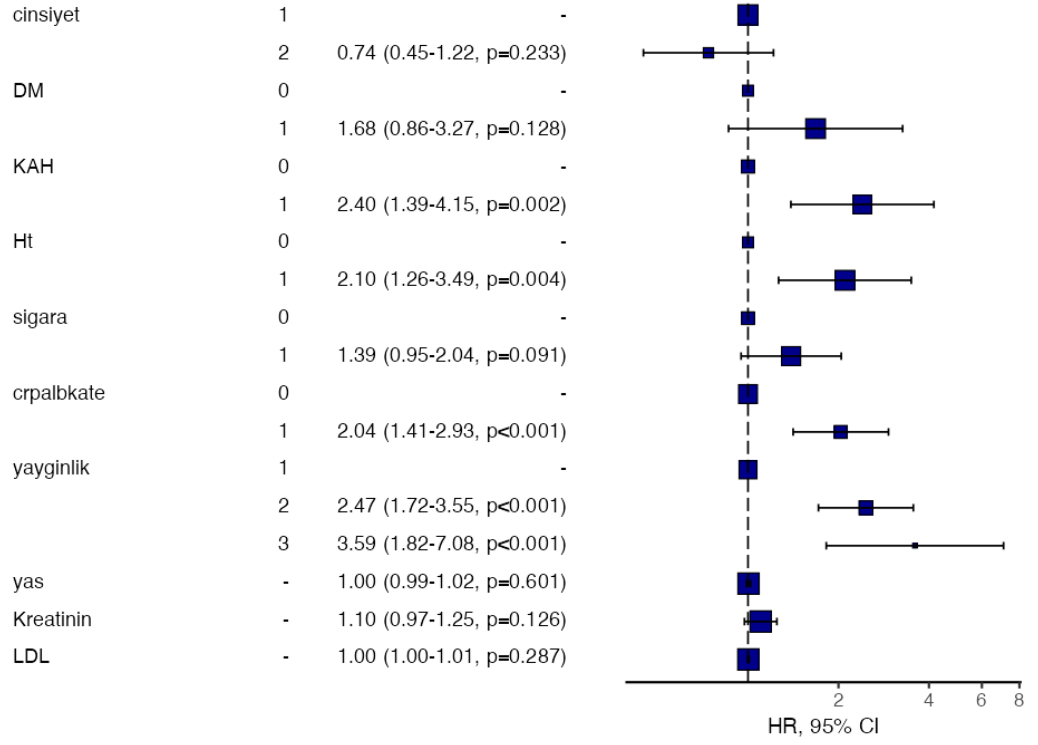
Şekil 15: CRP/albumin ve Restenoz Riski için Parsiyel Etki Grafiği

Her 2 grup arasında çok değişkenli Cox regresyon analizinde, CRP/albumin high grupta, hipertansiyon varlığı, KAH varlığı, CRP/albumin oranı ve ileri seviye TASC II lezyon varlığı, bağımsız olarak restenoz belirteci olduğu istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (sıra ile $p=0.004$, $p=0.002$ $p<0.001$, 0.001). Erkek Cinsiyet, yaşı, diyabet, kreatin seviyesi, LDL seviyesi ise tek değişkenli modelde istatistiksel olarak anlamlı saptansa da bağımsız belirteç olarak istatistiksel anlamlı saptanmamıştır (sıra ile $p=0.23$, $p=0.60$, $p=0.13$, $p=0.126$, $p=0.29$). Tablo 10 da tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizinin hazard oranları verilmiştir. Sekil 14 de regresyon analizinden alınan veriler ile Hazard Regresyon grafiği verilmiştir.

Tablo 10: Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Değişken	Tek Değişkenli HR/CI %95	P değeri	Çok değişkenli HR/CI %95	P değeri
Yas	1.02(1.01-1.03)	0.008	1.00 (0.99-1.00)	0.60
Cinsiyet (erkek referans)	0.54(0.34-0.87)	<0.001	0.74(0.45-1.22)	0.23
Hipertansiyon	4.88(2.7-8.82)	<0.001	2.10(1.26-3.49)	0.004
Diyabet	3.45(1.83-6.53)	<0.001	1.68(0.86-3.27)	0.13
Sigara	2.45(1.63-3.68)	<0.001	1.39(0.95-2.04)	0.09
KAH	5.28(3.2-8.71)	<0.001	2.40(1.39-4.15)	0.002
Kretinin	1.39(1.29-1.51)	<0.001	1.10(0.97-1.25)	0.126
LDL	1.01(1.01-1.01)	<0.001	1.00(0.99-1.01)	0.29
CRP/albumin	4.94 (3.69-6.62)	<0.001	2.04(1.41-2.93)	0.002
Yaygınlık TASC B vs. A	4.91 (3.62-6.65)	<0.001	2.47(1.72-3.55)	<0.001
TASC C veya D vs. A	11.04 (5.96-20.46)	<0.001	3.59(1.82-7.08)	<0.001

