T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KARTAL KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

CHA2DS2-VASC SKORUNUN PERİFER ARTER HASTALIĞI NEDENİYLE İLİAK VEYA FEMORAL ARTER GREFT STENT İMPLANTASYONU YAPILAN HASTALARDA ORTA DÖNEM TAKİPTE STENT TROMBOZU VE/VEYA İNSTENT RESTENOZ GELİŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Emine Alpay

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2021

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KARTAL KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

CHA2DS2-VASC SKORUNUN PERİFER ARTER HASTALIĞI NEDENİYLE İLİAK VEYA FEMORAL ARTER GREFT STENT İMPLANTASYONU YAPILAN HASTALARDA ORTA DÖNEM TAKİPTE STENT TROMBOZU VE/VEYA İNSTENT RESTENOZ GELİŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Emine Alpay

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet Yunus Emiroğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisi ve tecrübesinden faydalandığım başta klinik şefim ve tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Yunus EMİROĞLU olmak üzere, çok değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet ÖZKAN, Prof. Dr. Cevat KIRMA, Prof. Dr. Nihal ÖZDEMİR, Prof. Dr. Cihangir KAYMAZ, DOÇ. DR. SELÇUK PALA, Prof. Dr. M. Muhsin TÜRKMEN, Prof. Dr. Ramazan KARGIN, Prof. Dr. Gökhan ALICI, Prof. Dr. Birol ÖZKAN, Doç. Dr. M. Vefik YAZICIOĞLU, Prof. Dr. İ. Akın İZGİ, Prof. Dr. Sinan Aydoğdu, Prof. Dr. Omaç TÜFEKÇİOĞLU ve beraber çalışma imkanı bulduğum diğer tüm hocalarıma;

Uzmanlık eğitimi sürecinde bilgi, birikim ve tecrübelerini benimle daima paylaşan, Doç. Dr. Asiye Ayça BOYACI, Doç. Dr. Çetin GEÇMEN, Doç. Dr. Özcan ÖZEKE, Uzm. Dr. Serdar FİDAN' a; tez yazım süreci boyunca beni destekleyen Uzm. Dr. Fatih YILMAZ ve Doç. Dr. Ali KARAGÖZ' e; ekokardiyografi laboratuvarında her türlü eğitimi ve desteği bizlere sunan Prof. Dr. Gökhan KAHVECİ' ye; bilgi birikiminin yanında insani ve etik duruşu ile de her zaman örnek aldığım Doç. Dr. Alev KILIÇGEDİK, Uzm. Dr. Ruken B. BAKAL ve Doç. Dr. Elif Hande ÖZCAN ÇETİN' e;

Asistanlığımın en değerli günlerini paylaştığım Uzm. Dr. Kadir OCAK, Uzm. Dr. Özge AKGÜN, Uzm. Dr. Büşra GÜVENDİ, Koşuyolu kızları ve tüm değerli asistan arkadaşlarıma;

Eğitimime katkısı olan tüm öğretmenlerime; benim için hem öğretmen hem arkadaş olan amcam Bülent DEMİRYAPAN'A;

Eğitim sürecimdeki en büyük destekçilerim olan anneme, babama, ablama ve eşim Yakup ALPAY' a; hayata bambaşka bir gözle bakmamı sağlayan evlatlarım Çınar ve Çağan ALPAY' a teşekkür ederim.

Dr. Emine Alpay

İstanbul – 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR iii
ŞEKİL LİSTESİ v
TABLO LİSTESİ vi
ÖZET vii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. PERİFER ARTER HASTALIĞI TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ 3
2.2. PERİFER ARTER HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ 4
2.3. PERİFER ARTER HASTALIĞI PATOFİZYOLOJİSİ 5
2.4. PERİFER ARTER HASTALIĞI TANISI 7
2.5. PERİFER ARTER HASTALIĞINDA PROGNOZ 10
2.6. PERİFER ARTER HASTALIĞINDA TEDAVİ 11
2.7. CHA2DS2-VASC SKORU 18
3. GEREÇ VE YÖNTEM 20
4. BULGULAR 23
5. TARTIŞMA 31
6. KISITLILIKLAR 35
7. SONUÇ 36
8. KAYNAKLAR 37
9. ÖZGEÇMİŞ 44
10. EKLER 46
EK.1: TEZ KONUSU ONAY FORMU 46

KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri
ABI : Ankle Brakial İndeks
AEİ : Akut Ekstremite İskemisi
AF : Atrial Fibrilasyon
AMI : Akut Myokard İnfarktüsü
ASA : Asetilsalisilik Asit
BMI : Body Mass İndeks
BT : Bilgisayarlı Tomografi
CBC : Tam Kan Sayımı
CI : Confidence Interval (Güven aralığı)
CLEVER : The Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization
CRP : C-reaktif protein
ÇMS : Çıplak Metal Stent
DAPT : Dual Antiplatelet Tedavi
DM : Diyabetes Mellitus
EKG : Elektrokardiyografi
EKO : Ekokardiyografi
ERASE : Endovascular Revascularization and Supervised Exercise
HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein
HR : Hazard Ratio
HT : Hipertansiyon
İK : İntermittan Kladikasyo
İSR : İnstent restenoz
KAG : Koroner Anjiyografi
KAH : Koroner arter hastalığı
KEİ : Kronik Ekstremite İskemisi
LDL : Düşük Yoğunlukta Lipoprotein
LVEF : Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MR : Manyetik Rezonans
OR : Odds Oranı

PAH **:** Perifer Arter Hastalığı
SKB **:** Sistolik Kan Basıncı
SVO **:** Serebrovaskuler Olay
ST **:** Stent trombozu
USG **:** Ultrasonografi
TG **:** Trigliserid
T2DM **:** Tip 2 Diyabet Mellitus
WBC **:** Beyaz Kan Hücresi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Periferik arter hastalığının fizyolojisi.....6
Şekil 2: PAH'ta egzersiz kapasitesindeki azalmanın ve egzersiz tedavisinin potansiyel fayda mekanizmaları.....13
Şekil 3: Advanta™ V12 stent (Atrium Medical Inc., NH, USA).....16
Şekil 4: PAH tedavisinde kullanılan stent örnekleri.....17
Şekil 5: Stent tromboz/ restenozunun öngördürücüleri 30

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Fontaine ve Rutherford semptomatik sınıflandırması 9
Tablo 2: CHA2DS2-VASc Skorlama Sistemi 18
Tablo 3: İmplante edilen greft stentlerin vasküler bölgelere dağılımı 23
Tablo 4: Çalışma grubundaki tüm hastaların bazal demografik özellikleri 24
Tablo 5: Grupların bazal sosyodemografik özelliklerine göre karşılaştırılması 25
Tablo 6: Stent açık ve kapalı saptanan grupların hematolojik ve biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılması 26
Tablo 7: Girişim yapılan lezyonların TASC II sınıflamasına göre dağılımı.....27
Tablo 8: Stent açık ve kapalı saptanan grupların bazal lezyon özellikleri ve aterosklerotik risk skorlarının karşılaştırılması.....27
Tablo 9: Gruplara göre prosedürel özelliklerin karşılaştırılması 29
Tablo 10: Stent oklüzyonunun öngördürücüleri.....30

ÖZET

Amaç: Periferik arter hastalığı (PAH) tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önemi sebeplerindendir. Medikal ve egzersiz tedavisine dirençli semptomları olan hastalarda, kronik kritik ekstremite iskemisi durumlarında ve akut iskemide revaskülarizasyon önerilmektedir. Günümüzde perkütan endovasküler girişimler çoğu PAH hastasında önerilen revaskülarizasyon şeklidir. PAH girişimlerinde çıplak veya ilaç kaplı balonlar; self ekspandable veya balon ekspandable, çıplak veya ilaç kaplı stentler ve greft stentler kullanılabilinir. Greft stentler daha çok rüptür, ekstravazasyon gibi durumlarda kullanılmakla beraber; kompleks lezyonların tedavisinde de özellikle plak prolapsusu ve restenoz riskinin daha düşük olması nedeniyle tercih edilmektedirler. Periferik greft stentlerin açıklık oranlarını öngördürecek parametreler net değildir. Literatürde CHA2DS2-VASc skorunun koroner stent trombozu (ST) ve instent restenozu (İSR) ile ilişkili olduğu, PAH hasta popülasyonunda da artmış mortalite ve asemptomatik PAH riskinde artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızdaki amacımız, elektif periferik greft stent implantasyonu yapılan hastalarda, CHA2DS2-VASc skorunun orta dönemde stent açıklığı ile olan ilişkisinin ortaya konulmasıdır.

Gereç ve Yöntem: 2015-2020 yılları arasında elektif iliak ve femoral greft stent implantasyonu yapılan 165 hasta çalışmaya alındı. Hastaların dosyaları geriye dönük olarak tarandı ve tüm hastaların tıbbi geçmişi, demografik özellikleri, kardiyovasküler risk faktörleri, komorbid hastalıkları ve hedef damar açıklığının takibi için kullanılan görüntüleme verileri alındı. Hastalar stenti açık saptananlar ve ST/ISR saptananlar şeklinde 2 gruba ayrıldı. Tüm hastaların CHA2DS2VASc skoru hesaplandı. CHA2DS2VASc skoru ile orta dönemde stent açıklığı arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Takipte 23 hastada stent trombozu,19 hastada stent restenozu, 1hastada hem ST hem ISR geliştiği ve açıklık oranının %74,2 olduğu saptandı. Stenti açık saptanan grupta CHA2DS2-VASc skoru daha yüksek saptandı(p=0,002). TASC II C/D lezyonların oranı stent trombozu/restenozu gelişen gruba göre daha düşük

saptandı(p=0,019). Yaş ortalaması ve erkek cinsiyet de stenti açık olan grupta anlamlı şekilde yüksek saptandı.

Sonuç: Periferik greft stentler kompleks lezyonların tedavisinde kullanılmaktadır ve bu hasta grubunda stent açıklığını öngörebilmek tedaviyi yönlendirebilmek açısından önemlidir. Çalışmamızda genç yaş, düşük CHA2DS2-VASc skoru, TASC II C/D lezyonlar greft stent trombozu/restenozu riskini arttırmaktadır. Bu riskli hasta gruplarında, periferik endovasküler girişim öncesinde, stent açıklığını öngördürecek faktörleri ortaya koyacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Periferik arter hastalığı, Greft-stent, CHA2DS2-VASc

ABSTRACT

Introduction: Periphery artery disease (PAD) cause significant morbidity and mortality worldwide. Revascularisation is recommended in patients with refractory symptoms despite medical therapy, chronic critical limb ischemia or acute limb ischemia. Endovascular therapy is the first choice for most lower extremity atherosclerotic lesions. Although covered stents are mostly used in the treatment of rupture and extravasation, they are also preferred in the treatment of complex lesions due to the lower risk of plaque prolapsus and restenosis. The parameters to predict the patency rates of peripheral covered stents are not clear. It has been reported that the CHA2DS2-VASc score is associated with coronary stent thrombosis (ST) and instent restenosis (ISR); it is also associated with increased mortality in the PAD and increased risk of asymptomatic PAD. In our study, we aimed to assess the relationship of CHA2DS2-VASc score with mid-term stent patency rates in patients who underwent elective iliac or femoral artery graft stent implantation.

Materials and Methods: 165 patients who underwent elective iliac and femoral graft stent implantation between 2015-2020 were enrolled in the study. Peripheral angiographies and endovascular procedures of the patients included in the study were watched. The patients' files were rewieved retrospectively and all patients' medical history, demographic characteristics, cardiovascular risk factors, comorbid diseases and imaging data used to monitor stent patency were obtained. The patients were divided into 2 group according to stent patency on follow-up. The CHA2DS2VASc score of all patients was calculated. The relationship between CHA2DS2VASc score and mid-term stent patency was evaluated.

Results: ST and ISR was detected respectively in 23 and 19 patients (1patient had both ST and ISR) and covered stent patency rate was 74.2%. The CHA2DS2-VASc score was higher in the group whose stent was found to be patent(p=0,002). TASC II C/D lesions also was observed as an independent risk factor for ST/ISR(p=0.019). The mean age and male sex were also significantly higher in the group with patent stents.

Conclusion: Peripheral covered stents are used in the treatment of complex lesions. İt is important to predict stent patency in this group of patients, in order to direct best treatment option. In this study; younger age, low CHA2DS2-VASc score and TASC II C/D lesions increase the risk of covered stent thrombosis/restenosis. In these high risk patient group, more comprehensive studies are needed to determine the factors that will predict stent patency.

Key Words: Peripheral artery disease, covered stent, CHA2DS2-VASc

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Perifer arter hastalığı (PAH), koroner ve serebral damarlar haricindeki arterlerde antegrad kan akımını azaltabilen daralma veya oklüzyon ile karakterizedir. Pek çok sebebi olmakla birlikte büyük çoğunluğu ateroskleroza bağlıdır ve çoğunlukla alt ekstremite arterleri etkilenir (1). Tüm dünyada 2010 yılı itibariyle 40milyon civarı Avrupa'da olmak üzere 202milyon kişi alt ekstremite perifer arter hastalığından etkilenmiştir (2). Hastaların büyük çoğunluğunda başvuru semptomu intermittan kladikasyodur ancak kronik ekstremiteyi tehdit eden iskemi veya akut iskemi gibi farklı klinik tablolarla da prezente olabilir (1). PAH asemptomatik olsa dahi morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Dolayısıyla bu hastaların erken tanısı, risk değerlendirilmesi ve uygun tedavi edilmeleri önem taşımaktadır.

