



# ESC Periferik atardamar hastalıklarının tanı ve tedavi kılavuzları

**Ekstrakraniyal karotis ve vertebral, mezenter, böbrek, üst ve alt ekstremitte atardamarlarının ateroskleroz hastalığını kapsayan kılavuz**

**Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Periferik Atardamar Hastalıklarının Tanı ve Tedavisi Görev Grubu**

**Avrupa İnme Organizasyonu (ESO) tarafından desteklenmiştir**

**Yazarlar /Görev Grubu Üyeleri: Michal Tendera (Başkan)\* (Polonya), Victor Aboyans (Eşbaşkan)\* (Fransa), Marie-Louise Bartelink (Hollanda), Iris Baumgartner (İsviçre), Denis Clement (Belçika), Jean-Philippe Collet (Fransa), Alberto Cremonesi (İtalya), Marco De Carlo (İtalya), Raimund Erbel (Almanya), F. Gerry R. Fowkes (İngiltere), Magda Heras (İspanya), Serge Kownator (Fransa), Erich Minar (Avusturya), Jan Ostergren (İsveç), Don Poldermans (Hollanda), Vincent Rimbau (İspanya), Marco Roffi (İsviçre), Joachim Rother† (Almanya), Horst Sievert (Almanya), Marc van Sambeek (Hollanda), Thomas Zeller (Almanya).**

**ESC Uygulama Kılavuzları Komitesi (CPG): Jeroen Bax (CPG Başkanı (Hollanda), Angelo Auricchio (İsviçre), Helmut Baumgartner (Almanya), Claudio Ceconi (İtalya), Veronica Dean (Fransa), Christi Deaton (İngiltere), Robert Fagard (Belçika), Christian Funck-Brentano (Fransa), David Hasdai (İsrail), Arno Hoes (Hollanda), Juhani Knuuti (Finlandiya), Philippe Kolh (Belçika), Theresa McDonagh (İngiltere), Cyril Moulin (Fransa), Don Poldermans (Hollanda), Bogdan Popescu (Romanya), Zeljko Reiner (Hırvatistan), Udo Sechtem (Almanya), Per Anton Sirnes (Norveç), Adam Torbicki (Polonya), Alec Vahanian (Fransa), Stephan Windecker (İsviçre).**

\* İletişim: Michal Tendera, 3rd Division of Cardiology, Medical University of Silesia, Ziolowa 47, 40-635 Katowice, Polonya. Tel: +48 32 252 3930, Faks: +48 32 252 3930, e-posta [michal.tendera@gmail.com](mailto:michal.tendera@gmail.com). Victor Aboyans, Department of Cardiology, Dupuytren University Hospital, 2 Martin Luther King ave., Limoges 87042, Fransa. Tel: +33 555 056 310, Faks: +33 555 056 384, e-posta: [vaboyans@ucsd.edu](mailto:vaboyans@ucsd.edu).

† Avrupa İnme Organizasyonunu (ESO) temsilen.

Bu kılavuzun geliştirilmesine katkıda bulunan ESC kuruluşları:

Demekler: Avrupa Kardiyovasküler Profilaksi ve Rehabilitasyon Derneği (EACPR), Avrupa Perkütan Kardiyovasküler Girişimler Derneği (EAPCI), Avrupa Kalp Ritmi Derneği (EHRA), Kalp Yetersizliği Derneği (HFA)

Çalışma grupları Ateroskleroz ve Vasküler Biyoloji, Tromboz, Hipertansiyon ve Kalp, Periferik Dolaşım, Kardiyovasküler Farmakoloji ve İlaç tedavisi, Akut Kardiyak Bakım, Kalp-damar Cerrahisi.

Konseylar: Kardiyoloji Pratiği, Kardiyovasküler Görüntüleme, Kardiyovasküler Hemşirelik ve İlişkin Meslekler, Birincil Kardiyovasküler Tedavi

Bu Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Kılavuzlarının içeriği yalnızca kişisel ve eğitsel kullanım için yayınlanmıştır. Ticari kullanım yetkisi verilmemiştir. ESC Kılavuzlarının hiçbir bölümü ESC'den yazılı izin alınmaksızın herhangi bir formda başka bir dile çevrilemez veya kopyalanamaz. Avrupa Kalp Derneğinin (European Heart Journal) yayıncısı Oxford Üniversitesi Basımına (Oxford University) veya ESC namına bu izinleri vermeye yetkilendirilmiş üçüncü kişilere yazılı talepte bulunularak izin alınabilir.

**Feragatname.** ESC Kılavuzları ESC'nin görüşlerini temsil etmekte olup yazıldığı sırada elde mevcut kanıtlar dikkatlice göz önüne alınarak bu görüşlere vanmıştır. Sağlık mensupları klinik kararlara varma sürecinde bu görüşleri tam olarak hesaba katmaları konusunda teşvik edilir. Ancak kılavuzlar sağlık profesyonellerinin bireysel hasta koşullarında hasta, uygun ve gerekli görüldüğünde hastanın hamisi veya bakıcısına danışarak uygun kararlar alma sorumluluğunu geçersiz kılmaz.

Ayrıca sağlık profesyonelleri ilaç öneme sırasında ilaçlar ve cihazlara uygulanabilen kurallar ve yönetmelikleri doğrulama sorumluluğu taşımaktadır.

© The European Society of Cardiology 2011. Her hakkı saklıdır. İzin için e-posta: [journals.permissions@oxfordjournals.org](mailto:journals.permissions@oxfordjournals.org).

Kılavuzu gözden geçirenler: Philippe Kolh (CPG İnceleme Kurulu Koordinatörü) (Belçika), Adam Torbicki (CPG İnceleme Kurulu Koordinatörü) (Polonya), Stefan Agewall (Norveç), Ales Blinc (Slovenya), Miroslav Bulvas (Çek Cumhuriyeti), Francesco Cosentino (İtalya), Tine De Backer (Belçika), Anders Gottsäter (İsveç), Dietrich Gulba (Almanya), Tomasz J. Guzik (Polonya), Björn Jönsson (İsveç), Gábor Késmárky (Macaristan), Anastasia Kitsiou (Yunanistan), Waclaw Kuczmik (Polonya), Mogens Lytken Larsen (Danimarka), Juraj Madaric (Slovakya), Jean-Louis Mas†(Fransa) John J. V.McMurray (UK), Antonio Micari (İtalya), Moris Mosseri (İsrail), Christian Müller (İsviçre), Ross Naylor (İngiltere), Bo Norrving (İsveç), Öztekin Oto (Türkiye), Tomasz Pasierski (Polonya), Pierre-Francois Plouin (Fransa), Flavio Ribichini (İtalya), Jean-Baptiste Ricco (Fransa), Luis Ruilope (İspanya), Jean-Paul Schmid (İsviçre), Udo Schwehr (Almanya), Berna G. M.Sol (Hollanda), Muriel Sprynger (Belçika), Christiane Tiefenbacher (Almanya), Costas Tsioufis (Yunanistan), Hendrik Van Damme (Belçika).

ESC internet sitesinde ([www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)) yazarlar ve kılavuzu gözden geçirenlere ilişkin bilgilendirme formları mevcuttur.

**Anahtar sözcükler** Periferik atardamar hastalığı • Karotis atardamarı hastalığı • Vertebral atardamar hastalığı • Üst ekstremitate atardamar hastalığı • Mezenterik atardamar hastalığı • Böbrek atardamarı hastalığı • Alt ekstremitate atardamarı hastalığı • Çoklu atardamar hastalığı

## İçindekiler

Kısaltmalar ve akronimler .....	7		
1. Önsöz .....	8		
2. Giriş .....	10		
3. Genel konular .....	10		
3.1 Epidemiyoloji .....	10		
3.2 Risk faktörleri .....	11		
3.3 Genel tanısall yaklaşım .....	12		
3.3.1 Hasta öyküsü .....	12		
3.3.2 Fizik muayene .....	12		
3.3.3 Laboratuvar değerlendirmesi .....	12		
3.3.4 Ultrasonografik yöntemler .....	12		
3.3.4.1 Ayak bileği kol indeksi .....	12		
3.3.4.2 Dupleks ultrasonu .....	13		
3.3.5 Anjiyografi .....	13		
3.3.6 Bilgisayarlı tomografik anjiyografi .....	13		
3.3.7 Manyetik rezonans anjiyografi .....	13		
3.4 Tedavi-genel kurallar .....	13		
3.4.1 Sigaranın bırakılması .....	13		
3.4.2 Lipit düşürücü ilaçlar .....	13		
3.4.3 Antitrombositer ve antitrombotik ilaçlar .....	14		
3.4.4 Antihipertansif ilaçlar .....	14		
4. Spesifik vasküler alanlar .....	14		
4.1 Ekstrakraniyal karotis ve vertebral atardamar hastalığı..	14		
4.1.1 Karotis atardamarı hastalığı .....	14		
4.1.1.1 Tanımlama ve klinik belirtiler .....	14		
4.1.1.2 Tanı .....	15		
4.1.1.2.1 Klinik değerlendirme .....	15		
4.1.1.2.2 Görüntüleme .....	15		
4.1.1.3 Tedavi yöntemleri .....	16		
4.1.1.3.1 Tıbbi tedavi .....	16		
4.1.1.3.2 Cerrahi .....	16		
4.1.1.3.3 Endovasküler teknikler .....	16		
4.1.1.3.4 Uygulayıcının deneyimi ve karotis atardamarı stentlemesinin sonuçları .....	16		
4.1.1.3.5 Emboliden koruyucu cihazlar .....	16		
4.1.1.4 Karotis atardamarı hastalığının tedavisi .....	17		
4.1.1.4.1 Aseptomatik karotis atardamarı hastalığı .....	18		
4.1.1.4.1.1 Cerrahi .....	18		
4.1.1.4.1.2 Endovasküler tedavi .....	18		
4.1.1.4.2 Semptomatik karotis atardamarı hastalığı .....	18		
4.1.1.4.2.1 Cerrahi .....	18		
4.1.1.4.2.2 Endovasküler tedaviye karşın cerrahi .....	19		
4.1.2 Vertebral atardamar hastalığı .....	20		
4.1.2.1 Tanımlama ve doğal seyri .....	20		
4.1.2.2 Görüntüleme .....	20		
4.1.2.3 Vertebral atardamar hastalığının tedavisi .....	20		
4.2 Üst ekstremitate atardamar hastalığı .....	21		
4.2.1 Tanımlama ve klinik belirtiler .....	21		
4.2.2 Doğal seyri .....	21		
4.2.3 Klinik muayene .....	21		
4.2.4 Tanısal yöntemler .....	21		
4.2.4.1 Dupleks ultrasonografisi .....	21		
4.2.4.2 Bilgisayarlı tomografik anjiyografi .....	21		
4.2.4.3 Manyetik rezonans anjiyografi .....	21		
4.2.4.4 Dijital subtraksiyon anjiyografisi .....	22		
4.2.5 Tedavi .....	22		
4.3 Mezenterik atardamar hastalığı .....	22		
4.3.1 Tanımlama .....	22		
4.3.2 Klinik belirtiler .....	23		
4.3.3 Prevalansı ve doğal seyri .....	23		
4.3.4 Tanısal strateji .....	23		
4.3.5 Prognostik sınıflandırma .....	23		
4.3.6 Tedavi .....	23		
4.4 Böbrek atardamarı hastalığı .....	24		
4.4.1 Klinik belirtiler .....	24		
4.4.2 Doğal seyri .....	24		
4.4.3 Tanısal strateji .....	24		
4.4.4 Prognostik sınıflandırma .....	25		
4.4.5 Tedavi .....	25		
4.4.5.1 Tıbbi tedavi .....	25		
4.4.5.2 Revaskülarizasyon .....	25		