Survival: HR (95% CI, p-value)



Şekil 16: Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi ile Elde Edilen Hazar Regresyon Şeması

7. SONUÇ

Perifer arter hastalığı, diğer aterosklerotik zeminde gelişen hastalıklar ile birçok ortak risk faktörüne sahip olup önemli komorbidite ve mortalite nedeni olan hastalık grubudur. Yaptığımız çalışmada Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, periferik arter hastalığı nedeni ile endovasküler tedavi alan 404 adet hastanın demografik, laboratuvar ve perifer arter hastalık sınıfı retrospektif olarak incelendi. CRP/albumin oranının restenoz riski için bir belirteç olarak araştırılması planlandı. Hastalar 2 gruba bolundu, CRP/albumin high ve CRP/albumin low olarak. İki grup arasında revaskülerizasyon başarı oranı ve restenoz gelişme oranı karşılaştırıldı. Hastaların yaş ortalaması, erkek cinsiyet, diyabet, LDL seviyesi ve kreatinin seviyesi, CRP/albumin high grubunda daha yüksek saptansa da çok değişkenli model analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. İki grup arasında, Hipertansiyon varlığı, CRP/albumin oranı, TASC C veya TASC D lezyon varlığı, çok değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. CRP/albumin oranının 0.7'den yüksek olması perifer arter hastalığında restenoz gelişmesi riski açısından bağımsız bir belirteç olduğu gösterildi.

CRP/albumin oranını revaskülerizasyon belirteci olarak değerlendirdiğimizde, CRP/albumin high grupta revaskülerizasyon başarısı daha düşük saptanmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

8. TARTIŞMA

Perifer arter hastalığı dünyada 200 milyondan fazla kişinin etkilendiği genelde alt ekstremité ya da üst ekstremitéyi tutan ve ciddi morbidite ve mortalitesi olan bir hastalıktır. Ateroskleroz zemininde gelişen koroner arter hastalığı ya da serebrovasküler hastalık gibi hastalıklarla ortak risk faktörlerini içermektedir. PAH hastaların mobilitesini etkilediği için hayat kalitesinde ciddi kısıtlılıklar ile on plana gelmektedir. Perifer arter hastalığının endovasküler tedavisi koroner arter hastalığına göre çok daha yeni ve gelişmekte olan bir alandır. Yakın geçmişte koroner arter hastaları endovasküler olarak tedavi edilirken, endovasküler tedavinin perifer arter hastalığında yaygınlaşmaması nedeni ile çoğu hastalar amputasyon gibi ağır klinik sonuçları ile karşı karşıya kalmaktadır. Perifer arter hastalığının amputasyon ve ağır kladikasyo gibi insanların mobilitesini etkileyen ağır klinik sonuçları olduğundan dolayı sağlık sistemi üzerine hem ekonomik hem de iş gücü olarak ağır bir yük oluşturmaktadır. Modern tıp ile beraber insan ömrü de uzamakta ve endüstriyel ve teknoloji çağı ile beraber insanların sedanter yaşama ve kolay ve sağlıklı beslenmesi de artmaktadır. Tüm bunlar ile beraber ateroskleroz ve ateroskleroz zemininde gelişen hastalıkların sıklığı artmaktadır. Literatürde, inflamasyonun diğer aterosklerotik hastalıkların patogenezinde önemli rolü olduğu bilinmektedir. PAH da inflamasyonun uzun dönem klinik sonuçları ile yakın ilişkili olduğu bilinmektedir. Diğer aterosklerotik hastalıklar gibi PAH da inflamasyon mekanizmalarının ateroskleroza tetiklediği bilinmektedir. Ateroskleroz, endotel disfonksiyonu ile başlayan daha sonra yağlı çizgilenmenin oluşumu, fibröz plak formasyonu ve son olarak fibröz plak rüptürünün görüldüğü bir süreçtir. Diğer aterosklerotik hastalıklarda olduğu gibi perifer arter hastalığında da inflamasyon ile ilişkisi detaylı bir şekilde araştırılmıştır. Daha önce yapılan birçok kesitsel çalışmalarda inflamatuvar molekülleri ile PAH süreci araştırılmış ve arasında güçlü korelasyon saptanmıştır. Daha da ötesi, çalışılan inflamatuvar moleküller sadece inflamatuara sekonder olarak yükselmediği ve perifer arter hastalığının patogenizinde aktif rol aldığı gösterilmiştir (19). Ridker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CRP ye göre perifer arter hastalığını ilişkilendirdiği çalışmada yüksek CRP olan grupta PAH riskinin 2 kat arttığını göstermiştir. PAH patofizyolojisinde, daha önce yapılan çalışmalarda serum fibrinojen