Alt ekstremite perifer arter hastalığının tedavisi; kardiyovasküler risk modifikasyonu, semptomların giderilmesi ve ekstremite morbidite ve mortalitesinin önlenmesini amaçlar (1). Egzersiz programları, farmakoterapi ve bunlara dirençli hastalarda cerrahi ve endovasküler tedavi seçenekleri mevcuttur. Medikal tedaviye kıyasla; endovasküler tedavi ile intermittan kladikasyosu olan hastalarda, yalnızca medikal tedavi veya yalnızca egzersiz tedavisine göre hayat kalitesinde ve ağrısız yürüme mesafesinde ciddi düzelmeler sağlanmaktadır (3,4). Cerrahi ile endovasküler prosedürleri kıyaslayan çalışmalarda da özellikle gelişen yeni endovasküler tedavi olanakları ile; açıklık, mortalite ve ampütasyon oranları benzer saptanmaktadır. Dolayısıyla güncel pratikte farmakoterapiye dirençli hastalar için ilk basamakta endovasküler tedavi tercih edilmekte, cerrahi ise endovasküler tedaviye yanıtsız vakalar için tercih edilmektedir (5). Hem endovasküler hem cerrahi tedavide, tedavi başarısını belirleyen hedef damarın, bypass greftinin ve ya stentin açıklık oranlarıdır. Stent uygulanan endovasküler tedavi hastalarında; stent trombozu ve instent restenozu (ISR) stentin, dolayısıyla hedef damarın açıklığını negatif etkileyen iki temel mekanizmadır (1).

CHA2DS2-VASc atrial fibrilasyonda tromboemboli riskini öngörmek için kullanılan bir risk skorudur ve CHA2DS2-VASc skoru arttıkça inme riski artmaktadır (6). CHA2DS2-VASc skorunun AF hastalarında inme riskini öngördürücü olmasının yanı sıra diğer kardiyovasküler hastalıklarda da mortalite ile ilişkisini ve akut myokard

enfarktüsü (AMI) ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (7). Ayrıca CHA2DS2-VASc skorunun koroner stent trombozunu ve koroner instent restenozu öngördürücü değeri olduğu da farklı çalışmalar ile gösterilmiştir (8,9). Literatürde CHA2DS2-VASc skorunun elektif periferik arter hastalığı nedeniyle girişim yapılan hastalarda işlem sonrası hedef damar açıklığı ile olan ilişkisine dair bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızın amacı, elektif iliak ve/veya femoral artere greft stent implantasyonu yapılan PAH hastalarında CHA2DS2- VASc skorunun, orta dönem takipte hedef damar açıklığı ile olan ilişkisinin ortaya konulmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PAH TANIM VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Periferik arter hastalığı (PAH) genel olarak alt ve üst ekstremiteyi besleyen arterlerin akut veya kronik tıkanıklığı olarak tanımlanabilir ve şiddetli olduğunda ekstremite iskemisine ve doku kaybına sebep olabilir. PAH çoğu zaman aterosklerozdan kaynaklanır ancak tromboz, embolik olaylar, vaskülitler, fibromüsküler displazi veya tuzak vaskülopatiler de aynı klinik tabloya sebep olabilir (1).

Aterosklerotik PAH, majör advers kardiyovasküler olaylar için artmış risk ile ilişkilidir ve sıklıkla koroner ve serebral ateroskleroz ile beraber görülür (10).

Alt ekstremite periferik arter hastalığı olanlar ayrıca ekstremite morbiditesi ile de karşı karşıyadır. Ekstremite morbiditesi; intermittan kladikasyo, kronik kritik ekstremite iskemisi, akut ekstremite iskemisi ve doku kaybı şeklinde karşımıza çıkabilir (11,12). Ekstremite morbiditesi hastanın bağımsız yaşama kapasitesini ve yaşam kalitesini ciddi şekilde etkiler, hastalığın daha ciddi formlarında artmış mortalite ile ilişkilidir (13).

Alt ekstremite PAH prevalansı, incelenen popülasyona, kullanılan tanı yöntemine ve tanı için baz alınan semptomlara göre değişmektedir. Epidemiyolojik çalışmaların çoğu, alt ekstremite PAH tanısı koymak için noninvaziv bir yöntem olan ABI ölçümünü esas almaktadır. ABI ayak bileğinden ölçülen sistolik kan basıncının, brakial arter sistolik kan basıncına oranıdır. Anormal ABI değerlerine dayalı alt ekstremite PAH prevalansı 40 yaş ve üstü kişilerde yaklaşık %6; 65 yaş ve üstü kişilerde %15 ile %20 arasındadır (14,15).

Alt ekstremite PAH dünya çapında 200 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir (2,16). Çoğu çalışmada özellikle gelişmiş ülkelerde erkeklerde PAH prevalansı kadınlardan daha yüksektir; düşük-orta gelirli ülkelerde ve ileri yaş gruplarında aradaki fark azalmaktadır (2,17). Türkiye'de PAH epidemiyolojisiyle ilgili net veriler olmamakla birlikte; 2019 yılında KAH nedeniyle invaziv koroner anjiyografi yapılan 200 hastaya semptomlarından bağımsız olarak, alt ekstremite periferik anjiyografi yapılmış ve bu popülasyonda alt ekstremite PAH prevalansının %16 olduğu

saptanmıştır; aynı çalışmada >65 yaş grubunun daha fazla risk altında olduğu saptanmıştır (18).

Intermittan kladikasyo önde gelen başvuru semptomu olmakla birlikte, her hastada şikayetler belirgin olmayabilir ve alt ekstremite PAH' dan şüphelenilen hastalarda semptomlarını ortaya çıkarmak için özel olarak tasarlanmış anketler, semptomatik hastalık prevalansını değerlendirmek için kullanılabilirler. Genel olarak, intermittan kladikasyo sıklığı, 40 yaş üstü bir popülasyonda %1 ile %4,5 arasında değişmektedir (10-16). Kritik ekstremite iskemisi (KEİ) insidansı yılda yaklaşık 100.000'de 22'dir ve alt ekstremite PAH hastaların %1-% 2'sini etkiler (19). Akut ekstremite iskemisi (AEİ) insidansı ve prevalansı hakkında daha az veri mevcuttur; ancak tahminen semptomatik alt ekstremite PAH hastalarında yıllık %1-2 AEİ gelişmektedir. Tüm alt ekstremite PAH popülasyonundaki ampütasyon insidansı ise yıllık 112-250/milyon olarak tahmin edilmektedir (3,20).

2.2. PAH RİSK FAKTÖRLERİ

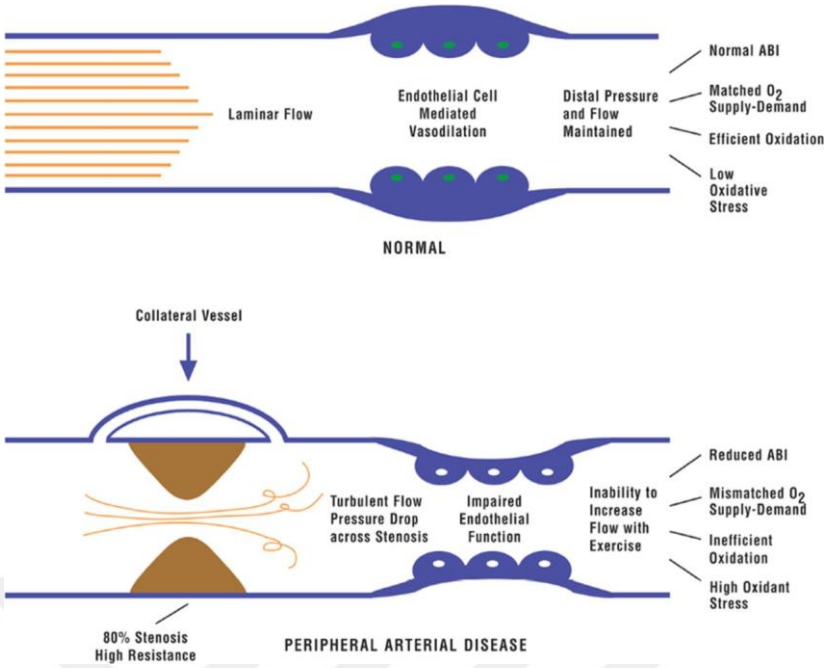
Koroner ateroskleroz için yıllardır iyi bilinen risk faktörleri aynı zamanda alt ekstremite periferik arter aterosklerozu için de risk faktörleridir. Bunlar içerisinde etki gücü en yüksek olanlar sırayla geçmiş veya aktif sigara içiciliği, diyabet, yaş, KV hastalık öyküsü, hipertrigliseridemi ve hipertansiyondur. 65 yaş üstü grupta sigara en etkili risk faktörüyken, genç hasta popülasyonunda ise diyabet en önemli risk faktörü olarak saptanmıştır (21). Hiperlipidemi, kronik böbrek hastalığı, klinik kullanımda CRP seviyeleri ile değerlendirdiğimiz inflamasyon da diğer modifiye edilebilen risk faktörleridir. Birkaç gözlemsel çalışmanın sonuçlarına göre; aktif sigara içenlerde alt ekstremite PAH prevalansı hiç sigara içmeyen popülasyona göre 2-4 kat daha fazladır ve sigarayı bırakan hastalarda prognoz daha iyidir (22,23). Semptomatik PAH insidansı ile, ömür boyu tüketilen sigara miktarı arasında doz ilişkili bir risk artışı mevcuttur. Diyabet hastalarında PAH genellikle daha yaygın ve şiddetli görülmektedir ve arteryel kalsifikasyona yatkınlıkları artmıştır (24). Metabolik sendrom da PAH gelişimi ile ilişkilidir (25). Diyabetik hastalarda femoral ve popliteal arter tutulumları diyabetik olmayan popülasyon ile benzer olmakla beraber, tibial ve peroneal arter tutulumu olan distal PAH daha fazla görülmektedir. PAH olan hastalar içerisinde, diyabetik olanlarda, kritik ekstremite iskemisi gelişme riski ve ampütasyon ihtiyacı

daha fazladır (24). Pek çok çalışmada total kolesterol veya LDL yüksekliği de artmış alt ekstremite PAH prevalansı ve kladikasyo ile ilişkili saptanmıştır (19-26). Risk faktörlerinin sayısı arttıkça, PAH gelişme riski de katlanarak artmaktadır. 2019 yılında KAH nedeniyle KAG yapılan hastalara eş zamanlı invaziv alt ekstremite periferik anjiyografi yapılmış ve 65yaşından büyük ve diyabetik hastalarda PAH prevalansı %50, tüm risk faktörlerini taşıyan hastalarda ise %100 saptanmıştır (18).

Koroner ve serebrovasküler aterosklerozda olduğu gibi, PAH mekanizmasında da inflamasyon başroldedir. Artmış fibrinojen düzeyleri de artmış PAH riski ile ilişkilidir; bu durumun prokoagulan özelliğinden ziyade, inflamatuar sürece bağlı fibrinojen artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yine artmış CRP, lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 ve monosit seviyeleri PAH açısından bağımsız risk faktörleridir ve patogenezdeki hücresel immünite ve kronik inflamasyonun etkisini göstermektedir (27-30).

2.3. PAH PATOFİZYOLOJİSİ

Stabil anjina pektoristekine benzer şekilde, intermittan kladikasyo da oksijen ihtiyaç ve sunumu arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. O2 iletim kapasitesindeki bozulma ile O2 ekstraksiyonundaki bozukluk ve kas seviyesinde kullanımda ortaya çıkan problemler, laktat ve diğer metabolitlerin birikmesine, sonuçta lokal duyu reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla iskemik ağrıya neden olur. İstirahatte kan akışı ve ekstremitede O2 tüketimi genelde normaldir, ancak egzersiz esnasında periferik arterdeki tıkayıcı lezyonlar kan akışını ve oksijen ile besinlerin kasa iletimini sınırlar ve kasın metabolik ihtiyaçlarını karşılayamaz. Kritik ekstremite iskemisi olan hastalarda ise, kan akışı istirahatte de dokunun ihtiyaçlarını karşılamak için yetersizdir ve istirahat ağrısı, ilerleyen süreçte doku kaybı gelişir (31).



Şekil 1: Periferik arter hastalığının fizyolojisi (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)

Herhangi bir arterdeki kan akımı, vasküler rezistans ve perfüzyon basıncı ile ilişkilidir. Poseille denklemine göre, stenoz arttıkça efektif lümen çapı azalacağından akım da azalır. İstirahatte stenotik bölgede basınç gradienti oluşması için %50'den daha ciddi bir darlık olması gerekmektedir; ancak egzersiz esnasında akım hızı arttığından ve distal damar yatağında rezistans azaldığından daha hafif lezyonlarda da basınç gradienti oluşabilir ve distaldeki kasın metabolik ihtiyaçları karşılanamayabilir.

Bu durumda lokal olarak NO, adenozin, potasyum ve hidrojen gibi metabolitlerin konsantrasyonu artar ve damar yatağı daha da dilate olur ancak proksimaldeki darlık dolayısıyla kan akımı artmadığından perfüzyon basıncı daha da düşer. Egzersiz sırasında kas içi basıncın da artması tabloyu daha da kötüleştirir. Kollateral damarlar genelde istirahatte kasın ihtiyacını karşılayabilse de egzersiz esnasında kasta iskemi oluşur.

Vazomotor reaktivitedeki fonksiyonel anormallikler de kan akımını etkileyebilir. PAH hastalarında hem hasta hem sağlam damar segmentlerinde vazodilatasyon kapasitesi azalmıştır. Mikrosirkülasyondaki anormallikler de intermittan kladikasyonun patofizyolojik mekanizmaları arasındadır. Ciddi ekstremite iskemisi olan hastalarda, perfüze olan cilt kapillerlerinin sayısı azalmıştır. Ekstremite

iskemisinin diğer sebepleri arasında, azalmış eritrosit deformibilitesi, artmış lökosit adezyonu, artmış platelet agregasyonu, mikrovasküler tromboz, aşırı vazokonstriksiyon ve interstisyal ödem sayılabilir (23,32).