4.4.5.2.1 Kan basıncı kontrolünde revaskülarizasyonun etkisi .....	26	karotis atardamarı darlığı .....	43
4.4.5.2.2 Böbrek işlevleri üzerine revaskülarizasyonun etkisi .....	26	4.6.3.1.1.2 Koroner atardamar baypas greftlemesi planlanmış hastalarda karotis atardamarı darlığı .....	43
4.4.5.2.3 Revaskülarizasyonun sağkalıma etkisi ...	26	4.6.3.1.2 Koroner atardamar hastalığı belirtileri gösterenlerde böbrek atardamarı hastalığı .....	46
4.4.5.2.4 Endovasküler revaskülarizasyonun teknik sonuçları.....	27	4.6.3.1.3 Koroner atardamar hastalığı belirtileri gösteren hastalarda alt ekstremitte atardamar hastalığı .....	46
4.4.5.2.5 Cerrahi revaskülarizasyonun rolü.....	27	4.6.3.2 Periferik atardamar hastalığı olanlarda koroner atardamar hastalığı için tarama ve tedavi .....	47
<b>4.5 Alt ekstremitte atardamar hastalığı .....</b>	<b>27</b>	4.6.3.2.1 Karotis atardamarı hastalığı belirtileri gösterenlerde koroner atardamar hastalığı için tarama ve tedavi .....	47
4.5.1 Klinik belirtiler .....	27	4.6.3.2.2 Alt ekstremitte atardamar hastalığı belirtileri gösteren hastalarda koroner atardamar hastalığının araştırılması ve tedavisi... 48	
4.5.1.1 Semptomlar .....	27	4.6.3.2.2.1 Cerrahi tedavi geçiren alt ekstremitte atardamar hastalığı .....	48
4.5.1.2 Klinik muayene .....	28	4.6.3.2.2.2 Cerrahi gerektirmeyen alt e-kstremitte atardamar hastalığı olanlar .....	49
4.5.2 Tanısal testler .....	28	5. Kanıtlardaki açıklar .....	49
4.5.2.1 Ayak bileği-kol indeksi .....	28	6. Kaynaklar .....	51
4.5.2.2 Koşu bandı testi .....	29	7. ESC'nin internet sitesinde (www.escardio.org/guidelines) bulunan Ekler .....	61
4.5.2.3 Ultrasonografik yöntemler .....	29		
4.5.2.4 Bilgisayarlı tomografik anjiyografi .....	30		
4.5.2.5 Manyetik rezonans anjiyografi .....	30		
4.5.2.6 Dijital substraksiyon anjiyografisi .....	30		
4.5.2.7 Diğer testler .....	30		
4.5.3 Tedavi stratejileri .....	30		
4.5.3.1 Konservatif tedavi .....	30		
4.5.3.1.1 Egzersiz terapisi .....	30		
4.5.3.1.2 İlaç tedavisi .....	31		
4.5.3.1.2.1 Silostazol .....	31		
4.5.3.1.2.2 Naftidrofuril .....	31		
4.5.3.1.2.3 Pentoksifilin .....	31		
4.5.3.1.2.4 Karnitin ve propiyonil-L-karnitin .....	31		
4.5.3.1.2.4 Buflomedil .....	31		
4.5.3.1.2.5 Antihipertansif ilaçlar .....	31		
4.5.3.1.2.6 Lipit düşürücü ilaçlar .....	31		
4.5.3.1.2.7 Antitrombositer ilaçlar .....	31		
4.5.3.1.2.8 Diğer tedaviler .....	31		
4.5.3.2 Alt ekstremitte atardamar hastalığının endovasküler tedavisi .....	32		
4.5.3.2.1 Aortoiliyak segment .....	33		
4.5.3.2.2 Femoropopliteal segment .....	33		
4.5.3.2.3 Infrapopliteal atardamarlar .....	34		
4.5.3.3 Cerrahi .....	34		
4.5.3.3.1 Aortoiliyak hastalık .....	34		
4.5.3.3.2 Infrainguinal hastalık .....	34		
4.5.3.3.3 Gözetim .....	35		
4.5.3.3.4 Revaskülarizasyondan sonra antitrombositer ve pıhtıönlendirici tedavi .....	35		
4.5.3.4 Revaskülarizasyon için kök hücre ve gen terapisi .....	36		
4.5.4 Aralıklı klodikasyonun tedavisi.....	36		
4.5.4.1 Tıbbi tedavi .....	37		
4.5.4.2 Girişimsel tedavi .....	37		
4.5.5 Kritik bacak iskemisi (KBI).....	38		
4.5.5.1 Tanımlama ve klinik belirtiler .....	38		
4.5.5.2 Tedavi seçenekleri .....	38		
4.5.6 Akut bacak iskemisi (ABI) .....	39		
<b>4.6 Çoklu atardamar hastalığı .....</b>	<b>43</b>		
4.6.1 Tanımlama .....	43		
4.6.2 Prognoz üzerine çoklu atardamar hastalığının etkisi.....	43		
4.6.3 Çoklu atardamar hastalığı için tarama ve tedavi ...	43		
4.6.3.1 Koroner atardamar hastalığı belirtileri gösteren hastalarda periferik atardamar hastalığı.....	43		
4.6.3.1.1 Koroner atardamar hastalığı belirtileri gösteren hastalarda karotis atardamarı hastalığı .....	43		
4.6.3.1.1.1 Koroner atardamar baypas greftlemesi planlanmamış hastalarda			

## Kısaltmalar ve Akronimler

2B	iki boyutlu
3B	üç boyutlu
ABİ	akut bacak iskemisi
ABKİ	ayak bileği-kol indeksi
ACAS	Asemptomatik Karotis Aterosklerozu Çalışması (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study)
ACCF	Amerikan Kardiyoloji Vakfı Derneği (American College of Cardiology Foundation)
ACST	Asemptomatik Karotis Cerrahisi Çalışması (Asymptomatic Carotid Surgery Trial)
ADE	anjyotensini dönüştürücü enzim
AEAH	alt ekstremitte atardamar hastalığı
AK	aralıklı klodikasyon
AKS	akut koroner sendrom
ASTRAL	Böbrek Atardamarı Lezyonları için Anjiyoplasti ve Stentleme Çalışması (Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions trial)
BAD	böbrek atardamarı darlığı
BASIL	Ağır Bacak İskemisinde Baypasa Karşın Anjiyoplasti
BOA	Hollanda Baypas Oral Pıhtıönlendirici İlaçlar veya Aspirin
BT	bilgisayarlı tomografi
BTA	bilgisayarlı tomografik anjiyografi
CAPRIE	İskemik Olaylar Riski altındaki Hastalarda Klopidogrel Karşın Aspirin
CAPTURE	Seyrek Görülen Olayları Ortaya Çıkarma amacıyla Karotis ACCULINK/ACCUNET Ruhsatlandırma Sonrası Çalışma (Carotid ACCULINK/ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare Events)
CARP	Koroner Atardamar Revaskülarizasyon Profilaksisi
CASPAR	Periferik Atardamar Hastalığı için Baypas Cerrahisinde Klopidogrel ve Asetilsalisilik Asit