seviyesinin PAH gelişimi riski ile korele olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmada fibrinojenin PAH ile olan etkileşimi, prokoagülan etki yerine artmış inflamatuara sekonder olduğu düşünülmektedir (20,21). Fibrinojen ve PAH ile yapılan güncel çalışmalarda fibrinojen ile beraber çeşitli proinflamatuvar belirteçler ile kombine edilerek PAH için belirleyici bir biyomarker elde edilmeye çalışılmış ve sonuç olarak fibrinojen, CRP ya da LDL ile kombine edildiğinde PAH hastalığına daha özgül ve duyarlı olduğu gösterilmiştir (19,22). Daha önce PAH hastalığı belirteçleri için yapılan çalışmalarda, CRP, monosit, lipoprotein ile ilişkili fosfolipaz A₂ seviyeleri PAH için bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Serum biliurbin seviyesi ise PAH hastalığı ile negatif korelasyon göstermektedir. Endojen bir antioksidan olan ve anti inflamatuvar özelliklere sahip olduğu bilinen PAH prevelansi ile ters bir ilişkiye sahiptir ve de PAH patagonezinde inflamasyonun ve anti-inflamatuvar yolların önemli bir rol aldığını göstermektedir. PAH için yeni ve daha kullanışlı biyomarker bulmayı hedefleyen bir çalışmada sadece kolesterol paneli değerlendirildiğinde PAH ile ilişki en ozgul Trigliserid (TG)/HDL olduğu saptanmıştır fakat bu oranı CRP ya da fibrinojen ile beraber kullanıldığında özgüllüğü ve duyarlılığın çok daha arttığı gösterilmiştir(23).

İnsan serumunun yarısından fazlasını albümin oluşturmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda, malnütrisyonunda, inflamasyonda ve çoğu patolojik süreçte hipoalbümineminin rol oynadığı kanıtlanmıştır. Yeni çalışmalar, düşük serum albümin ile kardiyovasküler hastalık, iskemik inme atrial fibrilasyon gibi hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Kardiyovasküler hastalıklarda düşük serum albümin seviyesi bilinen prognostik faktörlerle beraber değerlendirildiğinde bile bağımsız bir prognostik faktör olarak kanıtlanmıştır (4). Albümin karaciğerde günde yaklaşık 10-15 gram sentezlenir ve çoğunlukla intravasküler alanda bulunur. Anti-inflamatuvar bir moleküler olarak bilinmesine rağmen etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Albümin üzerinde içerdiği thiol gruplarından dolayı intravasküler alanda oksijen ve radikal oksijen ürünlerine şelasyon etkisi ile serbest oksijen radikallerini azaltıp inflamasyonu azalttığı düşünülmektedir (27).