2.4. PERİFER ARTER HASTALIĞININ TANISI

2.4.1. Semptomlar

PAH'ın tipik semptomu intermittan kladikasyo (İK)dur. İntermittan kladikasyo, yürümekle artan ve istirahatle geçen, etkilenen kas grubunda ağrı, yanma, yorgunluk, rahatsızlık hissi şeklinde tanımlanabilir. Ancak ABI ölçümü ile PAH saptanan hastalarda İK'nun sensitivitesi düşüktür ve en sık şikayet egzersiz intoleransıdır (33). Semptomların lokalizasyonu genelde en proksimal stenoz bölgesine bağlıdır. Aort ve iliak arter lezyonlarında, kalça ve uyluk ağrısı belirgin semptomdur. Femoral ve popliteal lezyonlara bağlı olarak ise baldır ağrısı ön plana çıkar. Gastroknemius grubu yürüyüş esnasında bacakta en çok oksijen tüketen kas grubu olduğundan, hastalar tarafından en çok bu bölgede yakınmadan bahsedilir. Semptomlar egzersizin sonlanmasından birkaç dakika sonra rahatlar (34).

Egzersiz ilişkili bacak ağrısında dejeneratif eklem hastalığı, spinal stenoz, lumbosakral disk hernisi de ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Bu durumlarda ağrı yürüyüşe başladıktan genelde çok kısa süre sonra hatta sadece ayağa kalkınca görülür ve nörojenik psödokladikasyo olarak adlandırılır. Lumbosakral radikülopatiler de PAH gibi daha çok yaşlı popülasyonda izlendiğinden, bir kişide aynı anda iki hastalık görülebilir. Ağrının pozisyon değişikliği ile değişmesi ve öne eğilerek yürürken (yürüteç veya market arabası kullanırken olduğu gibi) hafiflemesi nörojenik ağrı lehinedir. Kronik venöz yetmezliği olan hastalarda da egzersiz ilişkili kladikasyo görülebilir ve venöz kladikasyo olarak adlandırılır. Bu durumun sebebi, venöz hipertansiyonun arteryel rezistansı arttırarak kan akımı yavaşlatmasıdır (35).

Kritik ekstremite iskemisi olan hastalarda istirahatte ağrı ve doku kaybı görülebilir. Yer çekiminin perfüzyon basıncına etkisi dolayısıyla; ağrı bacak elevasyonu ile artarken, bacak aşağı sarkıtıldığı zaman hafifler. Özellikle ciltte fissür ve nekroz olan bölgelerde ağrı çok şiddetli olabilir. Nöropatisi olan hastalarda ise ciddi iskemiye rağmen ağrı hissedilmeyebilir.

2.4.2. Fizik Muayene

Fizik muayenede periferik nabız palpasyonu, ekstremitelerin dolaşım bozukluğu bulguları açısından inspeksiyonu ve üfürüm açısından arterlerin oskültasyonu yapılmalıdır (32,34). Üfürümler kan akım hızının arttığı ve türbülans olan bölgelerde görülür, ilgili anatomik bölgeler steteskop ile dinlenmelidir. Bacak kalp seviyesinden yukarıya kaldırılarak, baldır kaslarına egzersiz yaptırıldığında ayak tabanında dolaşım bozukluğuna bağlı solukluk meydana gelebilir.

Kronik aortoiliak hastalığı olanlarda bacaklarda atrofi görülebilir. Diğer kronik hafif-orta derece iskemi bulguları arasında tüylerde azalma, deri atrofisi, kalın distrofik tırnaklar, azalmış cilt altı yağ dokusu sayılabilinir. Ciddi ekstremite iskemisi olanlarda soğukluk, siyanoz, ülser ve gangren görülebilir. PAH ilişkili ülserler genelde soluk tabanlı, düzensiz sınırlıdır ve parmak ucu, topuk gibi basınca maruz kalan noktalarda izlenirler (33,34).

2.4.3. Pah Kategorizasyonu

PAH kategorileri semptom ciddiyeti ve muayene bulgularına göre belirlenir; hastalığın takibi ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. En sık Fontaine ve Rutherford sınıflamaları kullanılmaktadır (Tablo1).

2.4.4. Ankle Brakial Index Ölçümü

ABI, ayak bileğinde ölçülen sistolik kan basıncının, brakial arter sistolik kan basıncına oranıdır. Normal ABI 1.0-1.4 arasındadır. 0,91-0,99 arasındaki değerler gri bölge, 0,90'ın altı ise anormal kabul edilir (36,37). ABI değerleri hastalığın ciddiyeti ile de koreledir. Intermittan kladikasyo hastalarında ABI genelde 0,6-0,8 aralığındayken; kritik ekstremite iskemisi olanlarda ise genelde 0,5'in altındadır. Düşük ABI daha kısa yürüme mesafesi ve daha yavaş yürüme hızı ile ilişkilidir (34,36,37). DM ve kronik böbrek hastalığı gibi damar duvarlarında kalsifikasyon gelişen hastalarda, ekstremite sistolik kan basıncı ölçümlerinin güvenirliği azalmaktadır.

Tablo 1: Fontaine ve Rutherford semptomatik sınıflandırması

Fontaine classification		Rutherford classification	
Stage	**Symptoms**	**Category**	**Symptoms**
I	Asymptomatic	0	Asymptomatic
II	Intermittent claudication	1	Mild claudication
		2	Moderate claudication
		3	Severe claudication
III	Ischemic rest pain	4	Ischemic rest pain
IV	Ulceration or gangrene	5	Ischemic ulceration (minor tissue loss)
		6	Ischemic gangrene (major tissue loss)

ABI değerinin 1.4'ten büyük ölçüldüğü durumlarda, kalsifik alt ekstremite arter varlığı düşünülmelidir. Bu durumda ayak parmağı-brakial sistolik kan basıncı indeksi kullanılabilir ve 0.7'nin üstündeki değerler normal perfüzyon basıncını düşündürür (36,37).

2.4.5. Yürüyüş Bandı Egzersiz Testi

Koşu bandı egzersiz testi PAH'nın klinik önemini değerlendirmek için kullanılır ve hastanın yürüme kapasitesinin objektif değerlendirilmesini sağlar.
Egzersiz öncesi, egzersiz başladıktan 1dakika sonra ve bazal değerlere dönene kadar düzenli aralıklarla ABI ölçümü yapılır. Normal koşullarda, egzersiz ile alt ve üst ekstremitede kan basıncı benzer oranda artar ve ABI 1değerinin üstündedir. Ancak PAH varlığında, egzersiz ile kan basıncı artışı stenoz distaline yansımayacağından; üst ekstremite SKB artarken hastalıklı alt ekstremite SKB'nda aynı oranda artış olmayacak ve ABI değeri düşecektir. Kladikasyo nedeniyle yürümeyi durduran bir hastada, ABI 'de %25'ten fazla düşme izlenirse; bacak ağrısının sebebinin PAH olduğu düşünülür. Bu provokatif test özellikle kinik olarak PAH düşünülen ancak istirahatte normal ABI ölçülen hastalarda tanısaldır (38).

2.4.6. Doppler Ultrasonografi Ve Duplex Ultrasonografi

Normal kan akımı olan bir damarda doppler USG ile 3 komponent izlenir; hızlı sistolik antegrad akım, erken diyastolik retrograd akım ve diyastolün devamında

izlenen yavaş antegrad akım. Stenotik bir damarda ise lezyon distalinde, sistolik antegrad akım yavaşlar, erken diyastolik retrograd akım kaybolur ve tüm dalga frekansları azalır. Stenotik bölgelerde akım hızı artacağından renkli görüntülemede heterojenite ve türbülans oluşur. Bu bölgeler PW-Doppler USG ile taranarak lezyon yeri tespit edilebilir. Aterosklerotik bir plağın olduğu bölgede sistolik kan akım hızında 2kat artma izlenirse; bu lümende %50 darlık ile uyumudur. 3kat artış ise %75'ten daha fazla daralma olduğunu düşündürür. Duplex USG stenotik lezyon tespiti için %90-99 spesifite ve %80-98 sensitiviteye sahiptir (39).

2.4.7. Mr Anjiyografi

Gadolinyum ile yapılan MR anjiyografi tetkiki ile aorta ve periferik damarlar invaziv anjiyografiye yakın bir çözünürlükte görüntülenebilir. Stenotik lezyonların görüntülenmesinde %96 sensitivite ve %96 spesifiteye sahiptir. Günümüzde esas olarak; semptomatik ancak konvansiyonel anjiyografinin alerji, böbrek yetmezliği gibi sebeplerle yapılamadığı hastaların değerlendirmesinde kullanılmaktadır (40).

2.4.8. Bt Anjiyografi

BT anjiyografi multidedektör teknolojisi ile kısa zamanda ve nispeten az kontrast ajan kullanarak, çok yüksek çözünürlükle arteryel yapının görüntülenmesini sağlar. Konvansiyonel anjiyografi baz alındığında, stenotik lezyon görüntülenmesinde %95sensitivite ve %96 spesifiteye sahiptir. MR anjiyografiden daha kısa sürede görüntüleme yapılması, klostrofobik hastalara da yapılabilmesi, MR uyumsuz kalıcı pil, stent ve protezi olan hastalarda da görüntülemeye izin vermesi avantajları olmakla beraber; kontrast ve radyasyon kullanımı dezavantajlarıdır (41).

2.4.9. Konvansiyonel Anjiyografi

Konvansiyonel anjiyografi özellikle tanıda arada kalınan hastalarda, girişim endikasyonunu değerlendirmek açısından yapılmaktadır.

2.5. PERİFER ARTER HASTALIĞINDA PROGNOZ

Alt ekstremite PAH hastaları, diğer aterosklerotik hastalıklar açısından artmış risk altında oldukları gibi, ekstremite kaybı ve günlük aktivitelerini devam ettirmekte

zorluk gibi durumlarla karşı karşıyadır. Genelde eş zamanlı koroner arter hastalığı veya serebrovasküler hastalık öyküleri bulunmaktadır (42). PAH hastalarında kardiyovasküler ölüm riski normal popülasyona göre 2.5-5 kat artmıştır (42,43). Kritik ekstremite iskemisi olan hastaların %25'i 1 yıl içinde hayatını kaybetmekte, alt ekstremite PAH nedeniyle amputasyona giden hastalarda ise bu oran %45'e kadar çıkabilmektedir (44).

2.6. PERİFER ARTER HASTALIĞINDA TEDAVİ

PAH tedavisi, morbidite ve mortaliteyi azaltmaya yönelik olmakla kalmayıp; semptomları gidermeyi ve hastanın günlük hayat kalitesini arttırmayı da amaçlamalıdır. Intermittan kladikasyo uygun egzersiz programları ve farmakolojik tedavi ile yönetilebilinir ancak kritik ekstremite iskemisi söz konusu olduğunda invaziv tedaviler ön plana çıkmaktadır. Yine egzersiz ve farmakoterapiye yanıtsız, ciddi İK olgularında da invaziv tedavi değerlendirilmelidir (10).

2.6.1. Risk Faktörlerinin Modifikasyonu

2.6.1.1. Hiperlipidemi Tedavisi

PAH hastalarıyla yapılan 17 çalışmanın metaanalizinde statin kullanımı ile kardiyovasküler olaylarda %26 azalma sağlanmıştır. Son hiperlipidemi kılavuzlarında da tüm PAH hastalarında orta-yüksek yoğunluklu statin kullanılması önerilmektedir (45-46).

2.6.1.2. Sigara Bıraktırılması

Sigara içiciliğinin PAH gelişimi üzerine etkilerini prospektif olarak inceleyen çalışma olmamakla beraber, pek çok gözlemsel çalışma ile sigara içiciliğinin ateroskleroz gelişimini tetiklediği kesin olarak gösterilmiştir. Sigara içmeyen PAH hastalarında, mortalite ve MI riski; sigara içmiş veya içmeye devam etmekte olan PAH hastalarına göre azalmıştır. Sigarayı bırakanlarda da 5yıllık sağkalım oranları, sigara içmeye devam edenlere göre 2kat artmıştır. Nikotin replasman terapileri, bupropion ve vareniklin de bilişsel terapilere ek olarak sigara bıraktırmak amacıyla kullanılabilinir (45,47).

2.6.1.3. Diyabet Tedavisi

Diyabetin agresif tedavisi nefropati ve retinopati gibi mikroanjiyopatik olay riskini azaltır ancak çoğu antidiyabetik ilacın makrovasküler olaylar üzerine etkisi gösterilememiştir. Ancak yeni bazı çalışmalarda, belli antidiyabetik ilaç gruplarının aterosklerozu olan hastalarda kardiyovasküler olay riskini azaltabileceği gösterilmiştir. Örneğin EMPA-REG çalışmasında, sodyum-glikoz transporter 2 (SGLT2) inhibitörü empagliflozin, 600'den fazla PAH hastasının da dahil olduğu T2DM'li hasta grubunda tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %32azaltmıştır (48,49). Ancak bu ajanla ilgili süren diğer çalışmalarda artmış ayak ve bacak amputasyonu izlendiğinden, PAH hastalarında ilgili ilacın güvenirliğinin belirlenmesi açısından daha fazla veriye ihtiyaç vardır(50). Glukagon-benzeri peptid analogları liragutid ve semaglutid ile de kardiyovasküler hastalığı olan veya sadece yüksek riskli grupta yer alan T2DM hasta grubunda, makrovasküler olaylarda azalma izlenmiştir (51,52).