CASS	Koroner Atardamar Cerrahisi Çalışması (Coronary Artery Surgery Study)	MONICA	Kardiyovasküler Hastalıkta Eğilimler ve Belirleyicilerin İzlemi
CAVATAS	Karotis ve Vertebral Atardamar Translüminal Anjiyoplasti Çalışması (CArotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study)	MRA	manyetik rezonans anjiyografi
CHARISMA	Yüksek Aterotrombotik Risk ve İskemik Stabilizasyon, Tedavi ve Korunma için Klopidoğrel Klodikasyon: Egzersize Karşın Endolüminal Revaskülarizasyon	MRG	manyetik rezonans görüntüleme
CLEVER	Aterosklerotik Böbrek Lezyonlarında Kardiyovasküler Sonuçlar	NASCET	Kuzey Amerika Semptomatik Karotis Endarterektomisi Çalışması (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)
CORAL	Klinik Sonuçların Kullanımı: Revaskülarizasyon ve Agresif İlaç Değerlendirmesi	ONTARGET	Yalnızca ve Ramiprille birlikte Telmisartan: Süregelen Global Sonnokta Çalışması (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial)
COURAGE	Uygulama Kılavuzları Komitesi (Committee for Practice Guidelines)	ÖOKSO'ler	önemli olumsuz kardiyak ve serebrovasküler olaylar
CPG	Karotis Revaskülarizasyon Endarterektomiye Karşın Stentleme Çalışması (Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial)	PAH	periferik atardamar hastalığı
CREST	çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi	PARTNERS	Periferik Atardamar Hastalığı Farkındalığı, Riski ve Tedavisi: Sağlıkım için Yeni Kaynaklar
ÇDBT	Hollanda Ekokardiyografiyle Kalp Riski Değerlendirmesi	PET	pozitron emisyon tomografisi
DECREASE-V	Hollanda Böbrek Atardamarı Darlığı Girişimi Ortak Çalışması (Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study)	PKG	perkütan koroner girişim
DRASTIC	dijital subtraksiyon anjiyografisi	PRO-CAS	KAS'da Ölüm ve İnmenin Öngördürücü Faktörleri
DSA	dupleks ultrasonu /dupleks ultrasonografisi	PTA	perkütan translüminal anjiyoplasti
DUS	Avrupa Kardiyovasküler Profilaksi ve Rehabilitasyon Derneği	RAAS	renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
EACPR	Avrupa Göğüs-Kalp Cerrahisi Derneği (European Association of Cardio-Thoracic Surgery)	RADAR	Hemodinamik Açından Önemli Aterosklerotik Böbrek Atardamarı Darlığında En İyi Tıbbi Tedaviye Karşın En İyi Tıbbi Tedaviyle Birlikte Böbrek Atardamarı Stentlemesini Karşılaştıran Randomize, Çok Merkezli, Prospektif Çalışma (Randomized, Multicentre, Prospective Study Comparing Best Medical Treatment Versus Best Medical Treatment Plus Renal Artery Stenting in Patients With Haemodynamically Relevant Atherosclerotic Renal Artery Stenosis)
EACTS	Avrupa Ateroskleroz Derneği (European Atherosclerosis Society)	REACH	Sürekli Sağlıklı Kalmak için Aterotrombozun Azaltılması
EAS	Avrupa Karotis Cerrahisi Çalışması (European Carotid Surgery Trial)	RKÇ	randomize kontrollü çalışma
ECST	emboliden korunma cihazı	RO	risk oranı
EKC	Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology)	RO	Risk orantısı
ESC	Avrupa Hipertansiyon Derneği (European Society of Hypertension)	SAPPHIRE	Endarterektomi Riski Yüksek Hastalarda Profilaksiyle Birlikte Stentleme, Anjiyoplasti Kardiyovasküler Anjiyografi ve Girişimler Derneği (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions)
ESH	Avrupa İnme Örgütü	SCAI	Kardiyovasküler Anjiyografi ve Girişimler Derneği (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions)
ESO	Avrupa Kalp Operasyonu Riskini Değerlendirme Sistemi	SDBH	son dönem böbrek hastalığı
EUROSCORE	Semptomatik Karotis Darlığı olan Hastalarda Endarterektomiye Karşın Anjiyoplasti Emboshield ve Xact Ruhsatlandırma Sonrası Karotis Stenti Çalışması (Embolished and Xact Post Approval Carotid Stent Trial)	SIR	Girişimsel Radyoloji Derneği (Society of Interventional Radiology)
EVA-3S	güven aralığı	SPACE	Stent Korumalı Anjiyoplastiye Karşın Karotis Endarterektomisi
EXACT	Karotis Cerrahisi için Genel Anesteziye Karşın Lokal Anestezi	SPARCL	Kolesterol Düzeylerinde Agresif Düşüş Sağlayarak İnmenin Önlenmesi
GA	glomerül filtrasyon hızı	SSYLVA	Vertebral ve İntrakraniyal Atardamarlar İçindeki Semptomatik Aterosklerotik Lezyonların Stentlenmesi
GALA	geçici iskemik atak	STAR	Aterosklerotik Böbrek Atardamarı Darlığı ve Böbrek İşlev Bozukluğu olan Hastalarda Stent Yerleştirme
GFH	göreceli risk	SVMB	Vasküler Tıp ve Biyoloji Derneği (Society for Vascular Medicine and Biology)
GIA	Koroner Olayların Global Kayıtları	TASC II	Periferik Atardamar Hastalığı Tedavisi için Atlantik Aşırı Dernekler arası Uzlaşım
GO	glikolize hemoglobin	TN	tedavi niyetli
GR	yüksek yoğunluklu lipoprotein	ÜEAH	üst ekstremitelerde atardamar hastalığı
GRACE	Kalp Sonuçlarını Önleme Değerlendirme	VA	vertebral atardamar
HbA1c	Uluslararası Karotis Stentleme Çalışması (International Carotid Stenting Study)		
HDL	intima-media kalınlığı		
HOPE	koroner atardamar baypas greftlemesi (köprüleme)		
ICSS	koroner atardamar hastalığı		
İMK	koroner atardamar stentlemesi		
KABG	kritik bacak iskemisi		
KAH	karotis endarterektomi		
KAS	kardiyovasküler hastalık		
KBİ	kardiyovasküler hastalık		
KEA	kardiyovasküler hastalık		
KVH	kardiyovasküler hastalık		
LDL	düşük yoğunluklu lipoprotein		

## I. Önsöz

Kılavuzlar, belli bir rahatsızlığı olan bireysel hasta için, sonuç, belirli tanı ve tedavi araçlarının risk-yarar oranına etkisini de göz önüne alarak en iyi tedavi stratejilerinin seçiminde doktorlara yardımcı olma amacıyla, yazım sırasında belli bir konuda

elde mevcut kanıtları özetleyip değerlendirmektedir. Kılavuzlar klasik kitapların yerine geçmemekte, onları tamamlamakta Avrupa Kardiyoloji Derneğinin (ESC) Temel Öğretim Programı konularını kapsamaktadır. Kılavuzlar ve önerilerin doktora günlük pratiklerinde karar vermelerine yardımcı olması gerekir. Ancak hastayı ilgilendiren son kararlar sorumlu doktor(lar) tarafından verilmelidir.

Son yıllarda ESC, başka dernekler ve kuruluşlar tarafından çok sayıda Kılavuz yayınlamıştır. Klinik pratiğe etkisi nedeniyle tüm kararların kullanıcıya açık olması amacıyla kılavuzların geliştirilmesi için kalite kriterleri belirlenmiştir. ESC kılavuzlarını oluşturma ve yayınlamaya ilişkin öneriler ESC internet sitesinde (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>) bulunabilir. ESC Kılavuzları ESC'nin belli bir konuda resmi görüşünü temsil ettiği gibi düzenli aralarla güncellenmektedir.

Bu Görev Grubunun üyeleri, bu patolojili hastaların tıbbi tedavisiyle ilgilenen profesyonelleri temsil etmek üzere ESC tarafından seçilmiştir. Alanında seçili uzmanlar ESC Uygulama Kılavuzları Komitesinin (CPG) politikasına göre belli bir rahatsızlığın tanı, tedavi ve/veya profilaksine ait yayınlanmış kanıtları kapsamlı olarak gözden geçirmektedir. Risk-yarar oranı da dahil olmak üzere tanı ve tedavi işlemlerinin bir eleştirel değerlendirmesi yapılmıştır. Elde veriler varsa daha geniş popülasyonlarda beklenen sağlık sonuçlarının tahminleri de değerlendirmeye dahil edilmiştir. Belli tedavi seçeneklerine ilişkin önerilerin gücü ve kanıtların düzeyi değerlendirilmiş, *Tablo 1* ve *2'*de özetlendiği gibi daha önce tanımlanmış ölçüklere göre derecelendirilmiştir.

Yazım ve gözden geçirme panellerinin uzmanları, gerçek veya potansiyel çıkar çatışması kaynakları olarak algılanabilen çıkar beyanı formlarını doldurmuştur. Bu formlar bir dosyada derlenmiş olup ESC'nin internet sitesinde (<http://www.escardio.org/guidelines>) bulunabilir. Bu çıkar beyanlarında yazım süresin-

ce ortaya çıkan değişiklikler ESC'ye bildirilip güncelleştirilmelidir. Görev Grubu tüm mali desteğini ESC'den sağlamış olup ilaç sektöründen herhangi bir yardım almamıştır.

ESC CPG, Görev Grupları, uzman grupları veya uzlaşma paneleri tarafından oluşturulan yeni Kılavuzların hazırlanma sürecini denetleyip koordine etmektedir. Komite ayrıca bu Kılavuzların onaylanma sürecinden de sorumludur. ESC kılavuzları CPG ve dışardan gelen uzmanlar tarafından yaygın biçimde gözden geçirilmektedir. Uygun revizyonlardan sonra Görev Grubuna katılmış uzmanların tümü tarafından onaylanmaktadır. Son şekli verilmiş belge European Heart Journal dergisinde yayınlanmak üzere CPG tarafından onaylanır.

Kılavuzların geliştirilmesi görevi yalnızca en son araştırmanın bütünlendirilmesini değil aynı zamanda öneriler için eğitsel araçların ve uygulama programlarının oluşturulmasını da kapsar. Kılavuzları uygulamaya koymak için özlü cep kılavuzları versiyonlarını, özet slaytlarını, temel mesajlar içeren kitapçıkları, dijital uygulamalar için elektronik versiyonlar (akıllı telefonlar vs) oluşturulur. Bu versiyonlar kısaltılmış metinler olduğundan gerekirse ESC internet sitesinde kılavuzun eksiksiz metin versiyonuna başvurulmalıdır. ESC'nin Ulusal Dernekleri, ESC Kılavuzlarını destekleme, tercüme etme ve uygulama konusunda teşvik edilmektedir.

Hastalığın sonucu klinik önerilerin tamamen uygulanmasından olumlu etkilenebileceği gösterilmiş olduğuna göre önerileri yürürlüğe koyma programlarına gerek vardır.

Gerçek günlük yaşam pratiğinin kılavuzlarda önerilenle uyum içinde olduğunu doğrulamak için anket araştırmaları ve arşiv kayıtlarına gerek duyulur. Böylece klinik araştırma, kılavuzların yazımı ve günlük pratiğe uygulaması arasındaki döngü tamamlanmış olur.