CRP ve düşük albümin seviyesinin bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık olarak bir prognostik belirteç olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (19). Garg ve arkadaşlarının yaptığı güncel bir çalışmada CRP/albümin oranının

kardiyovasküler hastalıklarda bir prognostik belirteç olarak kullanılması araştırılmış ve kardiyovasküler advers olay ve kardiyovasküler ölüm için bağımsız bir belirteç olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (22). Perifer arter hastalığında bildiğimiz kadarı ile daha önceden CRP/albumin oranı ile ilgili bir çalışma yoktur. Perifer arter hastalığı, koroner arter hastalığına göre son yıllarda yeni tedavilerin geliştiği ve amputasyonların bu sebepten dolayı azaldığı bilinmektedir. Restenoz riski, koroner arter hastalığına göre PAH da oranı çok daha yüksek olduğu bilinmektedir. Restenoz riski çoğu serum biyomarkeri ya da klinik durum ile ilişkilendirilmede güncel klinikte kullanılan bir belirteç bulunmamaktadır. Yaptığımız çalışmada CRP/albumin oranının restenoz riski için bağımsız bir belirteç olduğunu gösterdik. CRP/albumin oranı perifer arter hastalığında kullanılarak yüksek restenoz riski olan hastalarda değişik tedavi stratejilerini araştırarak tedaviye yön vereceğini düşünmekteyiz. Yüksek restenoz riski olan hastalarda endovasküler tedavinin viyabilitesi hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Gerhard Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 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;135:e726–e779.
2. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*. 2014;35:2864–2872.
3. Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, et al. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA2°P-TIMI 50. *Circulation*. 2013;127:1522–1529 [1529e1-6].
4. Abola MT, Bhatt DL, Duval S, et al. REACH Investigators. Fate of individuals with ischemic amputations in the REACH Registry: three-year cardiovascular and limb-related outcomes. *Atherosclerosis*. 2012;221:527–535.
5. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation*. 2011;124:17–23.
6. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382:1329–1340.
7. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015;116:1509–1526.
8. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. Writing Group Members, AHA Statistics Committee, Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2016;133:e38–e60.
9. Hirsch AT, Allison MA, Gomes AS, et al. A call to action: women and peripheral artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. AHA Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2012;125:1449–1472.
10. Forbang NI, Criqui MH, Allison MA, et al. Sex and ethnic differences in the associations between lipoprotein(a) and peripheral arterial disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Vasc Surg*. 2016;63:453–458.

11. Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, et al. Oxford Vascular Study: population-based study of incidence, risk factors, outcome, and prognosis of ischemic peripheral arterial events: implications for prevention. *Circulation*. 2015;132:1805–1815.
12. Duval S, Massaro JM, Jaff MR, et al. REACH Registry Investigators. An evidence-based score to detect prevalent peripheral artery disease (PAD). *Vasc Med*. 2012;17:342–351.
13. Conen D, Everett BM, Kurth T, et al. Smoking, smoking cessation, [corrected] and risk for symptomatic peripheral artery disease in women: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;154:719–726.
14. Alvarez LR, Balibrea JM, Surinach JM, et al. FRENA Investigators. Smoking cessation and outcome in stable outpatients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20:486–495.
15. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy. Part II. *Eur Heart J*. 2013;34:2444–2452.
16. Vidula H, Liu K, Criqui MH, et al. Metabolic syndrome and incident peripheral artery disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;243:198–203.
17. Criqui MH. The epidemiology of peripheral artery disease. Creager MA, Beckman JA, Loscalzo J. *Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 2nd ed. Elsevier: Philadelphia; 2013:211–222.
18. Powell TM, Glynn RJ, Buring JE, et al. The relative importance of systolic versus diastolic blood pressure control and incident symptomatic peripheral artery disease in women. *Vasc Med*. 2011;16:239–246.
19. Brevetti G, Giugliano G, Brevetti L, Hiatt WR. Inflammation in peripheral artery disease. *Circulation*. 2010;122:1862–1875.
20. Berardi C, Wassel CL, Decker PA, et al. Elevated levels of adhesion proteins are associated with low ankle-brachial index: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Angiology*. 2017;68:322–329.
21. Dopheide JF, Rubrech J, Trumpp A, et al. Leukocyte-platelet aggregates: a phenotypic characterization of different stages of peripheral arterial disease. *Platelets*. 2016;1–10.
22. Garg PK, Arnold AM, Hinckley Stukovsky KD, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and incident peripheral arterial disease in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:750–756.
23. Hiatt WR, Armstrong EJ, Larson CJ, Brass EP. Pathogenesis of the limb manifestations and exercise limitations in peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015;116:1527–1539.