2.6.1.4. Kan Basıncı Kontrolü

Alt ekstremite PAH hastalarında kan basıncı tedavi stratejisi belirlenirken; yoğun tedavi ile kardiyovasküler riski düşürme avantajı ile alt ekstremite perfüzyonunu azaltma dezavantajı göz önüne alınarak planlama yapılmalıdır (24). Yapılan bir çalışmada SKB ile PAH ilişkili sonlanım noktaları arasında J-şeklinde bir ilişki ortaya konmuştur; dolayısıyla PAH hastalarında özel kan basıncı hedefleri baz alınabilir (53). Antihipertansif ajanları PAH hasta popülasyonunda kafa kafaya kıyaslayan bir çalışma olmamakla beraber; bazı küçük çalışmalar PAH olan ateroskleroz hastalarında ACEI/ARB kullanımını önermektedir. Betabloker ilaçların ilgili ekstremite iskemisini arttırabileceği yönünde hipotetik kanılar olmasına rağmen; 6 çalışmanın metaanalizinde betabloker kullanımının yürüme mesafesini etkilemediği görülmüştür (54).

2.6.1.5. Antiagregan Tedavi

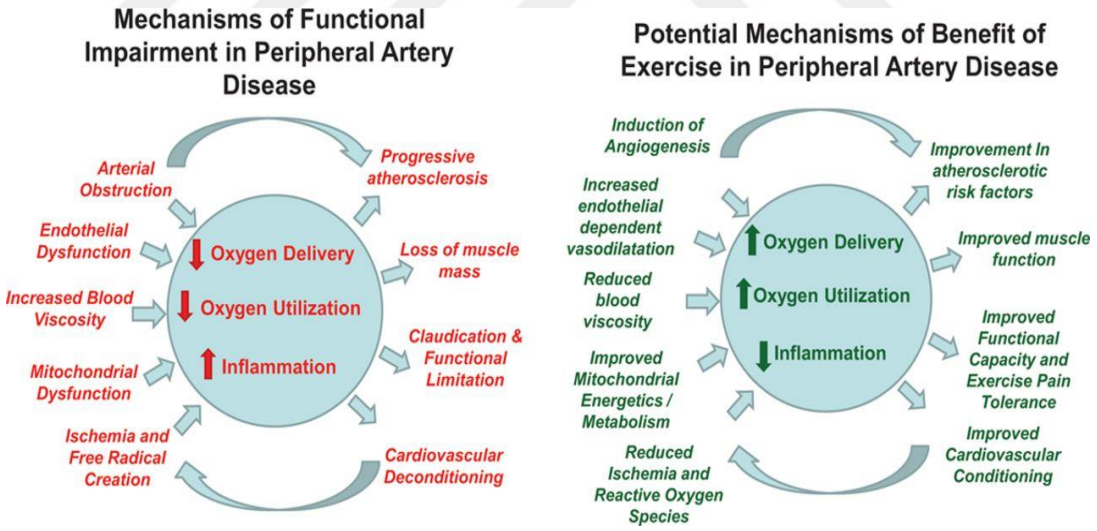
The Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration meta analiz çalışmasında; 9000'den fazla semptomatik PAH hastası değerlendirilmiş ve tekli antitrombotik kullanımı vasküler ölüm, AMI ve inmede %23 azalma ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmaya dayanarak tüm PAH hastalarında ASA kullanımını öneren bir ekol olmakla

beraber; sonuçlar asemptomatik PAH hastalarına uygulanamadığı gibi, ekstrakraniyal kanamada %60 artış olması nedeniyle ilacın sağladığı yarar dengelenmektedir (55). Yine 2büyük çalışmada da asemptomatik anormal ABI değerleri olan ve başka bir antitrombotik kullanma endikasyonu olmayan popülasyonda ASA kullanımı ile kardiyovasküler olaylarda azalma saptanmamıştır (56-57). Mevcut çalışmalar ışığında, antiplatelet kullanımının semptomatik PAH hastalarında azalmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu söylenebilir ancak sonuçları asemptomatik hastalara genellemek doğru değildir.

2.6.2. Semptomların Tedavisi Ve Ekstremite Vasküler Olaylarının Önlenmesi

2.6.2.1. Egzersiz Tedavisi

Ekstremite ilişkili semptomların non invaziv en etkili tedavisi egzersizdir. Kollateral damar oluşumu, endotele bağlı vazodilatasyon, kas yapısı ve metabolizmasındaki değişikliklerin etkili mekanizmalar olduğu düşünülmektedir. (58)



Şekil 2: PAH'nda egzersiz kapasitesindeki azalmanın ve egzersiz tedavisinin potansiyel fayda mekanizmaları (from Bonaca MP, Creager MA. Pharmacological treatment and current management of peripheral artery disease. Circ Res 2015;116:1579-98.)

Profesyonel destek süpervizyonu altında yürütülen egzersiz programları ile yürüme mesafesi %50-200 arasında artabilmektedir (59). Egzersiz tipi olarak yürüyüş seçildiğinde en iyi sonucun alınabilmesi için, haftada en az 3 gün en kısa 30dakikalık

seanslar şeklinde egzersiz yapılmalı ve minimum 6ay süreyle devam edilmelidir (60,61). CLEVER çalışmasında iliak arter lezyonu olan hastalarda süpervize egzersiz ile endovasküler tedaviler kıyaslanmış ve egzersiz grubunda ortalama yürüme süresinde daha fazla artma saptanmıştır. Ancak endovasküler tedavi grubunda hayat kalitesinde daha fazla artma saptanmıştır (60). ERASE çalışmasında ise egzersiz + endovasküler tedavi stratejisinin yalnızca egzersizden üstün olduğu gösterilmiştir (62). Güncel kılavuzlarda süpervizyon altında egzersiz programları İK şikâyeti olan hastalarda ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir (10).

2.6.2.2. Farmakoterapi

2.6.2.2.1. Pentoksifilin Ve Silastazol

Pentoksifilin, etkisini kanın akışkanlığını ve eritrosit deformibilitesini arttırarak gösterdiği düşünülen bir ksantin türevidir (45). Silastazol ise PDE3'ü inhibe eden bir kinolon türevidir ve bu mekanizma ile cAMP yıkımını önleyerek, plazma ve platelet düzeylerini arttırır. Meta analizlere göre silastazol kladikasyo gelişme mesafesini plaseboya göre %40-50 oranında attırmaktadır (63).

2.6.2.2.2. Antitrombotik Tedavi

PAH hastalarının da dahil olduğu aterosklerotik hastalıklarda antitrombotik tedavileri değerlendiren çalışmalarda sonlanım noktaları genelde kardiyovasküler mortalite ve morbidite olup ekstremite ile ilgili sonuçlar rapor edilmemektedir. Stabil asemptomatik PAH hastalarında yapılan 2 çalışmada, ASA kullanımı ile kritik ekstremite iskemisi ve ampütasyon insidansında azalma saptanmamıştır (45,57). Klopidogrel ve tikagrelor ile yapılmış diğer çalışmalar da değerlendirildiğinde, tekli antiplatelet tedavinin revaskülarizasyon yapılmamış PAH hasta grubunda ekstremite morbiditesini azalttığını söylemek mümkün değildir (45,57,64).

Bu konuda yapılmış bir randomize çalışma olmamakla beraber, endovasküler tedavi sonrası ikili antiplatelet tedavi kabul görmüş uygulamadır.

2.6.2.2.3. Statinler

Statinler kardiyovasküler risk azaltması yanı sıra, kladikasyoyu ve ekstremitede doku kaybı riskini azaltmaktadır. Statinler ile yapılan bir çalışmada

atorvastatin 80mg ile ağrısız yürüme mesafesi %60'dan fazla artmıştır ancak bu çalışmada plasebo grubunda da %38 artış izlenmiştir (45).

2.6.2.3. Perifer Arter Hastalığında Cerrahi Tedaviler

Cerrahi revaskülarizasyon engelleyici kladikasyosu olan hastalarda semptomları iyileştirir. İstirahat ağrısını azaltmak ve ekstremite canlılığını korumak için perkütan endovasküler girişime uygun olmayan hastalarda, cerrahi tedavi endikedir. Aortoiliak hastalıkta en çok aortobifemoral bypass tercih edilir ancak hastalığın yaygınlık ve lokalizasyonuna göre diğer anatomik/ anatomik olmayan anastamozlar ve endarterektomiler tercih edilebilinir (65,66).

2.6.2.4.Perifer Arter Hastalığında Endovasküler Tedaviler

2.6.2.4.1.Balon Anjiyoplasti

Balon anjiyoplasti, çoğu vakada endovasküler alt ekstremite PAH tedavisinde hala temel stratejiyi oluşturmaktadır (67). Balon ekspansiyonu ile arter remodelasyonu sağlanır ve lümen açıklığı arttırılır. Prosedür ile aterosklerotik plakta genelde diseksiyon gelişir; bu mikrodiseksiyonlar kan akımını etkileyebilir. Arterin akut recoil olması ve akımı kısıtlayan diseksiyonlar akut arter tıkanıklığının temel mekanizmalarıdır. Orta ve uzun dönemde ise neointimal hiperplazi ve negatif remodeling semptomatik instent restenoza sebep olabilir. Tüm bu kısıtlılıklarına rağmen, özellikle kısa lezyonlarda balon anjiyoplasti ile iyi sonuçlar alınmaktadır. Stent implantasyonuna göre yan dal obstrüksiyonu görülmemesi önemli bir avantajıdır (67,68).

2.6.2.4.2. Çıplak Metal Stentler

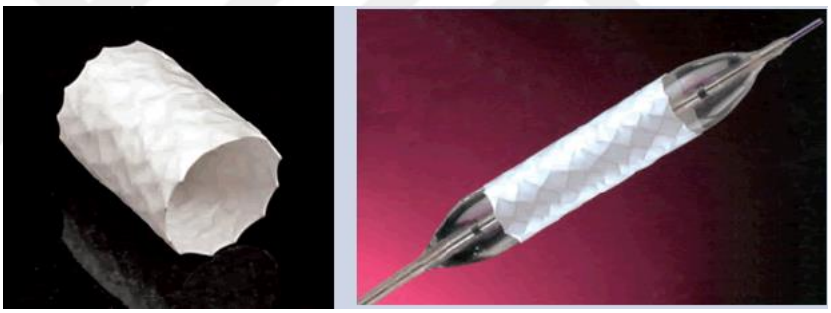
Çıplak metal stentler (ÇMS) balon-ekspandable ve self-ekspandable olmak üzere 2 çeşittir. Balon ekspandable stentlerin radyal gücü fazladır ve özellikle ostial lezyonlarda önem arzeden, stent implantasyonu sırasında kayma daha az görülür. Ancak dışardan bası ile deforme olabilirler, bu yüzden de gövdenin içinde kalan arteryel segmentlerde tercih edilirler (67,68).

Self-ekspandable stentler paslanmaz çelik veya günümüzde daha çok nitinolden üretilirler. Bu stentler basıya uğrasalar dahi yeniden kendiliğinden açılabilirler ve

dolayısıyla inguinal ligament distalindeki arterlerde kullanmaya daha uygundurlar. Yine deformasyon ihtimalinin fazla olduğu tortuyoz arterlerde de daha uygun seçenek olabilirler. Bu stentlerin dezavantajı, radyal güçleri daha az olduğu için, zamanla recoile daha fazla uğramalarıdır. Yine stent çapının damar çapından küçük kaldığı zamanlarda, balon ile postdilatasyon yapılamadığı için, stent migrasyonu ve embolizasyonu görülebilir (67,68).

2.6.2.4.3. İlaç Salınımlı Perifer Stentler

Everolimus ve paklitaksel salınımlı perifer stentlerin geliştirilmesi ile restenoz oranları anlamlı derecede azalmış; hem iskemik semptomlarda hem de tekrarlayan revaskülarizasyon ihtiyacında azalma saptanmıştır. İlaç salınımlı stent implantasyonu sonrası optimal DAPT süresi bilinmemekle beraber, pratikte 2-6ay arası kullanım önerilmektedir (69,70,71).

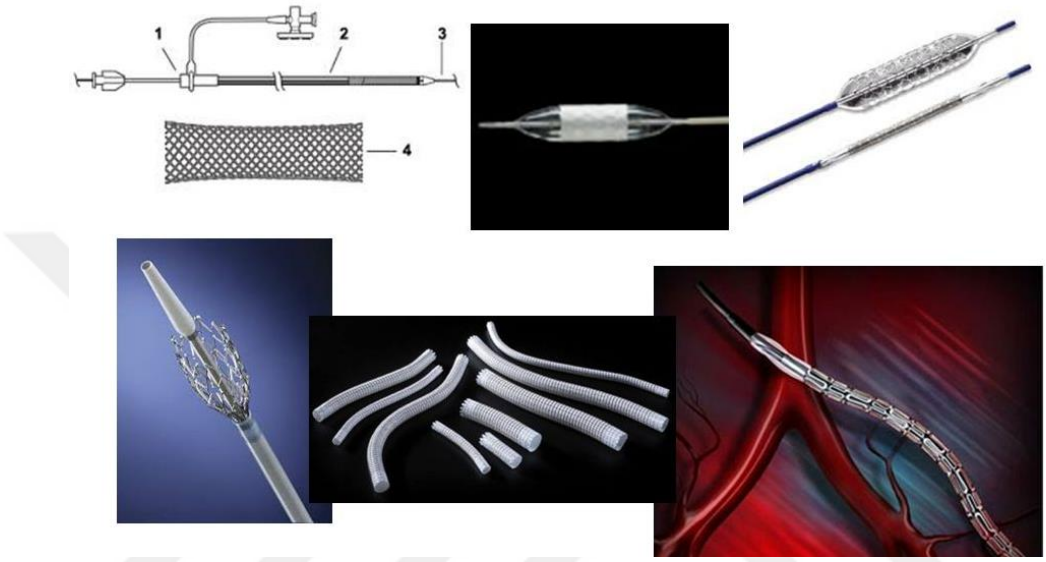


Şekil 3: Advanta™ V12 stent (Atrium Medical Inc., NH, USA)

2.6.2.4.4. Greft Stentler

PTFE gibi bir polimer örtü ile sarılmış veya polimeri stent strutları arasında sıkıştırılarak kapalı bir tüp şekline getirilmiş stentler; rüptür ve anevrizma kapatılması durumlarında özellikle sık kullanılmaktadır. Femoral ve iliak arter lezyonlarının tedavisinde bazı çalışmalarda ÇMS'lerden üstünlüğü gösterilememiş, bazı çalışmalarda ise restenoz oranları greft stentlerde daha düşük saptanmıştır (72,73,74). Greft stent implantasyonunun dezavantajları arasında, yan dal oklüzyonu, geç stent trombozu riski ve ISR gelişiminin tamamen önlenmesinden ziyade geciktirilmesi sayılabilir (70).