Ancak kılavuzlar sağlık profesyonellerinin bireysel hasta koşullarında hasta, uygun ve gerekli görüldüğünde hastanın hamisi veya bakıcısına danışarak uygun kararlar alma sorumluluğunu

**Tablo 1 Öneri sınıfları**

Öneri sınıfları	Tanımlama	Kullanılması önerilen ifadeler
<b>Sınıf I</b>	Belli bir tedavi ya da işlemin yararlı, kullanışlı ve etkili olduğuna ilişkin kanıtlar ya da genel fikir birliği	<b>Önerilir/gereklidir</b>
<b>Sınıf II</b>	Belli bir tedavi ya da işlemin kullanışlı/etkin olduğuna ilişkin çelişen kanıtlar ve/veya görüş ayrılığı	
<b>Sınıf IIa</b>	Kanıtların/görüşlerin çoğu yararlı/etkin olduğu lehine.	<b>Düşünülmelidir</b>
<b>Sınıf IIb</b>	Yararlılık/etkinlik kanıtlar/görüşlerle pek iyi belirlenmemiş.	<b>Düşünülebilir</b>
<b>Sınıf III</b>	Belli bir tedavi ya da işlemin yararlı/etkili olmadığını, bazı olgularda zararlı olabileceğine ilişkin kanıtlar veya genel fikir birliği	<b>Önerilmemektedir</b>

**Tablo 2. Kanıt düzeyleri**

<b>Kanıt Düzeyi A</b>	<b>Birden fazla sayıda randomize klinik çalışma, veya metaanalizden elde edilen veriler</b>
<b>Kanıt Düzeyi B</b>	<b>Tek bir randomize klinik çalışmadan veya geniş çaplı randomize olmayan çalışmalardan elde edilen veriler</b>
<b>Kanıt Düzeyi C</b>	<b>Uzmanların görüşü ve/veya küçük çaplı çalışmalar, retrospektif çalışmalar, kayıtların uzlaşısı</b>

geçersiz kılmamaktadır. Ayrıca sağlık profesyonelleri ilaç önerme sırasında ilaçlar ve cihazlara uygulanabilen kurallar ve yönetmelikleri doğrulama sorumluluğu taşımaktadır.

## 2. Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) Avrupa'da önde gelen ölüm ve yeti kaybı nedeni olup büyük bir sosyoekonomik külfet oluşturmaktadır. Koroner atardamar hastalığı (KAH) bireylerin büyük bir yüzdesinde ölüm nedeni olmakla birlikte inme, böbrek yetmezliği ve alt ekstremitelerde ağır iskemiyi komplikasyonları da olumsuz sonlanıma katkıda bulunmaktadır.

Ateroskleroz sistemik bir hastalık olduğundan doktorlar organ hasarını önleyen doğru tedaviyi belirleme amacıyla diğer damar yataklarındaki aterosklerozu saptamanın önemini takdir etmelidir. Son zamanlarda gösterildiği gibi REACH (Sürekli Sağlıklı Kalmak için Aterotrombozun Azaltılması) çalışması kayıtlarında kronik KAH olanların büyük bir yüzdesi serebrovasküler hastalık, alt ekstremitte hastalığı veya her ikisiyle birden ilişkilendirilmiştir.<sup>1</sup>

ESC, ilk kez bu kılavuzla periferik atardamar hastalığının (PAH) farklı yönlerini ele almıştır. Giderek artan oranda kalp hastasının vücudun başka bölgelerindeki, semptomatik ve asemptomatik, prognoz ve tedavi stratejisini etkileyebilen vasküler sorunlar açısından değerlendirilmesi gerektiğinden ESC bu görevi üstlenmiştir. PAH olan kişilerin olasılıkla KAH'dan ölecek olma ihtimali de bilinmektedir.<sup>2</sup>

Bu kılavuzda PAH terimi karotis, vertebral, üst ekstremitte, mezenter, böbrek ve alt ekstremitte damarları dahil olmak üzere tüm vasküler bölgeleri kapsamaktadır. Aort hastalıkları kapsam dışında bırakılmıştır.

Farklı hastalık süreçleri PAH'a neden olabilmesine rağmen Görev Grubu ateroskleroza odaklanmaya karar vermiştir. Farklı vasküler bölgelere özgü diğer etiyolojilerden söz edilmesine rağmen bu nedenler tartışılmamaktadır.

Periferik atardamarların aterosklerozu kronik, yavaş gelişen, atardamarların daralmasına neden olan bir rahatsızlıktır. Her bir vasküler bölgede daralmanın derecesine bağlı olarak değişik şiddet derecesinde semptomlar oluşabilmeyle birlikte birçok hasta yaşamları boyunca semptom vermeyecektir. Ara sıra akut olaylar meydana gelmekte olup sıklıkla tromboz, emboli veya bir ana atardamarın tıkanmasıyla ilişkilidir.

Bu kılavuzun ilk bölümünde genel konular ele alınırken ayrıntılı klinik sunumlar her bir vasküler bölgeye ait spesifik bölüm-

lerde tanımlanmıştır. Birden çok alanı etkileyen atardamar hastalığı (örn: KAH ile birlikte başka bir vasküler yatakta hastalık) özellikle vurgulanmış, klinik pratikte rastlanan farklı karmaşık klinik tabloların en sık görülen yönleri ele alınmıştır. Son olarak yeni araştırmaları teşvik edebileceği umut edilen kanıtlardaki önemli açıklar tanımlanmıştır.

Bu kılavuzlar, PAH olanlarda klinik karar verme sürecini kolaylaştıran veriler sağlama amacıyla birlikte çalışmış kardiyoloji, damar cerrahisi, vasküler tıp/anjyoloji, nöroloji, radyoloji gibi birçok farklı uzmanlık alanındaki doktorlar arasındaki yakın işbirliği sonucu oluşmuştur.

## 3. Genel konular

Bu bölüm PAH, ilişkili risk faktörleri, tüm spesifik vasküler bölgeler için ortak tanı ve tedavi konularını kapsamaktadır.

### 3.1 Epidemiyoloji

Birkaç Avrupa ülkesi de dahil olmak üzere pek çok ülkede alt ekstremitte atardamar hastalığı (AEAH) araştırılmıştır. İsveç'te 60-90 yaş arası bir popülasyonda yapılan güncel bir çalışmada bu hastalığın prevalansı %18, aralıklı klodikasyon ise %7 oranındaydı.<sup>3</sup> Tipik olarak toplumda tüm AEAH olgularının üçte birinde hastalık belirtileri mevcuttur. Kritik bacak iskemisinin (KBI) prevalansı çok daha düşüktür (İsveç çalışmasında 60 yaş üstü kişilerde % 0,4).<sup>3</sup> KBI'nin tahmini yıllık görülme sıklığı, diyabet hastalarında daha yüksek oranda olmak üzere bir milyon kişide 500-1000 yeni olgu arasında değişmektedir.

AEAH sıklığı kesinlikle yaşla ilişkilidir. Elli yaşından önce sık görülmezken yaşlandıkça sıklığı hızla artmaktadır. Almanya'da yapılan güncel bir çalışmada semptomatik ve asemptomatik AEAH'nin prevalansı 45-49 yaş arasında % 3,0 olup 70-75 yaş arasında %18,2'ye yükselmekteydi. Kadınlar için karşıt oranlar % 2,7-10,8 arasında değişmekteydi.<sup>4</sup> Erkekler ve kadınlardaki prevalans oranları tutarlı değildir. Yaşla birlikte cinsiyetler arasında bir denge olduğuna ilişkin bazı önerilerde bulunmaktadır. Görülme sıklığı oranları pek sık bildirilmemekle birlikte yaşla oranlar güçlü bir ilişki içindedir. Framingham Çalışması'nda erkeklerde aralıklı klodikasyonun görülme sıklığı 35-45 yaş arası erkeklerde binde 0,4'den 65 yaş ve üstü erkeklerde binde 6'ya yükselmisti.<sup>5</sup> Kadınlarda görülme sıklığı yaklaşık %50 oranında daha düşük iken ileri yaşlarda erkeklerdeki görülme sıklığıyla daha çok eşitlenmiştir.

Önemli amputasyonların yıllık görülme sıklıkları toplum genelinde milyonda 120-150 arasında, diz üstü ve diz altı amputasyonlar ise aşağı yukarı eşit sayılardadır. Bu hastaların prognozu kötüdür. Diz altı amputasyonlardan 2 yıl sonra hastaların % 30'u ölmüş, % 15'ine diz üstü, % 15'ine karşı bacakta amputasyonlar yapılmış, yalnızca % 40'ı tam olarak hareket yetisi kazanmıştır.<sup>6</sup>

Özellikle tütün ürünleri kullanımı ve diyabet gibi toplumda ki risk faktörlerindeki değişikliklerle birlikte KAH ve inmeden sağkalım oranlarındaki artış nedeniyle AEAH'nin belirgin hale gelmesi AEAH epidemiyolojisinde oluşacak eğilimlerin öngörülmesini zorlaştırmaktadır. Geçmiş birkaç on yıl içinde eğilimlere ilişkin kısıtlı sayıda kanıt aralıklı klodikasyonun daha az görüldüğünü düşündürmüştür. Elli yaşındaki İzlandalı erkeklerde görülme sıklığı 1970'de binde 1,7'den 1984'de binde 0,6'ya düşmüştür.<sup>7</sup> Framingham Çalışması'nda ise görülme sıklığı 1950-59'da yüzbinde 282'den 1990-1999'da yüzbinde 225 kişiye düşmüştür.<sup>8</sup>

Elli beş yaş üstü kişilerde yapılan Rotterdam Çalışmasında hastaların % 3'ünde sağ iç karotis atardamarı lümen çapın da %16 ila % 49 daralma hastaların %3'ünde ciddi daralma (% 50 üzeri) ise 1.4'ünde saptanmıştır.<sup>9</sup> Benzer şekilde Tromso Çalışmasında toplum genelinde 50 yaş üstü erkeklerde karotis darlığının prevalansı, kadınlara göre (% 2,7) anlamlı derecede daha yüksek (% 4,2) idi (P = 0.001).<sup>10</sup> Küçük çaplı darlıklar çok daha sık görülmektedir. Kalp-damar Sağlığı Çalışmasında (Cardiovascular Health Study [CHS]) 65 yaşındaki erkeklerin % 75 ve kadınların % 62'sinde karotis plakları mevcuttu, Framingham çalışmasında ise 75 yaşındaki erkeklerin % 40'dan fazlasında karotis % 10'dan fazla daralmıştı.<sup>8</sup>

Böbrek atardamarı hastalığı sıklıkla post mortem çalışmalarda saptanmış olmasına rağmen toplum genelinde prevalansa ilişkin kısıtlı sayıda kanıt vardır. Yaş ortalaması 77 olan yaşlı bir popülasyonla yapılmış CHS (Kalp-damar Sağlığı Çalışması) çalışmasında atardamar çapını  $\geq$  % 60 oranında daraltan darlık veya tıkanıklık olarak tanımlanan böbrek atardamarı hastalığının prevalansı erkeklerde % 9,1, kadınlarda % 5,5 idi. Ancak böbrek atardamarı hastalığının yaygınlık derecesine ilişkin bilgilerin çoğu böbrek atardamarlarının görüntülediği koroner anjiyografi veya abdominal aortografi çekilmiş hastalarda yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Bu çalışmaların sistematik olarak gözden geçirilmesi hastaların %10-50'sinde incelenen risk grubuna bağlı olmak üzere böbrek atardamarı darlığı (BAD) saptanmıştır. Bu çalışmalarda hasta seçimi nedeniyle prevalans oranlarının toplum genelinde bulunanlardan çok daha yüksek olması mümkündür.