24. McDermott MM. Lower extremity manifestations of peripheral artery disease: the pathophysiologic and functional implications of leg ischemia. *Circ Res*. 2015;116:1540–1550.
25. Hamburg NM, Balady GJ. Exercise rehabilitation in peripheral artery disease: functional impact and mechanisms of benefits. *Circulation*. 2011;123:87–97.
26. McDermott MM, Kibbe M, Guralnik JM, et al. Comparative effectiveness study of self-directed walking exercise, lower extremity revascularization, and functional decline in peripheral artery disease. *J Vasc Surg*. 2013;57:990–996 [e1].
27. Jaff MR, White CJ, Hiatt WR, et al. TASC Steering Committee. 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;20:465–478.
28. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. AHA Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. *Circulation*. 2012;126:2890–2909.
29. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2020–2045.
30. McDermott MM, Guralnik JM, Criqui MH, et al. Six-minute walk is a better outcome measure than treadmill walking tests in therapeutic trials of patients with peripheral artery disease. *Circulation*. 2014;130:61–68.
31. Hammad TA, Strefling JA, Zellers PR, et al. The effect of post-exercise ankle-brachial index on lower extremity revascularization. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:1238–1244.
32. Gerhard-Herman MA, Beckman JA, Creager MA. Vascular laboratory testing. Creager MA, Beckman JA, Loscalzo J. *Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 2nd ed. Elsevier: Philadelphia; 2013:148–165.
33. Menke J, Larsen J. Meta-analysis. Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for assessing steno-occlusions in peripheral arterial disease. *Ann Intern Med*. 2010;153:325–334.
34. Met R, Bipat S, Legemate DA, et al. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;301:415–424.

35. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*. 2010;304:1350–1357.
36. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al. Development and validation of an ankle brachial index risk model for the prediction of cardiovascular events. Ankle Brachial Index Collaboration. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21:310–320.
37. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2719–2728.
38. Franzone A, Piccolo R, Gargiulo G, et al. Prolonged vs. short duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with or without peripheral arterial disease: a subgroup analysis of the PRODIGY randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1(7):795–803.
39. Abola MT, Bhatt DL, Duval S, et al. REACH Investigators. Fate of individuals with ischemic amputations in the REACH Registry: three-year cardiovascular and limb-related outcomes. *Atherosclerosis*. 2012;221:527–535.
40. Conen D, Everett BM, Kurth T, et al. Smoking, smoking cessation, [corrected] and risk for symptomatic peripheral artery disease in women: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;154:719–726.
41. Bonaca MP, Creager MA. Pharmacological treatment and current management of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015;116:1579–1598.
42. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 suppl 2):S1–S45.
43. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. European Stroke Organisation. ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2011;32:2851–2906.
44. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. *N Engl J Med*. 2015;372:1500–1509.

45. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35:1364–1379.
46. Bianchi C, Del Prato S. Metabolic memory and individual treatment aims in type 2 diabetes: outcome-lessons learned from large clinical trials. *Rev Diabet Stud*. 2011;8:432–440.
47. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. EMPA-REG OUTCOME Investigators. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–2128.
48. US Food and Drug Administration. *Interim clinical trial results find increased risk of leg and foot amputations, mostly affecting the toes, with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet); FDA to investigate. FDA Drug Safety Communication*. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500965.htm>.
49. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. LEADER Steering Committee. *N Engl J Med*. 2016;375:311–322.
50. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834–1844.
51. Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, et al. Outcomes among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the INternational VErapamil-SR/Trandolapril Study. *Hypertension*. 2010;55:48–53.
52. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. SPRINT Research Group. *N Engl J Med*. 2015;373:2103–2116.
53. Paravastu SC, Mendonca DA, Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(9) [CD005508].
54. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. *Lancet*. 2009;373:1849–1860.
55. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. *JAMA*. 2010;303:841–848.
56. Mora S, Ames JM, Manson JE. Low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease: shared decision making in clinical practice. *JAMA*. 2016;316:709–710.
57. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. EUCLID Trial Steering Committee. *N Engl J Med*. 2017;376:32–40.
58. Jones WS, Baumgartner I, Hiatt WR, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel in patients with prior lower extremity revascularization for peripheral artery disease. International Steering