Aortoiliak lezyonlarda greft stentler plak kayması ve plak prolapsusunu azaltmakla birlikte, proksimal yerleştirildiğinde kontralateral ana iliak arterin, distale yerleştirildiğinde ise ipsilateral internal iliak arterin kapanması riski mevcuttur. Diğer stentlere kıyasla yabancı madde yükleri fazla olduğundan tromboze olma riskleri de daha fazladır (67,68).



Şekil 4: PAH tedavisinde kullanılan stent örnekleri

2.6.2.4.5. İlaç Kaplı Balonlar

İlaç kaplı balon teknolojisi ile damar duvarına stent implante etmeden, anti-restenotik ilaçlar verilebilmektedir; ilaç kaplı balonlar femoropopliteal arterlerde çıplak balon anjiyoplastiye göre daha iyi sonuçlar vermektedir (75). Ayrıca instent restenoz tedavisinde de çıplak balonlardan daha düşük restenoz oranları izlenmektedir (76).

2.6.2.4.6. Tromboliz Ve Trombektomi

Kateter bazlı tromboliz stent trombozu, akut venöz tromboz ve akut arteryel trombozda önemli kullanım alanlarına sahiptir. Sistemik trombolizden daha etkili olması için infüzyon kateterinin lezyon içine kadar ilerletilmesi gerekmektedir. Yine 2haftadan uzun süreli trombotik lezyonlarda etkinliği daha azdır. İnfüzyon genelde 24 saatle sınırlandırılır çünkü >48 saat infüzyon yapıldığında kanama oranları artmaktadır (67,77).

2.6.2.4.7. Aterektomi Ve Diğer Tedaviler

Aterektomi cihazları, teorik olarak çok etkin olabilecekse de çalışmalarda konvansiyonel anjiyoplasti prosedürlerine üstünlüğü gösterilememiştir. Aşırı kalsifik damarlarda balon ve stent ekspansiyonunu arttırmak için etkin bir biçimde kullanılabilirler (67,68,78).

Kriyoplasti tekniğinde ise ekspansiyon esnasında -10de olan nitrik oksit ile balon şişirilir. Kriyobalon sonrası nitinol self ekspandable stent implantasyonu ile çıplak balon anjiyoplastiye göre daha iyi sonuçlar gösterilmiş olmakla birlikte, daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (79).

2.7. CHA2DS2-VASc SKORU

CHA2DS2-VASc skoru, atrial fibrilasyonlu (AF) hastalarda tromboemboli riskini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bu skorun hesaplanmasında kullanılan parametreler, detaylı bir anamnez ile elde edilebilir. CHA2DS2-VASc risk skorlamasında hesaplanan faktörler arasında; kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş (>75 ise 2 puan), diyabet, inme(2puan) öyküsü, kadın cinsiyet, vasküler hastalık yer alır. CHA2DS2-VASc skorlaması aterosklerotik risk faktörlerinin de bir kısmını kapsamaktadır ancak AF olmayan hastalardaki değerini gösteren veriler sınırlıdır. Son yıllardaki çalışmalarda CHA2DS2-VASc skoru koroner arter hastalarında, AF varlığından bağımsız olarak da kötü klinik sonlanımlarla ilişkili bulunmuştur (81,82).

Tablo 2: CHA2DS2-VASc skorlama sistemi

RİSK FAKTÖRÜ	**PUAN**
Konjestif Kalp Yetmezliği	1p
Hipertansiyon	1p
Yaş ≥75	2p
Diyabet Mellitus	1p
Serebrovasküler Olay Öyküsü	2p
Vasküler Hastalık (MI/ PAH/ Aortik Plak)	1p
Yaş : 65-74	1p
Kadın Cinsiyet	1p

*Maksimum skor:9puandır

Yayınlanan bir çalışmada CHA2DS2-VASc skoru akut miyokart enfarktüsünü öngörmede anlamlı bulunmuş ve skor yükseldikçe MI gelişme ihtimalinin arttığı gözlenmiştir (83). Başka bir çalışma da CHA2DS2-VASc skorlamasının PKG yapılan hastalarda akut stent trombozuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (8). Başka bir güncel çalışmada ise modifiye CHA2DS2-VASc skorunun ABI<0,9 olması ile anlamlı ilişkisi saptanmış ve skorun PAH hastalarında risk belirteci olarak kullanılabileceği görüşü ortaya atılmıştır (84). Ancak CHA2DS2-VASc skorunun revaskülarizasyon yapılmış perifer arter hastalarında risk değerlendirmesinde değerini araştıran bir çalışma mevcut değildir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmamızda, S.B.Ü. Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği Kateter Laboratuarında,1 Ocak 2015 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında perifer anjiyografi yapılmış ve greft stent implante edilmiş olan hastalar retrospektif olarak tarandı. Bu tarihler arasında greft stent implante edilen 346 hastanın işlem görüntüleri izlendi ve ekstravazasyon/rüptür/akımı kısıtlayan diseksiyon gibi acil bir endikasyonla greft stent implante edilen hastalar; renal/mezenter arter/üst ekstremiteye girişim yapılan hastalar ve yapısal anevrizma gibi tıkayıcı aterosklerotik hastalık haricindeki endikasyonlarla işlem yapılan hastalar çalışma dışı bırakılarak; medikal tedaviye dirençli ciddi kladikasyo nedeniyle perkütan girişim yapılan 165 hasta seçildi ve bu grup çalışma popülasyonunu oluşturdu.

3.2. DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, koroner arter hastalığı için risk faktörleri (hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, sigara öyküsü, aile öyküsü), işlem öncesi sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), açlık lipit profili değerleri kaydedildi. Hangi damarlara girişim yapıldığı, girişim yapılan lezyonun özelikleri (ISR, total oklüzyonu gibi), implante edilen stentin boyu ve çapı, predilatasyon ve postdilatasyon yapılıp yapılmadığı, sert tel kullanımı, girişim için kullanılan ponksiyon bölgesi ve girişim yapılan tarih kaydedildi. İşlem sonrası düzenlenen tedavileri, ne kadar hastanede kaldığı, hastane içi ölüm olup olmadığı kaydedildi. Başvuru sırasındaki (Perkütan girişimin öncesindeki alınan venöz kan örneği değerlendirildi) serum kreatinin, lipit profili, hemoglobin, platelet sayısı, beyaz küre sayısı (WBC), CRP düzeyleri laboratuvar bulguları olarak kaydedildi.

3.3. YÖNTEM

Değerlendirmeye alınacak veriler S.B.Ü. Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas E.A.H. Kardiyoloji kliniği arşivinden, hasta dosyalarından, hastane bilgisayar kayıt sisteminden ve endovasküler girişim görüntüleri hastane görüntüleme sisteminden [INFINITT (Infinitt Healthcare Inc., NJ, USA)] elde edildi. Hastaların takibindeki

instent restenoz ve/veya stent trombozu ve mortalite verilerine hastane sisteminden ulaşılamadığı durumlarda E-Nabız sisteminden veriler kullanıldı.

Aynı hastaya birden fazla greft stent takılmış olması durumunda, farklı damarlara birbiriyle overlap yapmayacak şekilde implante edilen stentlerden daha proksimal olanın boy ve çap ölçüleri alındı; birbiriyle overlap yapacak şekilde implante edilen stentlerde ise proksimal stentin çapı ve toplam stent uzunluğu kullanıldı. Takip süresince doppler/duplex USG/BTA/MRA/konvansiyonel anjiyografi ile akımı kısıtlayan instent restenoz veya tromboz saptananlar stent oklüzyonu olarak değerlendirildi ve stent açık-kapalı şeklinde iki grup oluşturularak; stent oklüzyonunun CHA2DS2VASc skoru ve diğer parametrelere ilişkisi değerlendirildi.

Kalp yetersizliği tanısı Avrupa Kalp Cemiyetinin akut ve kronik kalp yetersizliği kılavuzu esas alınarak konuldu. Hipertansiyon, antihipertansif tedavi kullanımı ya da sistolik kan basıncı ≥140mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥90mmHg olarak tanımlanmıştır. Diyabetes mellitus, oral antidiyabetik ya da insülin tedavisi alıyor olmak ya da iki kez ölçülen açlık kan şekeri >126 mg/dl, iki kez ölçülen tokluk kan şekeri >200 mg/dl ölçülenler veya HbA1C>%6,5 olanlar olarak tanımlanmıştır. Geçici iskemik atak (TİA) nörolojik görüntülemede enfarktın gösterilip gösterilmemesinden bağımsız olarak nörolojik semptomların ani başladığı ve 24 saat içinde bulgu ve belirtilerin tamamen geçtiği durum olarak kabul edilmiştir. Vasküler hastalıklar geçirilmiş AMİ, kompleks aort plağı, geçirilmiş revaskülarizasyon, periferik arter hastalığı varlığı olarak değerlendirilmiştir.

Dislipidemi, ESC kılavuzlarında belirtilen hedef LDL değerlerinin üzerinde olması ve başvuru sırasında herhangi bir lipit düşürücü tedavi alıyor olmak olarak tanımlanmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Tüm testler R-studio ile rms, ggplot, survminer ve survival paketleri ile değerlendirilecektir.

Çalışmanın birincil sonucu orta dönem (6 ay-5 yıl) stent trombozu (ST) ya da in-stent restenoz(ISR) olarak belirlenmiştir. Normal dağılımı değerlendirmek için görsel histogram kullanılmıştır. Normal olarak dağılmayan sürekli değişkenler

medyan ve çeyrekler arası aralık [IQR] [çeyrek 1 ile çeyrek 3] olarak ifade edilmiş; normal dağılan değişkenler ortalama ±standart sapma [SS] olarak ifade edilmiştir. Ardından, dağılıma göre iki grubu karşılaştırmak için bağımsız t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler, Ki-Kare veya Fisher kesin testi ile karşılaştırılmış; sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. Tek değişkenli Cox regresyon analizine alınan değişkenlerden alfa <0.10 olanlar çok değişkenli regresyon analizine alınmıştır. Sonlanım zamanla beraber oluşan ST ve/veya ISR olduğu için Cox-oransal regresyon modellemesi yapılmış ve sonuçlar hazard-ratio ve ilişkili güven aralığı %95 olarak sunulmuştur.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 165 hasta dahil edilmiştir. Sağ ana iliak artere (AIA)75 stent, sol AIA'e 64 stent, sol eksternal iliak artere (EIA) 6 stent, sağ EIA'e 8stent, sağ ana femoral artere (AFA) 1 stent, sol AFA'e 1 stent, sol süperfisiyal femoral artere (SFA) 5 stent, sağ SFA'ya 5 stent implante edilmiştir (Tablo 3).

Çalışma grubunun ortalama yaşı 61±5yıl ve %16,4 ü kadındı. %67,3 ünde hipertansiyon, %35,8 inde diyabet mellitus ve %77,6 sında hiperlipidemi saptandı. %12,1 inde düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, %60 ında koroner arter hastalığı, %4,2 sinde atrial fibrilasyon, %5,5 inde serebrovasküler hastalık öyküsü mevcuttu. Hastaların %63 ü sigara kullanmakta ve %4,8 i kronik obstruktif akciğer hastalığı ile takip edilmekteydi (Tablo 4).

Tablo 3: İmplante edilen greft stentlerin vasküler bölgelere dağılımı

Lokasyon	Sayı, n (%)
Sağ CIA	75 (%45)
Sol CIA	64 (%39)
Sağ EIA	8 (%4,8)
Sol EIA	6 (%3,6)
Sağ CFA	1 (%0,6)
Sol CFA	1 (%0,6)
Sağ SFA	5 (%3)
Sol SFA	5 (%3)

Hastalar takipte stenti açık ve kapalı olanlar olarak 2 gruba ayrıldı. Takipte 41 hastanın stentinin tıkandığı ve stent açıklık oranının %74,2 olduğu saptandı. Stent kapalı olan grupta 19 ISR, 23 ST, 1hastada ise ISR ve ST beraber saptandı. Demografik parametreler açısından stenti açık ve kapalı gruplar karşılaştırıldığında; stenti açık olan grupta ortalama yaş 63 (54-69)yıl iken, stenti kapalı grupta 56 (49-62) yıldı ve yaş ortalaması stenti kapalı olan grupta anlamlı şekilde ($p<0,001$) düşük saptandı. Stenti açık gruptaki hastaların %72,8 i, stenti kapalı olan grupta ise %50 si erkekti (p:0,007) Gruplar arasında diğer demografik özelikler açısından fark

Tablo 4: Çalışma grubundaki tüm hastaların bazal demografik özellikleri

Değişkenler	Tüm grup, n 165
Yaş, yıl	61 (54-66)
Erkek cinsiyet, n (%)	138 (%83,6)
DM, n (%)	59 (%35,8)
HT, n (%)	111 (%67,3)
HL, n (%)	128 (%77,6)
KKY, n (%)	20 (%12,1)
Sigara, n (%)	104 (%63)
AF, n (%)	7 (%4,2)
KAH,n (%)	99 (%60)
SVO, n (%)	9 (%5,5)
LVEF, n (%)	65 (52-65)
BMI, kg/m2	24,6 (23-28,2)
KOAH, n (%)	8 (%4,8)

saptanmadı ancak istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmasa da; stenti kapalı saptanan grupta sigara içiciliği (%77,5 vs. %57,4; p:0,03) stenti açık gruba göre daha fazla saptanırken, kalp yetmezliği sıklığı (%2,5 vs. %15,2 ; p:0,03) daha düşük saptanmıştır (Tablo 5).