Klinik pratikte kronik semptomatik mezenterik atardamar hastalığı nadiren saptanmakta, ara sıra da yetersiz /hatalı tanı konmaktadır. Bu hastalık bağırsaklardaki iskemik olayların yalnızca %5'ini oluşturmada sıklıkla ağır seyretmekte hatta ölümcül olmaktadır. Asemptomatik mezenterik atardamar hastalığının toplum genelindeki yaygınlık derecesi iyice belirlenmemiştir. Vücudun diğer bölgelerinde aterosklerozu olan hastalarda mezenterik atardamaraterosklerozu da oldukça sık görülebilmektedir. AEAH ve böbrek atardamarı hastalığı olanların % 27'sinde mezenter atardamarlar  $\geq$  % 50 oranında daralmıştı.<sup>14</sup>

Alt ekstremitelere göre üst ekstremitelerde atardamarlarında ateroskleroz çok daha düşük sıklıkla oluşmaktadır. Sıklıkla subklavyen atardamar etkilenmektedir. ABD'de dört kohortun verilerini kullanan bir çalışmada subklavyen atardamar darlığının toplum genelindeki prevalansı % 1,9 olup cinsiyetler arasında herhangi bir önemli farklılık yoktu. Prevalans <50 yaş % 1,4 ken >70 yaşlarında % 2,7'e yükselmekteydi. Bu çalışmada subklavyen darlık her iki kol arasında 15 mm Hg'yi aşkın basınç farklılığı olarak tanımlanmış olmasına rağmen altın standart olarak anjiyografi kullanıldığında bu tanının duyarlılığının yalnızca yaklaşık % 50, özgüllüğünün ise % 90 olduğu gösterilmiştir. O halde subklavyen atardamar darlığının gerçek prevalansı kohortlarda gözlenenenden çok daha yüksek olabilir. Bu olguların büyük bir bölümü semptom vermez.

Farklı vasküler bölgelerde oluşan aterosklerozun ortak etiyolojilere sahip olduğu bilindiğine göre bir bölgedeki hastalık varlığı başka bir bölgede semptomatik ve asemptomatik hastalığın sıklığını artırmaktadır. Vasküler bölgeler arasında gözlenen uyumun derecesi, tanı yöntemleri ve seçilmiş popülasyona da bağlıdır. Klinik bakış açısından bu bulgular halen var olan hastalık dışında başka vücut bölgelerinde de aterosklerotik hastalık

olasılığının büyük ölçüde farkına varma gerekliliğine işaret etmektedir. Bu tespit özellikle KAH, serebrovasküler hastalık ve AEAH'nin yüksek derecede örtüştüğü yaşlılar için doğrudur.

### 3.2 Risk faktörleri

PAH risk faktörleri KAH etiolojisinde önemli olanlara benzer olup aterosklerotik hastalığın tipik risk faktörleridir. Bu faktörler klasik risk faktörlerini, sigara içimi, dislipidemi, diabetes mellitus ve hipertansiyonu içerir. Ancak, bazı periferik atardamarların bulunduğu bölgelerde bu faktörleri hastalığın gelişmesiyle ilişkilendiren kanıtlar kısıtlı sayıdadır. Ayrıca, belli bazı bölgelerde hastalığın gelişmesi açısından spesifik risk faktörleri daha önemli olabilir de az sayıda karşılaştırmalı çalışma mevcuttur.

Birkaç epidemiyolojik alt ekstremitelerde atardamar hastalığıyla (AEAH) ilişkili çalışmada sürekli sigara içiminin kullanılan miktara bağımlı bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.<sup>16,17</sup> Sigara içiminin KAH'dan ziyade AEAH için daha güçlü bir risk faktörü olduğu görünecektir. Çalışmaların çoğunda klodikasyonu olan hastaların çoğunda yaşamlarının bir döneminde sigara içimi öyküsü mevcuttu. Sigaranın bırakılması klodikasyonun görülme sıklığında hızlı bir azalmayla ilişkili olup sigarayı bıraktıktan 1 yıl sonra artık sigara içmeyenlerin düzeyine ulaşılır.<sup>7</sup> Diabetes mellitus, özellikle AEAH gelişmesinde önemli başka bir risk faktörüdür. Ağır hastalık durumunda özellikle kangren ve ülserasyonda bu tespit kesinlikle doğrudur. Ancak aralıklı klodikasyon için diyabetle bağıntısının güçlülük derecesi koroner kalp hastalığıyla karşılaştırılabilir düzeyde olabilir. Diğer risk faktörlerini içeren çok değişkenli analizde diyabetle AEAH arasındaki değişken bir ilişki olmasına rağmen diyabetin süresi ve şiddet derecesinin risk düzeyini etkilediği görülmektedir.<sup>16,17</sup>

Epidemiyolojik çalışmaların çoğu hipertansiyonla AEAH arasında bir bağlantı olduğunu göstermekle birlikte kan basıncı hastalığın tanımının bir bileşeni [ayak bileği-kol indeksi (ABKİ)] olduğu, iskeminin derecesi ve semptomların oluşumunu etkileyebildiği için bu bulguların yorumlanması zordur. Ancak artmış kan basıncı ile klodikasyon arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır. Aksine, Limburg PAOD çalışmasında hipertansiyon AEAH riskinin göreceli riskinde 2,4 kat artışla ilişkilendirilmiştir.<sup>18</sup> Rotterdam Çalışmasında düşük ABKİ (< 0,90) artmış sistolik ve diastolik kan basıncıyla ilişkiliydi.<sup>19</sup>

Epidemiyolojik çalışmaların çoğu yüksek total kolesterol ve düşük konsantrasyonda yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolün (HDL) birbirlerinden bağımsız olarak artmış bir AEAH riskiyle ilişkili olduğunu saptamıştır. ABD Doktorların Sağlığı Çalışmasında (US Physicians Health Study) total/HDL kolesterol oranı hastalıkla ilişkili en güçlü lipid ölçümüydü.<sup>20</sup>

Obezite, alkol tüketimi ve plazma homosistein düzeyleriyle ilişkili diğer faktörlerin AEAH ile bağlantısı değişkenlik göstermiştir. Son yıllarda özellikle plazma fibrinojeni ve C-reaktif protein<sup>20</sup> gibi hemostatik, reolojik ve inflamatuvar belirteçlerin özellikle ilgi alanı olması AEAH'nin hem yaygınlık derecesi hem de görülme sıklığıyla ilişkili olduğunu gösteren çalışmaların yapılmasına yol açmıştır. Bu ilişkilerin esasen sebep mi yoksa sonuç mu olduğu açıkça bilinmemektedir. Halen genetik faktörler ve birçok başka biyolojik belirteç incelenmektedir.

Genellikle karotis darlığı risk faktörleri AEAH'nin risk fak-

törlerine benzemektedir. Ancak sıklıkla karotis hastalığıyla ilişkilendirilen sigara içimi AEAH'de olduğu kadar baskın değildir. Birkaç toplum temelli çalışma semptomatik ve asemptomatik hastalıkta, hem erkek hem de kadınlarda, yaştan bağımsız olarak sigara kullanımı, yüksek düzeylerde düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), düşük HDL kolesterol, hipertansiyon ve diabetes mellitusun daha yüksek bir riskle ilişkili olduğunu saptamıştır.<sup>9-11</sup> Ancak karotis atardamar hastalığı risk faktörlerinin mutlaka karotis atardamarlarındaki darlıkla bağlantılı olmayan iskemik inmenin risk faktörlerinden ayırt edilmesi gerekmektedir.

Benzer şekilde ateromlu böbrek atardamar hastalığının patogenezi de diğer vasküler bölgelerde görülenlere benzemektedir. Kıstlı sayıda kanıt olmasına rağmen bu hastalığın tipik kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili olduğu görünecektir.<sup>21</sup> Bu faktörler bir komplikasyon olması gerekmeyen, böbrek atardamarı darlığının bir nedeni olabilen ve niçin revaskülarizasyon operasyonu geçiren birçok hastada kan basıncının azalmasına yol açmayabildiğini kısmen açıklayabilen eskiden beri mevcut hipertansiyonu içerir.

Kronik mezenterik atardamar hastalığında, normalde splanknik atardamarların proksimal segmentlerinde ateromlu lezyonlar oluşmaktadır. Yaygın aterosklerozun sıklığı iyice tanımlanmamış olmasına rağmen en çok son dönem böbrek hastalığı (SDBH) veya diyabeti olanlarda olduğu görünecektir. Klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin önemli olduğu görülmesine karşın kronik kötü beslenme durumuna bağlı olarak hasta hiperkolesterolemiden ziyade hipokolesterolemi belirtileri gösterebilmektedir.