- Committee and Investigators of the EUCLID Trial (Examining Use of ticagrelor in PAD). *Circulation*. 2017;135:241–250.
59. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. TRA2°P-TIMI 50 Steering Committee. *N Engl J Med*. 2012;366:1404–1413.
 60. Magnani G, Bonaca MP, Braunwald E, et al. Efficacy and safety of vorapaxar as approved for clinical use in the United States. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001505.
 61. Anand S, Yusuf S, Xie C, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial. *N Engl J Med*. 2007;357:217–227.
 62. Parmenter BJ, Raymond J, Fiatarone Singh MA. The effect of exercise on haemodynamics in intermittent claudication: a systematic review of randomized controlled trials. *Sports Med*. 2010;40:433–447.
 63. Duscha BD, Robbins JL, Jones WS, et al. Angiogenesis in skeletal muscle precede improvements in peak oxygen uptake in peripheral artery disease patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:2742–2748.
 64. Fokkenrood HJ, Bendermacher BL, Lauret GJ, et al. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (8) [CD005263].
 65. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, et al. CLEVER Study Investigators. Supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from aortoiliac peripheral artery disease: six-month outcomes from the Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization (CLEVER) study. *Circulation*. 2012;125:130–139.
 66. McDermott MM, Liu K, Guralnik JM, et al. Home-based walking exercise intervention in peripheral artery disease: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:57–65.
 67. Bronas UG, Treat-Jacobson D, Leon AS. Comparison of the effect of upper body-ergometry aerobic training vs. treadmill training on central cardiorespiratory improvement and walking distance in patients with claudication. *J Vasc Surg*. 2011;53:1557–1564.
 68. Fakhry F, Hunink MG. Randomized comparison of endovascular revascularization plus supervised exercise therapy versus supervised exercise therapy only in patients with peripheral artery disease and intermittent claudication: results of the Endovascular Revascularization and Supervised Exercise (ERASE) trial. *Circulation*. 2013;128:2704–2722.
 69. Selvarajah S, Black JH 3rd, Malas MB, et al. Preoperative smoking is associated with early graft failure after infrainguinal bypass surgery. *J Vasc Surg*. 2014;59:1308–1314.
 70. Pande RL, Hiatt WR, Zhang P, et al. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. *Vasc Med*. 2010;15:181–188.

71. Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-Term Effects). *J Vasc Surg.* 2008;47:330–336.
72. Belch JJ, Dormandy J, Biasi GM, et al. Results of the randomized, placebo-controlled Clopidogrel and Acetylsalicylic Acid in Bypass Surgery for Peripheral Arterial Disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg.* 2010;52:825–833 [833.e1-2].
73. Bonaca MP, Gutierrez JA, Creager MA, et al. Acute limb ischemia and outcomes with vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from the Trial to Assess the Effects of Vorapaxar in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients with Atherosclerosis–Thrombolysis in Myocardial Infarction 50 (TRA2°P-TIMI 50). *Circulation.* 2016;133:997–1005.
74. Creager MA, Olin JW, Belch JJ, et al. Effect of hypoxia-inducible factor-1 α gene therapy on walking performance in patients with intermittent claudication. *Circulation.* 2011;124:1765–1773.
75. Annex BH. Therapeutic angiogenesis for critical limb ischaemia. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10:387–396.
76. Powell RJ, Comerota AJ, Berceli SA, et al. Interim analysis results from the RESTORE-CLI, a randomized, double-blind multicenter phase II trial comparing expanded autologous bone marrow–derived tissue repair cells and placebo in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2011;54:1032–1041.
77. Perin EC, Silva G, Gahremanpour A, et al. A randomized, controlled study of autologous therapy with bone marrow–derived aldehyde dehydrogenase bright cells in patients with critical limb ischemia. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;78:1060–1067.
78. Madaric J, Klepanec A, Valachovicova M, et al. Characteristics of responders to autologous bone marrow cell therapy for no-option critical limb ischemia. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7:116; 10.1186/s13287-016-0379-z.
79. Schillinger M, Minar E. Percutaneous treatment of peripheral artery disease: novel techniques. *Circulation.* 2012;126:2433–2440.
80. Menard MT, Farber A, Assmann SF, et al. Design and rationale of the Best Endovascular Versus Best Surgical Therapy for Patients with Critical Limb Ischemia (BEST-CLI) trial. *J Am Heart Assoc.* 2016;5; 10.1161/JAHA.116.003219.
81. Slovut DP, Lipsitz EC. Surgical technique and peripheral artery disease. *Circulation.* 2012;126:1127–1138.
82. Chiu KW, Davies RS, Nightingale PG, et al. Review of direct anatomical open surgical management of atherosclerotic aorto-iliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39:460–471.