Stent açık ve kapalı olan gruplar arasında işlem öncesi alınan venöz kan örneklerinden ölçülen hematolojik parametreler karşılaştırıldığında, her iki grupta da işlem öncesi hemoglobin, lökosit, trombosit değerleri benzer saptandı. Böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerine bakıldığında; kreatinin, AST ve albümin değerleri benzerken, ALT stenti kapalı grupta daha düşük saptandı (18mg/dl vs. 24 mg/d, p=0.009) İşlem öncesi CRP değerleri de stenti kapalı grupta daha yüksek tespit edildi (3,1 vs. 2,45 ,p=0,01) Hastaların lipit panelleri değerlendirildiğinde ise HDL,LDL ve total kolesterol değerleri stent kapalı olan grupta daha düşük, trigliserit seviyeleri ise daha yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 6).

Tablo 5: Grupların bazal sosyodemografik özelliklerine göre karşılaştırılması

Değişkenler	Tüm grup, n 165	Açık, n (%)	Kapalı, n (%)	p değeri
Yaş, yıl	61 (54-66)	63 (54-69)	56 (49-62)	<0,001
Erkek cinsiyet, n (%)	138 (%83,6)	91 (%72,8)	20 (%50)	0,007
DM, n (%)	59 (%35,8)	47 (%37,6)	12 (%30)	0,38
HT, n (%)	111 (%67,3)	97 (%77,6)	31 (%77,5)	0,99
HL, n (%)	128 (%77,6)	97 (%77,6)	31 (%77,5)	0,99
KKY, n (%)	20 (%12,1)	19 (%15,2)	1 (%2,5)	0,03
Sigara, n (%)	104 (%63)	73 (%58,4)	31 (%77,5)	0,03
AF, n (%)	7 (%4,2)	6 (%4,8)	1 (%2,5)	0,99
KAH, n (%)	99 (%60)	75 (%60)	24 (%60)	0,99
SVO, n (%)	9 (%5,5)	7 (%5,6)	2 (%5)	0,99
LVEF, n (%)	65 (52-65)	65 (50-65)	65 (50-65)	0,3
BMI, kg/m2	24,6 (23-28,2)	25,1 (22,9-28,4)	24,1 (23,6-26,5)	0,53
KOAH, n (%)	8 (%4,8)	6 (%4,8)	2 (%5)	0,99

Hastaların bazal demografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri kullanılarak hesaplanan ACC-CV risk skoru ve Reynolds risk skorları karşılaştırıldığında; Reynolds risk skorları arasında anlamlı fark saptanmaz iken (%8 vs. %6, p=0,06), ACC-CV risk skoru stenti kapalı saptanan grupta daha düşük bulundu (%21 vs. %12, p<0,001).

Girişim yapılan lezyonlar TASC II sınıflamasına göre değerlendirildiğinde TASC II-A, B, C ve D sınıfı lezyonların sırayla 15,22,14 ve 114 tane olduğu; greft stent implante edilen lezyonların %69,1'inin TASC II D sınıfı olduğu saptandı. Stenti kapalı saptanan gruptaki lezyonların %90'ının TASC C veya D sınıfı lezyon olduğu ancak bu oranın stent açık saptanan grupta %73,6 olduğu görüldü (p=0,03). Rutherford klinik sınıflamasına göre hastalar sınıflandırıldığında; stent açık saptanan

Tablo 6: Stenti açık ve kapalı saptanan grupların hematolojik ve biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Tüm grup, n 165	Açık, n	Kapalı, n	p değeri
Hemoglobin,g/dL	13 (11,4-14,7)	13 (11,7-14,7)	13 (10,4-14,7)	0,28
WBC, x10^3/uL	8,6(7,4-10)	8,6 (7,2-10)	8,9 (7,9-10)	0,25
Plt, x10^3/uL	244 (194-291)	232 (192-284)	281 (206-411)	0,03
Kreatinin, mg/dL	0,88 (0,78-1,1)	0,88 (0,78-1)	0,86 (0,78-1,17)	0,19
CRP, mg/dL	3,1 (0,6-11)	2,45 (0,6-5,97)	8,15 (0,61-27)	0,01
ALT, mg/dL	18 (14-29)	17 (13-28)	24 (16-29)	0,009
AST, mg/dL	21 (17,6-28,3)	20,5 (17,5-27,3)	22 (19-32,6)	0,06
Albümin, mg/dL	3,7 (3,4-4,1)	3,7 (3,5-4,1)	3,5 (3,2-4,2)	0,2
HDL, mg/dL	39,5 (33-47)	40,5 (35-50)	34 (31-45,3)	0,06
LDL, mg/dL	111 (91,3-150)	117 (92-152)	106 (68-116)	0,13
Trigliserit, mg/dL	134 (99-198)	130 (102-180)	150 (86-231)	0,24
Total kolesterol, mg/dL	183 (160-229)	193 (160-228)	171 (149-235)	0,64

gruptaki hastaların %6,1'inin sınıf 2, %58,8'inin sınıf 3, %30,3'ünün sınıf 4, %4,8'inin sınıf 5-6 kategorisine dahil olduğu görüldü. Bu oranlar stenti kapalı saptanan grupta sırasıyla %15, %35, %40 ve %10 saptandı ve ciddi kladikasyo ve/veya doku kaybı olan hastaların toplam oranı stenti kapalı saptanan grupta daha yüksekti (%35,1 vs. %50, p<0,001). Bilateral girişim oranı tüm çalışma popülasyonunda %63,4 iken, stent açık grupta %57,6, stenti kapalı saptanan grupta ise %82,1 bulundu (p=0,006). Gruplar arasında ISR (%15,2 vs. %25, p=0,16) ve total oklüde (%73,6 vs. %80, p=0,16) lezyon oranları açısından anlamlı fark saptanmadı. Eşlik eden SFA lezyonu oranları da iki grupta benzerdi (%21,6 vs. %20, p=0,88) (Tablo 8).

Tablo 7: Girişim yapılan lezyonların TASC II sınıflamasına göre dağılımı

TASC II SINIFI	n (%)
TASC II- A	15 (%9,1)
TASC II- B	22 (%13,3)
TASC II- C	14 (%8,5)
TASC II- D	114 (%69,1)

Tablo 8: Stent açık ve kapalı saptanan grupların bazal lezyon özellikleri ve aterosklerotik risk skorlarının karşılaştırılması

Değişkenler	Tüm grup,165	Açık, n (%)	Kapalı, n (%)	p değeri
TASC-II C/D lezyon	128 (%77,6)	92 (%73,6)	36 (%90)	0,03
Rutherford 2 3 4 5-6	 10 (%6,1) 97 (%58,8) 50 (%30,3) 8 (%4,8)	 4 (%3,2) 83 (%66,4) 34 (%27,2) 4 (%3,2)	 6 (%15) 14 (%35) 16 (%40) 4 (%10)	 <0,001
ABI	0,5±0,2	0,5±0,2	0,6±0,2	0,32
İki taraflı girişim	104 (%63,4)	72 (%57,6)	32 (%82,1)	0,006
ISR lezyon	29 (%17,6)	19 (%15,2)	10 (%25)	0,16
Total oklüzyon	124 (%75,2)	92 (%73,6)	32 (%80)	0,53
Femoropopliteal hastalık	35 (%21,2)	27 (%21,6)	8 (%20)	0,88
ACC-CV risk skoru	0,19 (0,11-0,20)	0,21 (0,12-0,29)	0,12 (0,09-0,18)	<0,001
REYNOLDS Risk skoru	0,08 (0,04-0,12)	0,08 (0,04-0,13)	0,06 (0,03-0,1)	0,06

Grupların prosedürel özellikleri incelendiğinde; tüm çalışma grubunda femoral ponksiyon oranı %80,4, brakial ponksiyon oranı %49,7 saptandı. Bu oranlar stenti açık ve kapalı saptanan gruplarda sırasıyla %80,5 vs.%80 ve %46,3 vs. %60 tı (p=0,95). Lezyonların antegrad ve retrograd geçilme oranları arasında da fark saptanmadı

(Antegrad geçiş %57,7 vs. %62,5, p=0,27; Retrograd geçiş %52,8 vs. %57,5, p=0,61). Lezyonu geçmek için sert tellerin kullanımı (%17,6 vs. %25, p=0,3) ve balon predilatasyon (%67,2 vs. %82,5, p=0,07) oranları stenti kapalı saptanan grupta daha fazla olmakla beraber, istatistiki olarak fark anlamlı saptanmadı. İmplante edilen greft stentlerin ortalama boyu (57mm vs. 57mm, p=0,75) ve çapı da (8mm vs. 8mm, p=0,22) gruplar arasında benzer saptandı. Aynı seansta implante edilen total stent uzunluğunun ortalama değerleri ise stenti açık saptanan grupta 115mm, stenti kapalı saptanan grupta ise 107mm saptandı (p=0,35) (Tablo 9).

İşlem esnasında ve sonrasında gelişen komplikasyonlar incelendiğinde; tüm çalışma grubunun %4,8'inde, stenti açık saptanan grubun %5,6'sında ve stenti kapalı saptanan grubun %2,5'inde retroperitoneal kanama geliştiği görüldü(p=0,68). Girişim bölgesinde lokal hematom gelişen hasta oranları da iki grupta benzerdi (%5,6 vs. %7,5, p=0,71). Stenti açık saptanan grupta yapılan girişimlerin %5,6'sında plak şifti, %4'ünde rüptür, %2,4'ünde distal emboli gelişirken; AV fistül gelişimi saptanmadı. Stenti kapalı saptanan grupta yapılan girişimlerdeki komplikasyon oranları ise plak şifti %2,5, rüptür %8,1 ve distal emboli %7,3 şeklindeydi ve gruplar arası fark izlenmedi. Hastane içi mortalite stenti tıkalı saptanan grupta daha sık olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (n=4 %3,2 vs. n=3 %7,5, p=0,36).

Grupların takip sürelerine bakıldığında stenti açık saptanan grubun takip süresinin ortalama 11ay (4-20ay) olduğu; stenti kapalı saptanan grupta ise stentin kapalı saptandığı zamana kadar olan ortalama takip süresinin 4ay (0,25-10ay) olduğu izlendi.

Stent oklüzyonunun öngördürücülerini belirlemek amacıyla yaptığımız regresyon analizinde, sigara içiciliği ve TASC II C-D sınıfı lezyonlar ve sigara içiciliği tek değişkenli analizlerde stent oklüzyonu için risk faktörü olarak bulunsa da çok değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir etkileri olmadığı saptandı. CHA2DS2-VASc skoru ile stent oklüzyonu arasında ise ters bir ilişki olduğu ve çok değişkenli regresyon analizi yapıldığında da bu ilişkinin korunduğu saptandı.

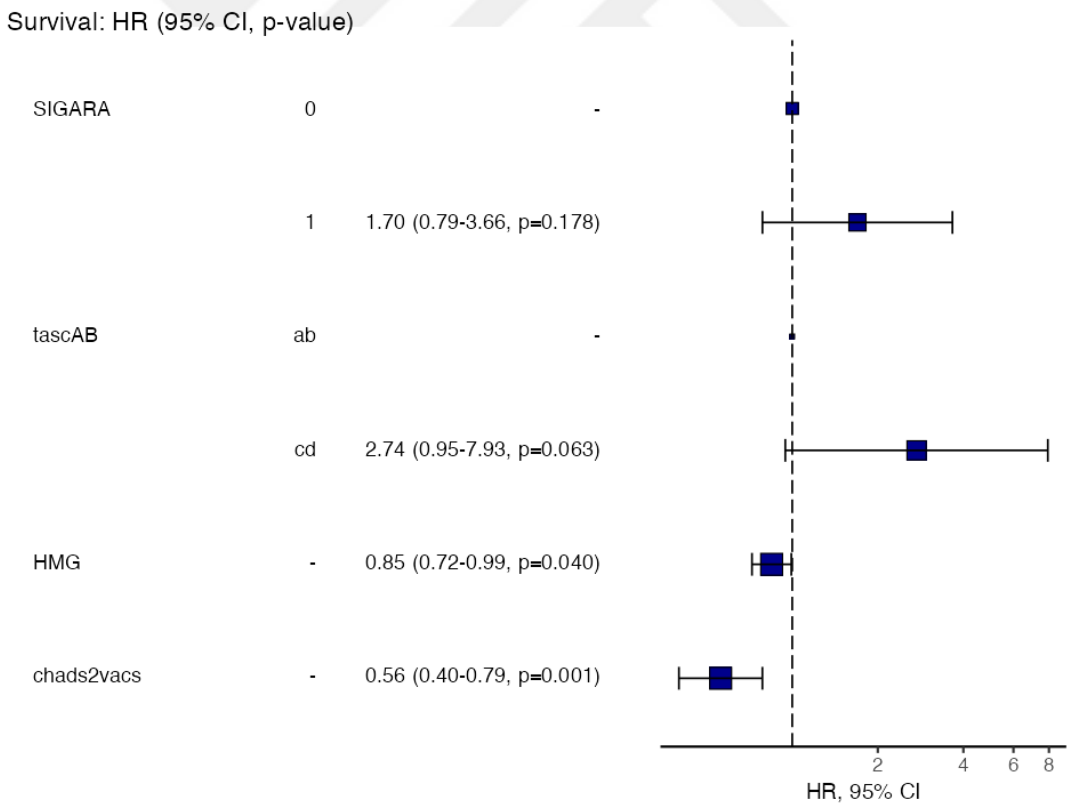
Tablo 9: Gruplara göre prosedürel özelliklerin karşılaştırılması