Hem ileri yaş hem de üst ekstremitelerde atardamar hastalığında (ÜEAH) daha yüksek sistolik kan basıncı arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır.<sup>15</sup> Hiç sigara içmemiş olanlara göre halen ve eskiden sigara içenlerde riskler artmıştır. Risk faktörleri içinde halen sigara kullananlarda göreceli oranın (GO) 2,6 olması AEAH'ye ilişkin risk faktörlerini yansıtmaktadır. Daha yüksek bir HDL kolesterol düzeyinin koruyucu olduğu görünmesine rağmen total kolesterolle subklavyen darlık arasında hiçbir bağlantının olmaması şaşırtıcıdır. Diabetes mellitus da subklavyen darlıkla ilişkili olmamasına rağmen başka bir çalışmada diyabeti olmayanlara göre diyabetlilerde ÜEAH'nin biraz daha yaygın biçimde görüldüğü saptanmıştır.<sup>22</sup> Dört kohort çalışmasında KAH ve serebrovasküler hastalığa göre AEAH'nin ÜEAH' ile daha güçlü bir ilişki içinde olması ilginçtir.<sup>15</sup>

### 3.3 Genel tanısal yaklaşım

#### 3.3.1 Hasta öyküsü

Risk faktörlerinin öyküsü ve eşlik eden rahatsızlıkların bilinmesi zorunludur. Hipertansiyon, dislipidemi, diabetes mellitus, sigara içme durumu ve KVH öyküsü kaydedilmelidir. Tıbbi öykü farklı vasküler bölgeler ve spesifik belirtilerin bir gözden geçirmesini içermelidir:

- Ailesel KVH öyküsü
- Göğüs ağrısını düşündürülen belirtiler
- Yürüme bozuklukları özellikle istirahat hıza geçen yorgunluk, kalça, uyluk, baldır veya ayakta yerleşik ağrı, veya kramplar
- İstirahatteyken bacağın alt bölümü veya ayakta hissedilen, dik durur ve yatar konumla ilişkili ağrı
- Ekstremitelerde yeterince iyileşmeyen yaralar
- Özellikle baş dönmesi veya vertigoyla ilişkili egzersizle ortaya

- çıkan üst ekstremitelerde ağrısı
- Geçici veya kalıcı nörolojik belirtiler
- Hipertansiyon veya böbrek yetmezliği öyküsü
- Özellikle yemek yeme ve kilo kaybıyla ilişkili öğün sonrası karın ağrısı ve ishal
- Sertleşme sorunları

Bu bir kapsamlı liste olmadığı gibi hastalık belirtilerinin gözden geçirilmesi tüm alanları kapsamalıdır. Damarları değerlendirilen hastalık öyküsünün esas olduğunu vurgulamak önem taşımaktadır.

Hastalığı ilerlemiş olsa bile birçok kişinin hastalık belirtileri göstermeyeceği veya atipik belirtiler bildireceği unutulmamalıdır.

#### 3.3.2 Fizik muayene

Yalnız başına fizik muayene göreceli olarak düşük bir duyarlılık, özgüllük ve tekrarlanabilirliğe sahip olduğundan sistematik bir yaklaşım zorunludur. Bu yaklaşım en azından aşağıdakileri içermelidir:

- Her iki koldan kan basıncının ölçümü ve aradaki farkın kaydedilmesi
- Boyun ve supraklaviküler fossanın oskültasyon ve palpasyonu.
- Üst ekstremitelerde nabızların palpasyonu. Eller dikkatlice gözle muayene edilmelidir.
- Böğürler, göbek çevresi ve kalça bölgeleri olmak üzere karının farklı düzeylerde palpasyon ve oskültasyonu yapılmalıdır.
- Kasık düzeyinde femoral atardamarların oskültasyonu yapılmalıdır.
- Uyluk, dizardı, ayak sırtı ve baldır arkası bölgeler elle muayene edilmelidir
- Ayaklar gözle muayene edilmeli, derisinin rengi, ısı ve bütünlüğü, ülserasyonların varlığı kaydedilmelidir.
- Baldır kıllarında seyrelme, deride değişiklikler gibi AEAH'yi düşündürülen bulgular kaydedilmelidir.

Tanısal öneminin dışında klinik belirtiler prognostik değere sahip olabilir. İki bin sekiz yılında yayınlanmış bir metaanaliz karotis üfürümünün prognostik değerini vurgulamıştır.<sup>23</sup> Sağlıklı kişilere göre karotis üfürümleri olan kişilerde miyokart enfarktüsü ve kardiyovasküler nedenli ölüm riski iki kat artmaktadır. Bu öngördürücü değer, alt ekstremitelerde femoral üfürüm, anormal nabız veya her iki koldan ölçülen kan basınçları arasında farklılık gibi diğer klinik belirtiler için de geçerli olabilir. Bu anormal bulguların tümü klinik asemptomatik bir damar hastalığının dışavurumu olabilir.

#### 3.3.3 Laboratuvar değerlendirmesi

Laboratuvar değerlendirmesinin amacı KVH'nin önemli risk faktörlerini saptamaktır. ESC Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Kılavuzları<sup>24</sup>, ESC/EAS Dislipidemilerin Tedavisi Kılavuzlarına<sup>25</sup> göre değerlendirmeler yapılmalıdır.

#### 3.3.4 Ultrasonografik yöntemler

##### 3.3.4.1 Ayak bileği-kol indeksi

ABKİ, KVH'nin güçlü bir belirteci olup kardiyovasküler olaylar ve mortalitenin güçlü bir öngördücü faktördür. Düşük ABKİ (< 0,90) değerleri KAH ve karotis atardamar hastalığı gibi aterosklerozu öngörmektedir. Birkaç çalışmada düşük ABKİ oranı artmış kardiyovasküler morbidite ve ölüm ile ilişkili bulunmuş-



tur.<sup>26</sup> Ayrıca sertleşmiş atardamarların yüksek ABKİ'si (>1,40) artan ölüm oranlarıyla ilişkilidir.<sup>27</sup> Yakın zamanda ABKİ'nin farklı etnik gruplarda klasik ve yeni risk faktörleri ve koroner atardamar kalsiyum skoru gibi başka ateroskleroz belirteçlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler risk değerlendirmesinin geçerli bir yöntemi olduğu gösterilmiştir.<sup>27</sup> KVH açısından yüksek risk altında oldukları düşünülen seçili popülasyonlarda bir ofis ölçümü olarak ABKİ önerilmektedir. Manüel bir Doppler cihazıyla uygulandığında ekonomik ve çok az zaman alan bir ölçümdür.

AEAH tanısında ABKİ'nin kullanılması Bölüm 4.5.2.1'de tartışılmıştır.

#### 3.3.4.2 Dupleks ultrasonu

Şimdilerde dupleks ultrasonu (DUS) damar lezyonlarının tanınması ve tanısı için yaygın biçimde kullanılmaktadır. Başlangıçta süregelen dalga Doppleri ile şiddetli darlıklar tanımlanmış ve başlıca doruk sistolik akış hızlarıyla nicel olarak değerlendirilmiştir. Halen DUS, damar lezyonlarını tanımak ve yerini saptamak, yaygınlık ve şiddet derecesini nicel olarak değerlendirme amacıyla β-modlu ekokardiyografi, darbe vurulu Doppler, güçlü sinyal çözünürlüklü Doppler gibi incelemeleri de kapsamaktadır.

DUS, klinik belirti vermeyen atardamar hastalığını saptayarak kardiyovasküler risk değerlendirmesiyle ilgili bilgiler sağlamaktadır. Beta modlu ultrason da, çoğunlukla karotis atardamarları için çalışılmış, bireylerde aterosklerotik yükün bir belirteci, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bir öngördürücü faktörü olarak birkaç epidemiyolojik ve girişimsel çalışmada geçerliliği onaylanmış olup intima-media kalınlığının (IMK) ölçümünü veren sağlıklı bir tekniktir. Ayrıca, DUS farklı damar yataklarının tam bir değerlendirmesine olanak tanıyan sıklıkla klinik tedavide ilk adım olan bir tekniktir. Beta akış görüntülemesi veya gerçek zamanlı üç boyutlu (3B) ekokardiyografi ve ultrasonda kontrast maddelerin kullanılması da DUS'un performansını daha fazla iyileştirecektir.

#### 3.3.5 Anjiyografi

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

#### 3.3.6 Bilgisayarlı tomografik anjiyografi

Çok dedektörlü bilgisayarlı tomografinin (ÇDBT) kullanılmaya başlanmasıyla damarlar ve organları görüntüleme sırasında inceleme süresi kısalmış, hareketliliği ve solunum sırasında oluşan artefaktların sayısını azaltmıştır. Yüksek dozlarda radyasyon kullanılması, potansiyel kontrast nefrotoksitesisi, BT ile taramanın etkisini gösteren verilerin yokluğu nedeniyle tarama amacıyla bilgisayarlı tomografik anjiyografinin (BTA) kullanılması önerilmemektedir.

Tanısal amaçlar için BTA kullanıldığında kontrast maddenin hacmini minimal düzeye indirip görüntüleme öncesi ve sonrası yeterli hidrasyonu sağlayarak nefrotoksitesite sınırlandırılabilir. Nefrotoksitesiteyi sınırlandırmada asetilsisteinin potansiyel yararı belli değildir.

#### 3.3.7 Manyetik rezonans anjiyografi

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA) sırasında yüksek sinyal-gürültü oranlı ve hızlı veri edinimli yüksek performanslı tarama teknikleri kullanılmaktadır. Morfolojik ve fonksiyonel çalışmalar en azından 1.0 Tesla'lık sisteme gerek gösterir. Çözünürlüğü artırmak için doğrudan geniş bir vücut yüzeyine homojen bir manyetik alan sağlayan özel faz dizinli yüzey spiralleri yerleştirilir.

Kalp pilleri, yerleştirilebilir kardiyoversiyon defibrilatörleri, sinir uyarıcıları, koklea implantlarının varlığı, gebeliğin ilk üç ayı ve ağır böbrek yetmezliği [glomerül filtrasyon hızı (GFH) < 30 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>] mutlak kontrendikasyonları oluşturmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile uyumlu kalp pilleri geliştirilmiştir. Kapalı alan korkusu, yabancı metal nesnelere, gebeliğin ikinci ve üçüncü üç ayları göreceli kontrendikasyonları oluşturur.

Damar yatağını görüntülemek için manyetik dalgaların büyüklüğüne göre doku-kan gradyanını ölçen (time-of-flight) anjiyografiyle intravenöz kontrast madde kullanmayan faz kontrast anjiyografisinden yararlanılabilir. 'Angiosurf' ve 'Bodysurf' tekniklerinin<sup>28,29</sup> geliştirilmesi görüntüleme devrim yaratmıştır. 'Angiosurf' MRA yaklaşımına dayanan, baş, göğüs ve karotislardan ayak bileklerine kadar periferik atardamarın tümünü tanımlayan oldukça kapsamlı bir protokol kullanılabilir.<sup>30,31</sup>

BTA ve MRA'nın ayrıntılı tanımlamaları için Ek 1'e bkz. (internet sitesi: [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)).