Değişkenler	Tüm grup, n (%)	Açık, n (%)	Kapalı, n (%)	p değeri
Ponksiyon yeri				
Femoral	131 (%80,4)	99 (%80,5)	32 (%80)	0,95
Brakial	81 (%49,7)	57 (%46,3)	24 (%60)	
Antegrad geçiş	98 (%60,1)	71 (%57,7)	27 (%62,5)	0,27
Retrograd geçiş	88 (%54)	65 (52,8)	23 (%57,5)	0,61
Sert tel kullanımı	32 (%19,4)	22 (%17,6)	10 (%25)	0,3
Predilatasyon	117 (%70,9)	84 (%67,2)	33 (%82,5)	0,07
Stent boyu, mm	57 (38-59)	57 (%37-59)	57 (%38-59)	0,75
Stent çapı, mm	8 (8-9)	8 (7-9)	8 (8-8)	0,22
Retroperitoneal kanama	8 (%4,8)	7 (%5,6)	1 (%2,5)	0,68
Total stent uzunluğu, mm	115 (57-177)	115 (57-177)	107 (59-173)	0,35
Hematom	10 (%6,1)	7 (%5,6)	3 (%7,5)	0,71
Plak şifti	8 (%4,8)	7 (%5,6)	1 (%2,5)	0,68
Hastane içi mortalite	7 (%4,2)	4 (%3,2)	3 (%7,5)	0,36
Rüptür	8 (%4,9)	5 (%4)	3 (%8,1)	0,38
Av fistül	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0,99
Distal emboli	6 (%3,6)	3 (%2,4)	3 (%7,3)	0,13
Takip süresi	11 (4-20)	12 (6-24)	4 (1-10)	<0,001

Tek değişkenli regresyon analizinde, işlem öncesi hemoglobin değerinin yüksek olması da stent oklüzyonunu azaltan bir faktör olarak karşımıza çıkarken, çok değişkenli regresyon analizinde bu ilişkinin kaybolduğu saptandı. (Tablo 10)

Tablo 10: Stent oklüzyonunun öngördürücüleri

Değişken	n, ortalama değeri	Tek değişkenli HR, CI%95	p değeri	Çok değişkenli HR, CI%95	p değeri
Sigara içiciliği	104 (%63)	2,43 (1,15-5,13)	0,02	1,7 (0,79-3,66)	0,178
Hemoglobin, g/dl	13 ± 2,1	0,92 (0,79-1,07)	0,301	0,85 (0,72-0,99)	0,04
CHA2DS2-VASc skoru	2,8 ±1,3	0,63 (0,48-0,84)	0,002	0,56 (0,4-0,79)	0,001
TASC C/D lezyon	128 (%77,6)	3,48 (1,23-9,82)	0,019	2,74 (0,95-7,93)	0,063



Şekil 5: Stent tromboz/ restenozunun öngördürücüleri

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, CHA2DS2-VASc skorunun elektif alt ekstremite perifer anjiyografi sonrasında perkütan greft stent implantasyonu yapılan hastalarda, orta dönem takipte stent açıklığı üzerine etkisini araştırdık. Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla periferik arter hastalığında revaskülarizasyon sonrası stent trombozu/restenozu gelişmesinde CHA2DS2-VASc skorunun öngördürücü değerini inceleyen ilk çalışmadır.

Literatürde CHA2DS2-VASc skorunun AF'si olmayan hastalarda yeni PAH gelişimini öngördüğünü, CHA2DS2-VASc skoru yükseldikçe ABI<0,9 saptanan asemptomatik hasta sayısının arttığını ve CHA2DS2-VASc skorunun PAH hastalarında mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsü olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (85,86). CHA2DS2-VASc skorunun yaş, HT, DM gibi tipik aterosklerotik risk faktörlerini de kapsadığı düşünülecek olursa, CHA2DS2-VASc skoru yüksek hasta grubunda neoaterosklerozа bağlı instent restenoz oranlarının fazla olması beklenmektedir. Ancak literatürde stent ile tedavi edilen koroner arter hastalarında CHA2DS2-VASc skoruyla ISR ilişkisini inceleyen çalışmaların çelişkili sonuçları mevcuttur. Koroner arter hastalığı nedeniyle BMS implante edilen hastalarda yapılan 2 farklı çalışmada CHA2DS2-VASc skorunun ISR gelişiminde bağımsız bir öngördürücü olduğu saptanmıştır (9,87). Ancak DES implante edilen koroner arter hastalarıyla yapılan bir çalışmada ise CHA2DS2-VASc ve CHA2DS2-VASc-HS skorları ISR'yi öngörmede anlamlı saptanmamıştır (88). CHA2DS2-VASc skoru arttıkça hem AF hem de non-AF hasta grubunda tromboza yatkınlığın ve tromboembolik olay sıklığının arttığı bilinmektedir. 2016'da yayınlanan ve stent implante edilen non-AF koroner arter hastalarında akut stent trombozunu öngördürmede CHA2DS2-VASc skorunun değerini inceleyen bir çalışmada, CHA2DS2-VASc skoru 2'nin üstündeki hastalarda her 1puanlık artış ile beraber akut stent trombozunda anlamlı artma saptanmıştır (8). Periferik arter girişimlerinde de stent açıklığını belirleyen stent trombozu ve restenozunun olmamasıdır. Koroner arter hastalarında yapılmış olan çalışmalardan elde edilen sonuçlar, periferik arter hastalığı popülasyonu için de geçerli kabul edildiğinde CHA2DS2-VASc skorunun stenti kapalı saptanan grupta daha yüksek bulunması beklenmekteydi ancak çalışmamızda

CHA2DS2-VASc skoru stenti açık grupta ortalama 3,1±1,2; stenti tıkalı grupta ise 2,1±1,3 (p=0,002) saptandı.

2015 yılında Lancet'te yayınlanan 118çalışmanın derlendiği bir meta analizde perifer arter hastalığı ile ilişkili 30 risk faktörü yeniden analiz edilmiş; yaş, sigara içiciliği, hipertansiyon, diyabet ve KAH perifer arter hastalığı için tüm sosyoekonomik seviyedeki popülasyonlar için risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Bu faktörler içerisinde aktif sigara içiciliği riski en çok arttıran faktör olarak saptanmıştır (OR:2.82 CI:%95) (89). Bizim çalışmamızda da stenti açık saptanan grupta sigara içme sıklığı daha düşüktür (%58,4 vs. %77,5 p=0,03) ve tek değişkenli analizde stenti kapalı grupta sigara içiciliği stent restenozu/trombozu açısından risk faktörü olarak bulunmuştur (HR:2.43 CI:%95 p=0,02) fakat çok değişkenli analizde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır(HR:1,7 CI:%95 p:0,17). PAH etiyolojisinde, CHA2DS2-VASc skoru içerisinde yer almayan sigara içiciliği ve hiperlipidemi gibi faktörlerin koroner arter hastalığındakinden daha etkili olması; CHA2DS2-VASc skoru ile stent restenoz/ trombozu arasındaki beklenen ilişkinin ortaya konulamamış olmasını açıklayabilir.

1999 yılında PAH nedeniyle hospitalize edilen 45yaş altındaki beyaz erkek hastalar ile yapılan bir çalışmada, 4yıllık takipte redo girişim gereken hastalar ile stabil seyreden ve redo girişim gerekmeyen hastalar arasında sigara içiciliği, hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi profilleri açısından fark saptanmamıştır. Redo girişim gereken grupta yaş ortalaması, diğer gruba göre daha düşüktür (39±1 yaş vs. 43±2 yaş; p<0.01) ve redo girişim açısından tek anlamlı risk faktörü daha genç yaşta hastalık başlangıcı olması saptanmıştır (90). Amy B Reed ve arkadaşlarının aortoiliak yaygın hastalık nedeniyle aortobifemoral bypass yapılan hastalar üstünde yaptığı araştırmada; <50yaş hasta grubunda sigara içiciliği daha fazla; diyabet, hipertansiyon ve SVO öyküsü ise daha az saptanmıştır. Genç hasta grubunda infrainguinal hastalık ve girişim ihtiyacı da daha yüksektir. Çalışmanın sonucunda 5yıllık primer greft açıklığı oranları yaş grubu ile doğru orantılı saptanmış; 50 yaş altı grupta 5yıllık primer açıklık oranı %66±8 iken, >60yaş grubunda %96±2 (p<0,05) saptanmıştır. Bu sonuçlardan yola çıkarak, genç PAH hastalarında hastalığın daha agresif seyrettiği öne sürülmüştür (91). Roach ve arkadaşlarının 2007-2013 yılları arasında iliak stent implante edilen 213 hasta (307 ekstremite) ile yaptığı retrospektif çalışmada da kardiyovasküler risk faktörleri artmasına rağmen, 70yaş üzerinde stent açıklığı daha yüksek saptanmıştır

(92). 2014'te iliak stent implante edilen ve cinsiyetin stent açıklığı üzerine etkisini araştıran bir çalışmada da kadın-erkek cinsiyetin herhangi bir etkisi saptanmazken; çok değişkenli analizde rekürren hastalığın tek bağımsız risk faktörü düşük yaş olarak bulunmuştur. Bu çalışmada 63,5 yaş altı grupta stent restenozu/reoklüzyonu anlamı şekilde yüksek saptanmıştır (93). 2021 yılında yayınlanan bir meta analizde de alt ekstremite perifer arter hastalığı nedeniyle cerrahi veya endovasküler girişim yapılan, 60yaş üstü 3062 hasta ile 60yaş altı 2548 hasta karşılaştırılmış ve 60yaş altında endovasküler girişim yapılan grupta hem majör ekstremite ilişkili kötü sonlanımlar hem de mortalite cerrahi yapılan gruba göre yüksek saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre 60yaş altında, suprainguinal perifer arter hastalığı olanlarda cerrahinin öncelikli tercih edilmesi önerilmiştir ancak bu yaklaşım güncel kılavuzlarda henüz yer bulmamıştır (94). Bizim çalışmamızda da ST/ISR saptanan grupta yaş ortalaması 56±7 iken, stenti açık hasta grubunda yaş ortalaması 63±5 ($p<0,001$) saptanmıştır. Yaş ile orantılı olarak artan ACC-CV ve Reynolds risk skorları incelendiğinde; ST/ISR saptanan grupta her iki risk skorunun da daha düşük olduğu saptanmıştır (0,21 vs. 0,12, $p<0,001$ ve 0,08 vs. 0,06, $p=0,06$). Bu farkın da temel olarak ST/ISR grubunda yaş ortalamasının düşük olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Tüm bu veriler doğrultusunda, genç yaşta girişim yapılan alt ekstremite perifer arter hastalarında, hastalığın ortaya çıkma yaşı küçüldükçe prognozun kötüleştiği söylenebilir.

Çalışmamızda 1yıllık takip süresi sonunda implante edilen greft stentlerin açıklık oranı %75,2 saptanmıştır. Aortoiliak tıkayıcı hastalığın perkütan tedavisinde daha önceki literatürde de açıklık oranları benzer olmasına rağmen 2020 yılında Chenyang ve ark. TASC II C/D aortoiliak bifurkasyon hastalarıyla yaptığı çalışmada bu oran %96 saptanmıştır (95). Yine 2021 yılında yayınlanan aortoiliak bifurkasyon lezyonların kissing stent ile tedavisinde SES, BES ve greft stentlerin sonuçlarını karşılaştıran bir çalışmada da greft stentlerin 1yıl sonunda açıklık oranı %92 saptanmıştır (96). Ancak bu çalışmada greft stent ile tedavi edilen grupta TASC II C-D lezyonların oranı %55,6 olup, bizim çalışmamızda TASC II C-D lezyonlar tüm lezyonların %77,6 ini oluşturmaktadır. Dolayısıyla çalışmamızda takip süresi sonunda stent trombozu ve restenoz oranlarının bahsedilen önceki çalışmalardan daha yüksek olması; daha kompleks lezyonların çalışmaya dahil edilmesinin sonucu olabilir.

Çakmak ve arkadaşlarının çalışmasında greft stent grubunda koroner arter hastalığı ve T2DM prevalansı da çalışma popülasyonumuza göre daha düşüktür (%27,8 vs. %60, %16,7 vs. %35,8); bu bulgular da çalışmaya dahil edilen hastalarımızın daha yaygın hastalığa sahip olduklarını düşündürmektedir.