### 3.4 Tedavi —genel kurallar

Hastanın tedavisi yaşam tarzı değişikliği, sigarayı bırakmama odaklanma, her gün 30 dakika egzersiz, beden kütle indeksinin normalleşmesini (< 25 kg/m<sup>2</sup>) ve bir Akdeniz diyetini içermelidir.<sup>24</sup> Kan basıncını kontrol için farmakolojik tedavi ilave edilebilir. Hedeflenen LDL kolesterol (<2,5 mmol/L [100 mg/dL]) mümkünse <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) düzeyine ulaşmak için lipit düşürücü tedavi kullanılır. Diyabet hastalarında <%7 düzeyinde glikolize hemoglobin (Hb<sub>A1c</sub>) hedefine ulaşmak için kan şekeri kontrol altına alınmalıdır. İlgili bölümlerde vasküler bölgeye göre tedavi ve revaskülarizasyon stratejisi tartışılmaktadır. PAH tedavisinin çok alan uzmanı arasında tartışıldıktan sonra kararlaştırılması vurgulanmalıdır. Ayrıca lezyonun bulunduğu bölgeye göre kardiyovasküler tıp dışındaki uzmanlar da (örn: nörologlar veya nefrologlar) konsültasyona alınmalıdır.

#### 3.4.1 Sigaranın bırakılması

Sigara içimi PAH için önemli bir risk faktörüdür.<sup>32</sup> Toplum genelinde sigara içimi AEAH riskini iki ila altı kat artırmıştır.<sup>16</sup> Halen sigara içen AEAH hastalarında ampütasyon, postoperatif komplikasyonlar ve ölüm riski de artmıştır.<sup>33</sup> Sigara içenlere sigarayı bırakmaları önerilmeli ve sigarayı bırakma programları teklif edilmelidir. Fagerström anketleri veya solukla dışarı atılan havadaki karbon monoksit konsantrasyonlarına göre hesaplanabilen yüksek düzeyde nikotin bağımlılığı olan hastalarda nikotin replasman tedavisi, bupropiyon veya veraniklin sigarayı bırakmayı kolaylaştırabilir.<sup>34</sup> KVH hastalarında üç ilacın tümü de güvenlidir.<sup>35</sup>

#### 3.4.2 Lipit düşürücü ilaçlar

Statinler yalnızca veya KAH'nin eşlik ettiği PAH olgularında mortalite, kardiyovasküler olaylar ve inme riskini azaltmaktadır. Bir çalışmada [Heart Protection Study [Kalbi Koruma Çalışması]], 6748 katılımcıda PAH mevcuttu. Beş yıllık izlemde

simvastatin yaş, cinsiyet veya serum lipit düzeylerinden bağımsız olarak başlıca kardiyovasküler olaylarda önemli oranlarda olmak üzere % 19 göreceli, % 6,3 mutlak azalmaya neden olmuştur.<sup>36</sup> Tüm PAH olanlar serum LDL kolesterollerini <2,5 mmol/L (100 mg/dL) ve optimal olarak <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) düzeyine veya hedeflenen düzeye ulaşamadığında  $\geq$ 50 oranında düşürmeleri gerekir.<sup>24,25</sup>

### 3.4.3 Antitrombositler ve antitrombotik ilaçlar

Bir metaanalizde Antithrombotic Trialists' Collaboration (Antitrombotik Denemecileri Ortak Çalışması)<sup>42</sup> randomize çalışmaya katılmış aralıklı klodikasyon ve/veya periferik atardamar baypas veya anjiyoplasti geçirmiş 9706 hastanın verileri toplanmıştır. İzlem döneminde antitrombositler ilaçlar damar hastalıklarından ölüm, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü ve yine ölümcül olmayan inmenin görülme sıklığında anlamlı, %23 oranında azalmaya neden olmuştur.<sup>37</sup> Düşük doz aspirin (75-150 mg/gün) en azından daha yüksek günlük dozlar kadar etkiliydi. AEAH olan 6452 hastayı içeren bir altgrupta yapılan randomize CAPRIE (İskemik Olaylar Riski altındaki Hastalarda Klopidoğrelle Karşın Aspirin) çalışmasında, aspirinle karşılaştırmalı olarak klopidoğrel'in etkinliği incelenmiştir.<sup>38</sup> 1,9 yıllık izlemde AEAH grubunda damar hastalıklarından ölüm, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü ve yine ölümcül olmayan inmenin yıllık kombine görülme sıklığı, klopidoğrel ve aspirin gruplarında sırasıyla % 3,7 ve % 4,9 idi. Klopidoğrelle % 23,8 oranında anlamlı bir azalma olmuştur. Bu yararların çalışmaya alınan KAH ve inme hastalarından daha yüksek düzeyde olduğu görünmüştür. İkili antitrombositler tedavinin küçük çaplı yararları artan kanama riski nedeniyle AEAH olanlarda bu ilaçların önerilmesini haklı göstermemektedir.<sup>39,40</sup>

### 3.4.4 Antihipertansif ilaçlar

Güncel ESC/Avrupa Hipertansiyon Derneği kılavuzlarına göre hipertansiyonu olan hastaların yeterince kontrol altına alınması gerekir.<sup>41</sup> Genellikle,  $\leq$ 140/90 mmHg, diyabet veya kronik böbrek hastalığı olanlar da ise  $\leq$ 130/80 mmHg'nin hedeflenmesi önerilmektedir. Ancak bu sonuncu hedef son zamanlarda tartışılmaktadır.<sup>42</sup>

Anjiyotensini dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleriyle tedavinin yüksek riskli gruplarda kan basıncında azalma dışında da yararlı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. HOPE (Kalp Sonuçlarını Önleme Değerlendirme) çalışmasında ramiprille ADE inhibitör tedavisi bilinen düşük ejeksiyon fraksiyonu veya kalp yetersizliği olmayan semptomatik PAH hastalarında kardiyovasküler olayları % 25 azaltmıştır.<sup>43</sup> ONTARGET çalışması bu hastalarda telmisartanla ramipriline eşdeğerlikte olduğunu göstermiştir.<sup>44</sup>

AEAH olanlarda beta bloker kullanımının sakıncalı olmaması önemlidir. On bir randomize kontrollü çalışmanın bir meta-analizi hafif -orta derecede AEAH hastalarında beta blokerlerin yürüme kapasitesi veya aralıklı klodikasyon semptomlarını olumsuz etkilemediği saptanmıştır.<sup>45</sup> AEAH'li ve önceden miyokart enfarktüsü geçirmiş 490 hastanın 32 aylık izleminde beta blokerler yeni oluşmuş koroner olaylarda göreceli olarak % 53 bağımsız ve anlamlı azalmaya neden olmuştur.<sup>46</sup> Düşük doz, titre edilmiş beta bloker rejiminin perioperatif ortamda kalbi koruyucu etkileri göz önüne alındığında ESC kılavuzlarına göre damar cerrahisi planlanan hastalarda beta blokerler önerilmektedir.<sup>47</sup>

## Periferik arter hastalığı olanlara ilişkin öneriler: genel tedavi

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kay <sup>c</sup>
Sigara kullanan periferik atardamar hastalığı olanlara sigarayı bırakmaları önerilmelidir.	I	B	48
Periferik atardamar hastalığı olanların hepsi LDL kolesterol düzeylerini <2.5 mmol/L (100 mg/dL)'ye tercihen <1.8 mmol/L (70 mg/dL)'ye düşürmeli, hedef düzeye ulaşamadığında LDL düzeyinde %50 azalma sağlanmalıdır.	I	C <sup>d</sup>	-
Periferik atardamar hastalığı olanların tümü kan basıncıların $\leq$ 140/90 düzeyinde kontrol altında tutulmalıdır.	I	A	41
Beta blokerler AEAH olan hastalarda kontrendike değildir ve eşlik eden koroner arter hastalığı ve/veya kalp yetersizliği olması durumunda kullanılması düşünülmelidir.	Ila	B	46, 47
Semptomatik PAH olgularında antitrombositler tedavi önerilmektedir.	I	C <sup>d</sup>	37
PAH ve diyabet olgularında Hb <sub>A1c</sub> düzeyinin $\leq$ %6.5'da tutulması gerekmektedir.	I	C <sup>d</sup>	-
PAH olgularında tedavi stratejisini belirlemek için birçok alan uzmanıyla ortaklaşa bir yaklaşım önerilmektedir.	I	C	-

<sup>a</sup> Öneri sınıfı

<sup>b</sup> Kanıt düzeyi

<sup>c</sup> Kaynaklar

<sup>d</sup> Her vasküler bölge için kanıt yoktur. Vasküler bölgeye özgü kanıtlar varsa ilişkin bölümlerde spesifik öneriler sunulmaktadır.

Hb<sub>A1c</sub> = glikolize hemoglobin; LDL = düşük yoğunluklu lipoprotein;

AEAH= alt ekstremite atardamar hastalığı; PAH = periferik atardamar hastalığı

## 4. Spesifik vasküler alanlar

### 4.1 Ekstrakraniyal karotis ve vertebral atardamar hastalığı

#### 4.1.1 Karotis atardamarı hastalığı

##### 4.1.1.1 Tanımlama ve klinik belirtiler

Batı dünyasında, iskemik inme birinci sırada uzun süreli sakatlık nedeni ve önde gelen üçüncü ölüm nedeni olarak kamu sağlığını önemli ölçüde etkilemektedir. İnmeden ölüm oranları % 10 ila 30 arasında değişmekte olup sağkalanlar yinelenen nörolojik ve kardiyak iskemik olaylar riski altındadır. Çalışmaların çoğunda, inme ve genellikle 1-2 saat süren, ancak 24 saati aşmayan, geçici nörolojik yetki eksikliği olarak tanımlanan geçici iskemik ataklara (GİA'lar) ilişkin riskler yaşla birlikte artmaktadır. İnmeyle ilişkin

başlıca risk faktörleri hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara kullanımı, diyabet, serebrovasküler hastalık, atriyal fibrilasyon ve embolik komplikasyonların riskini yükselten kalp rahatsızlıklarını içerir. Büyük atardamar aterosklerozu, özellikle iç karotis atardamar darlığı tüm iskemik inmelerin yaklaşık % 20'sinden sorumludur.<sup>49</sup> GIA veya son 6 ay içinde ilişkili olduğu bölgeyi etkileyen inme varlığında karotis atardamar darlığının semptomatik olduğu kabul edilmektedir.<sup>5</sup> Olguların çoğunda karotis atardamar darlığının nedeni aterosklerozdur. Seyrek görülen nedenler radyoterapi, vakülit, diseksiyon veya fibromusküler displaziyi içermektedir.