Sonuç olarak stent restenozu/ trombozu gelişen grupta CHA2DS2-VASc skorunun daha düşük saptanmasının, esas olarak bu grupta hastaların yaş ortalamasının daha düşük olması ve düşük yaş grubunda CHA2DS2-VASc skorunu belirleyen diğer komorbiditelerin de daha az görülmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz; ancak bu konuda net bir çıkarım yapabilmek ve genç hasta grubunda revaskülarizasyon stratejisi ile ilgili öneride bulunabilmek için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6. KISITLILIKLAR

Çalışmanın retrospektif olması, hasta sayısının az olması, farklı damarlara implante edilen farklı stentlerin ayrı olarak değerlendirilememesi, restenoz ve stent trombozu sayılarının ayrı analiz edilecek sayıya ulaşmaması dolayısıyla beraber değerlendilmesi ve stent restenozu açısından takip süresinin sınırlı olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

7. SONUÇ

Revaskülarizasyon endikasyonu bulunan perifer arter hastalığı tedavisinde günümüzde öncelikle endovasküler girişim cerrahiye tercih edilmektedir. Çıplak metal stentler ile greft stentlerin hangi lezyonlarda kullanılacağı çoğu vakada operatör tercihine kalmaktadır. Ancak greft stentler ile plak prolapsusu, recoil ve bazı çalışmalarda restenozun daha az görülmesi nedeniyle; genellikle daha kompleks lezyonların tedavisinde kullanılmaktadırlar. Stent restenozu riskinin greft stentler ile daha az olduğu düşünülmekle beraber akut stent stent trombozu riski artmıştır ve stent açıklığının belirleyicisi olan bu iki mekanizmanın toplam net etkisi bilinmemektedir. Stent trombozu/restenozu açısından riskli olan hasta grubunda stent açıklığını öngörebilmek tedaviyi yönlendirebilmek açısından önemlidir. Çalışmamızda genç yaş, düşük CHA2DS2-VASc skoru, TASC II C/D lezyonlar greft stent trombozu/restenozu riskini arttırmaktadır. Bu riskli hasta gruplarında, periferik endovasküler girişim öncesinde, stent açıklığını öngördürecek faktörleri ortaya koyacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

8. KAYNAKLAR

1. Conte SM, Vale PR. Peripheral Arterial Disease. Heart Lung Circ. 2018 Apr;27(4):427-432. doi: 10.1016/j.hlc.2017.10.014.
2. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, alvarett MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA, Criqui MH. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. Lancet 2013;382:1329–40.
3. Nordanstig J, Taft C, Hensäter M, Perlander A, Osterberg K, Jivegård L. Improved quality of life after 1 year with an invasive versus a noninvasive treatment strategy in claudicants: one-year results of the Invasive Revascularization or Not in Intermittent Claudication (IRONIC) Trial. Circulation. 2014 Sep 16;130(12):939-47.
4. Fakhry F, Spronk S, van der Laan L, et al. Endovascular Revascularization and Supervised Exercise for Peripheral Artery Disease and Intermittent Claudication: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(18):1936–1944.
5. Jones WS, Dolor RJ, Hasselblad V, Vemulapalli S, Subherwal S, Schmit K, Heidenfelder B, Patel MR. Comparative effectiveness of endovascular and surgical revascularization for patients with peripheral artery disease and critical limb ischemia: systematic review of revascularization in critical limb ischemia. Am Heart J. 2014 Apr;167(4):489-498.e7. doi: 10.1016/j.ahj.2013.12.012.
6. Lip GY, Halperin JL. Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. Am J Med. 2010 Jun;123(6):484-8.
7. Jeong YW, Jeong MH, Kim SS, Rhew SH, Ahn Y, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, Hur SH, Seong IW, Hong TJ, Choi DH, Cho MC, Kim CJ, Seung KB, Chung WS, Jang YS, Cho SY, Rha SW, Bae JH, Cho JG, Park SJ. CHA2DS2-VASc scoring system as an initial method for screening high-risk patients in acute myocardial infarction. Int J Cardiol. 2014 Jul 1;174(3):777-80.
8. Ünal S, Açar B, Yayla Ç, Balci MM, Ertem A, Kara M, Maden O, Dereağzi ŞF. Importance and usage of the CHA2DS2-VASc score in predicting acute stent thrombosis. Coron Artery Dis. 2016 Sep;27(6):478-82.
9. Yilmaz S, Akboga MK, Aras D, Topaloglu S. Evaluation of the Predictive Value of CHA_2DS_2-VASc Score for In-Stent Restenosis. Angiology. 2018 Jan;69(1):38-42.
10. 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.
11. 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.

12. 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].
13. 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.
14. 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.
15. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. Circ Res. 2015;116:1509– 1526.
16. 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.
17. 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.
18. Celebi S, Ozcan Celebi O, Çetin S, Cetin EHO, Diker E, Aydogdu S, Berkalp B, Amasyalı B. Invasive screening for lower extremity peripheral artery disease: Killing two birds with one stone? Vascular. 2020 Apr;28(2):196-202.
19. 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.
20. 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.
21. Velescu A, Clara A, Peñafiel J, Grau M, Degano IR, Martí R, Ramos R, Marrugat J, Elosua R. Peripheral Arterial Disease Incidence and Associated Risk Factors in a Mediterranean Population-based Cohort. The REGICOR Study. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016 May;51(5):696-705..
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.

26. 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.
27. Brevetti G, Giugliano G, Brevetti L, Hiatt WR. Inflammation in peripheral artery disease. Circulation. 2010;122:1862–1875.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. McDermott MM, Ferrucci L, Gonzalez-Freire M, Kosmac K, Leeuwenburgh C, Peterson CA, Saini S, Sufit R. Skeletal Muscle Pathology in Peripheral Artery Disease: A Brief Review. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020 Nov;40(11):2577-2585.
32. 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.
33. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, Chan C, Celic L, Pearce WH, Schneider JR, Sharma L, Clark E, Gibson D, Martin GJ. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. JAMA. 2001 Oct 3;286(13):1599-606.
34. McDermott MM. Lower extremity manifestations of peripheral artery disease: the pathophysiologic and functional implications of leg ischemia. Circ Res. 2015;116:1540–1550.
35. Berger D. Leg discomfort: beyond the joints. Med Clin North Am. 2014 May;98(3):429-44.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.

40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Mc MP, Creager MA. Pharmacological treatment and current management of peripheral artery disease. Circ Res. 2015;116:1579–1598.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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 / Drug Safety/ucm500965.htm.
51. 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.
52. 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.
53. Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, et al. Outcomes among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the INternational VErapamilSR/Trandolapril STudy. Hypertension. 2010;55:48–53.

54. Paravastu SC, Mendonca DA, Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(9) [CD005508].
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Hamburg NM, Balady GJ. Exercise rehabilitation in peripheral artery disease: functional impact and mechanisms of benefits. Circulation. 2011;123:87–97.
59. Fokkenrood HJ, Bendermacher BL, Lauret GJ, et al. Supervised exercise therapy versus nonsupervised exercise therapy for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev. 2013; (8) [CD005263].
60. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, et al. CLEVER Study Investigators. Supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from aortoiliac peripheral artery disease: sixmonth outcomes from the Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization (CLEVER) study. Circulation. 2012;125:130–139.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Slovut DP, Lipsitz EC. Surgical technique and peripheral artery disease. Circulation. 2012;126:1127–1138.
67. Thukkani AK, Kinlay S. Endovascular intervention for peripheral artery disease. Circ Res. 2015;116:1599–1613.
68. Schillinger M, Minar E. Percutaneous treatment of peripheral artery disease: novel techniques. Circulation. 2012;126:2433–2440.

69. Lammer J, Bosiers M, Zeller T, et al. First clinical trial of nitinol self-expanding everolimuseluting stent implantation for peripheral arterial occlusive disease. J Vasc Surg. 2011;54:394– 401.
70. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, et al. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: 12-month Zilver PTX randomized study results. Circ Cardiovasc Interv. 2011;4:495–504.
71. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, et al. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. Circulation. 2016;133:1472–1483.
72. Geraghty PJ, Mewissen MW, Jaff MR, Ansel GM. Three-year results of the VIBRANT trial of VIABAHN endoprosthesis versus bare nitinol stent implantation for complex superficial femoral artery occlusive disease. J Vasc Surg. 2013;58:386–395
73. Lammer J, Zeller T, Hausegger KA, et al. Heparin-bonded covered stents versus bare-metal stents for complex femoropopliteal artery lesions: the randomized VIASTAR trial (Viabahn endoprosthesis with PROPATEN bioactive surface [VIA] versus bare nitinol stent in the treatment of long lesions in superficial femoral artery occlusive disease). J Am Coll Cardiol. 2013;62:1320–1327.
74. Mwipatayi BP, Thomas S, Wong J, et al. A comparison of covered vs bare expandable stents for the treatment of aortoiliac occlusive disease. J Vasc Surg. 2011;54:1561–1570.
75. Cassese S, Byrne RA, Ott I, et al. Paclitaxel-coated versus uncoated balloon angioplasty reduces target lesion revascularization in patients with femoropopliteal arterial disease: a meta-analysis of randomized trials. Circ Cardiovasc Interv. 2012;5:582–589.
76. Krankenberg H, Tubler T, Ingwersen M, et al. Drug-Coated balloon versus standard balloon for superficial femoral artery in-stent restenosis: the Randomized Femoral Artery In-Stent Restenosis (FAIR) Trial. Circulation. 2015;132:2230–2236.
77. Van den Berg JC. Thrombolysis for acute arterial occlusion. J Vasc Surg.2010;52:512–515.
78. Ambler GK, Radwan R, Hayes PD, Twine CP. Atherectomy for peripheral arterial disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(3) [CD006680].
79. Banerjee S, Das TS, Abu-Fadel MS, et al. Pilot trial of cryoplasty or conventional balloon postdilation of nitinol stents for revascularization of peripheral arterial segments: the COBRA trial. J Am Coll Cardiol. 2012;60:1352–1359.
80. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182,678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort Study. Eur Heart J. 2012;33:1500–1510.
81. Orvin K, Bental T, Assali A, Lev EI, Vaknin-Assa H, Kornowski R. Usefulness of the CHA2DS2-VASC Score to Predict Adverse Outcomes in Patients Having Percutaneous Coronary Intervention. Am J Cardiol 2016;117:1433–8.
82. Huang SS, Chen YH, Chan WL, Huang PH, Chen JW, Lin SJ. Usefulness of the CHADS2 score for prognostic stratification of patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2014;114:1309–14.

83. Chua, S.K., et al., Use of CHADS(2) and CHA(2)DS(2)-VASc scores to predict subsequent myocardial infarction, stroke, and death in patients with acute coronary 41 syndrome: data from Taiwan acute coronary syndrome full spectrum registry. PLoS One, 2014. 9(10): p. e111167.
84. Hsu PC, Lee WH, Lee HC, Tsai WC, Chu CY, Chen YC, et al. Association between modified CHA2DS2-VASc Score with Ankle-Brachial index <0.9. Sci Rep 2018;8:1175.
85. Lin TC, Su HM, Lee WH, Chiu CA, Chi NY, Tsai WC, Lin TH, Voon WC, Lai WT, Sheu SH, Hsu PC. CHA_2DS_2-VASc Score and Risk of New-Onset Peripheral Arterial Occlusive Disease in Patients without Atrial Fibrillation. Acta Cardiol Sin. 2021 May;37(3):261-268..
86. Chi NY, Su HM, Lee WH, Tsai WC, Chen YC, Lin TC, Lu YH, Lee CS, Lin TH, Lai WT, Sheu SH, Hsu PC. Using $CHADS_2$, R_2CHADS_2, CHA_2DS_2-VASc score for mortality prediction in patients with abnormal low and high ankle-brachial index. Int J Med Sci. 2021 Jan 1;18(1):276-283.
87. Kurtul A. Usefulness of the CHA2DS2-VASc Score in Predicting In-Stent Restenosis Among Patients Undergoing Revascularization With Bare-Metal Stents. Clin Appl Thromb Hemost. 2018 May;24(4):589-595.
88. Zhao SG, Xu JJ, Tao ZH, Jin L, Liu Q, Zheng WY, Jiang LQ, Wang NF. CHA_2DS_2-Vasc score and CHA_2DS_2-Vasc-HS score are poor predictors of in-stent restenosis among patients with coronary drug-eluting stents. J Int Med Res. 2019 Jun;47(6):2533-2544.
89. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes FJI, Rahimi K, Fowkes FGR, Rudan I. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. Lancet Glob Health. 2019 Aug;7(8):e1020-e1030.
90. Valentine RJ, Jackson MR, Modrall JG, et al. The progressive nature of peripheral arterial disease in young adults: a prospective analysis of white men referred to a vascular surgery service. J Vasc Surg. 1999;30:436-45.
91. Reed AB, Conte MS, Donaldson MC, et al. The impact of patient age and aortic size on the results of aortobifemoral bypass grafting. J Vasc Surg. 2003;37:1219-25
92. Roach AN, Larion S, Ahanchi SS, et al. The effect of demographic factors and lesion severity on iliac stent patency. J Vasc Surg. 2015;62:645-53.
93. Bechter-Hugl B, Falkensammer J, Gorny O, Greiner A, Chemelli A, Fraedrich G. The influence of gender on patency rates after iliac artery stenting. J Vasc Surg. 2014 Jun;59(6):1588-96.
94. Madigan MC, Farber A, Rybin DV, Doros G, Robinson WP 3rd, Siracuse JJ, Eldrup-Jorgensen J, Eslami MH. Younger patients have worse outcomes after peripheral endovascular interventions for suprainguinal arterial occlusive disease. J Vasc Surg. 2021 May;73(5):1715-1722.
95. Shen C, Zhang Y, Qu C, Fang J, Liu X, Teng L. Outcomes of Total Aortoiliac Revascularization for TASC-II C&D Lesion with Kissing Self-Expanding Covered Stents. Ann Vasc Surg. 2020 Oct;68:434-441.
96. Çakmak EÖ, Yılmaz F, Köksal C, Öcal L, Karagöz A,Şişmanoğlu M. Outcomes of covered versus bare balloon expandable versus self-expanding stents for the kissing stent treatment of aortoiliac bifurcation. Turkish Journal of Vascular Surgery 2021;30(3):190-198