Bu kılavuzların amacı açısından karotis atardamar darlığı terimi iç karotis atardamarı ekstrakraniyal segmentinin darlığı ve NASCET ölçütlerine göre darlığın derecesini ifade etmektedir (sanal ağdaki Ek 2'ye bkz).

NASCET (Kuzey Amerika Semptomatik Karotis Endarterektomisi Çalışması) çalışmasında konservatif yolla tedavi edilmiş semptomatik karotis atardamar hastalığı olanlarda aynı tarafta bir yılda inme oluşma riski, darlık derecesi % 50-69 olanlarda % 4,4, % 70'den fazla olanlarda % 13 idi. Asemptomatik karotis atardamar darlığı % 60'dan fazla olanlarda yıllık risk skoru yaklaşık % 1-2 idi.<sup>53,54</sup> Ancak yaşlı hastalarda veya karşı taraf karotis atardamarında darlık veya tıkanıklık, beyin görüntülemesinde saptanan asemptomatik emboli, karotis plak heterojenitesi, yetersiz kolateral kan akışı, yaygın bir iltihabi durum, eşlik eden koroner veya periferik damar hastalığı kanıtları varlığında risk yılda % 3-4'e yükselebilmektedir.<sup>1</sup> Asemptomatik karotis atardamarı hastalığı olanlarda daha iyi tıbbi tedavi sayesinde inme riskinin daha düşük olduğuna ilişkin bulgular mevcuttur.<sup>5</sup>

#### 4.1.1.2 Tanı

##### 4.1.1.2.1 Klinik değerlendirme

Karotis atardamarı darlığı hastalarını revaskülarize etme kararı etkilenmiş karotis atardamarına ilişkin belirtiler ve bulgulara, iç karotis atardamarı darlığının derecesi, hastanın yaşı, cinsiyeti, eşlik eden rahatsızlıklar ve yaşam beklentisiyle bağlantılıdır. İlgili bölgede asemptomatik beyin enfarktı, intrakraniyal Doppler'de mikroembolizasyon kanıtları ve darlığın ilerleme derecesi de dikkate alınabilir.

Asemptomatik ve semptomatik hastaları ayırt etmek için nörolojik değerlendirme esastır. Hastalık belirtilerinin karotis atardamar darlığına ilişkili olup olmadığını belirlemek zorlaşabildiğinden nörolojik yakınmaları olan hastaların tümüyle mümkün olduğu kadar kısa sürede bir nörolog tarafından görülmeleri gerekir. Karotis atardamarı hastalığı belirtileri beyin yarımküresi ve/veya gözü ilgilendirenler olmak üzere ikiye ayrılabilir. Hemisferik (kortikal) iske mi genellikle güçsüzlük, parali z, hissizlik veya karıncalanma gibi belirtilerin tümü vücudun aynı tarafını ve karşı tarafta karotis atardamarı bölgesini etkiler. Nöropsikolojik belirtiler de mevcut olabildiği gibi baskın beyin yarımküresi (genellikle sol taraf) etkilendiğinde afazi, baskın olmayan yarımküreye tutulduğunda (sol elini kullananların çoğunda bile sağ) ihmal görülebilir. Retina atardamarına emboli aynı taraf gözde geçici veya kalıcı, kısmen veya tam körlüğe neden olabilmektedir. Geçici görme kaybına amorozis fugaks denmektedir. Karotis hastalığının nörolojik belirtilerinin nedeni genellikle distal embolizasyon olduğu gibi nadiren geçici ('düşük akımlı GIA') veya kalıcı (hemodinamik inme) serebral hipoperfüzyona bağlı olabilir.

#### 4.1.1.2.2 Görüntüleme

GIA veya inme belirtileri gösteren hastaların hepsinde acilen beyin ve supraaortik damarlar görüntülenmelidir. İskemik ve hemorajik inme arasında ayrıma olanak tanıyan BT tarama olanı ğı yaygın biçimde kullanılmakla birlikte beyin iskemisinin tespiti nde MRG daha duyarlıdır.

Birinci ayda GIA veya inme nüksü riski % 10-30'dur.<sup>57</sup> Karotis atardamarı darlığı olan hastalarda görüntüleme, karotis atardamarı darlığının derecesi, karotis plağının morfolojisi, intrakraniyal hastalık varlığı ve kolateral dolaşımı, asemptomatik embolik olaylar veya başka intrakraniyal patolojiler hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır.

Ekstrakraniyal karotis atardamarı darlığını saptamada ve şiddet derecesini değerlendirmede ilk adım olarak genellikle DUS kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan birincil değişken iç karotis atardamarında ölçülen doruk sistolik akış hızı, ikincil değişkenler ise iç karotis atardamarında diyastol sonu kan akış hızı ve iç karotis atardamarı ile ana karotis atardamarı içindeki akış hızları oranıdır.<sup>58</sup> İleri derecede plak kalsifikasyonları, kıvrımlı damarlar, ar dı şık lezyonlar ve tam olarak tıkalı olmayan darlıklar içinden geçen girdaplı kan akışları DUS değerlendirmesini engelleyebilirse de deneyimli bir araştırmacının elinde bu görüntüleme yöntemi darlığın derecesinin ve plak morfolojisini değerlendirmenin güvenilir bir yöntemidir.

CTA ve MRA'nın avantajları bütünüyle aort kavsi, ana ve iç karotis atardamarları, intrakraniyal dolaşım ve beyin parankiminin eşzamanlı görüntülerini vermesidir. MRA, BTA'ya göre daha zaman alıcı olmasına rağmen hastaları radyasyona maruz bırakmadığı gibi kullandığı kontrast madde çok daha az toksiktir. Karotis atardamarı darlığını belirlemede BTA mükemmel bir duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Ancak ileri derecede kalsifikasyon darlığın derecesinin abartılı değerlendirilmesine yol açabilmektedir. Bir sistemati k gözden geçirme ve metaanalizde önemli karotis atardamarı darlığını tespit açısından DUS, MRA ve BTA arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.<sup>59</sup> Tanının doğruluk derecesini iyileştirmek için revaskülarizasyondan önce iki görüntüleme yönteminin kullanılması önerilmektedir. Tanı amacıyla DSA yalnızca seçili olgularda (örn: girişimsel olmayan görüntüleme yöntemlerinin birbirleriyle çelişen sonuçları, ilaveten intrakraniyal damar lezyonlarının varlığı gibi) gerekli olabilir. Asemptomatik ileri derecede karotis atardamarı darlığı olanlarda asemptomatik emboli olaylarını belirlemek için beynin görüntülenmesi ve embolinin tespiti için transkraniyal Doppler kullanılması düşünülebilir.

#### Karotis atardamar darlığını değerlendirmeye ilişkin öneri

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kay <sup>c</sup>
Karotis atardamarı darlığını değerlendirmek için DUS, BTA, ya da MRA gereklidir.	I	A	59

<sup>a</sup> Öneri sınıfı

<sup>b</sup> Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup> Kaynaklar.

BTA = bilgisayarlı tomografik anjiyografi;

DUS = dubleks ultrasonografi

MRA = manyetik rezonans anjiyografi

#### 4.1.1.3 Tedavi yöntemleri

##### 4.1.1.3.1 Tıbbi tedavi

Daha önceki bölümde ateroskleroz hastalarında kardiyovasküler olayları önlemede aspirinin genel yararı ortaya konmuştur (Bölüm 3.4.3). Karotis atardamar hastalığı (örn: karotis plakları) olanlarda antitrombositler ilaçların kullanılması spesifik olarak ele alınmamış olmasına rağmen hastalık belirtileri olup olmasına bakılmaksızın karotis damar hastalığı olanların tümüne düşük doz aspirin (veya aspirine tahammülsüzlük halinde klopidogrel) verilmelidir. Başlangıçtaki kolesterol konsantrasyonlarına bakılmaksızın semptomatik serebrovasküler hastalığı olanlarda statinlerin etkinliği iyice kanıtlanmıştır. SPARCL (Kolesterol Düzeylerinde Agresif Düşüş Sağlanarak İnmenin Önlenmesi) çalışması GİA veya inmele 4731 hastada plaseboya karşı yüksek doz atorvastatinin (80 mg/gün) sonuçlarını değerlendirmiştir. Atorvastatin grubuna alınmış hastalarda 5. yıllarda ölümcül olan ve olmayan birincil inme sonnoktasında anlamlı olarak % 26 oranında göreceli bir risk azalması olmuştur.<sup>60</sup> Karotis atardamarı darlığı olan çalışmaya kaydedilmiş 1007 hasta arasında statin tedavisinin yararı daha belirgin olup inme, önemli kardiyovasküler olaylar ve karotis revaskülarizasyon işlemleri sırasıyla % 33, % 43 ve % 56 oranında azalmıştır.<sup>61</sup>

##### 4.1.1.3.2 Cerrahi

Randomize çalışmalarda, tıbbi tedaviye göre karotis endarterektomisinin (KEA) üstün yararları düşük riskli hastalarda çok sayıda cerrahin gerçekleştirdiği düşük perioperatif komplikasyon oranlarıyla ortaya konmuştur [örn: NASCET: (Kuzey Amerika Semptomatik Karotis Endarterektomisi)<sup>52</sup> çalışmasında inme ve ölüm oranı % 5,6 iken ACAS Asemptomatik Karotis Aterosklerozu)<sup>53</sup> çalışmasında % 2,7].

KEA sırasında serebral kan akışında geçici kesinti hemodinamik nörolojik defisitlere neden olabilmektedir. Bir şant oluşturularak bu durum önlenbilir. KEA sırasında rutin veya seçici olarak perioperatif nörolojik tarama olarak şant oluşturulmasını destekleyen veya yadsayan yeterli sayıda kanıt yoktur. Yedi çalışmayı gözden geçiren bir Cochrane derlemesinin düşündürdüğü gibi birincil kapanmayla karşılaştırıldığında yapay malzemenin yapılabildiği veya bir toplardamardan alınan doku yaması kullanılarak izlem sırasında yeniden daralma ve nörolojik olay riski azaltılabilir.<sup>62</sup> Daha yakın zamanda randomize bir çalışma yama kullanımının daha düşük yeniden daralma oranına sahip olduğunu doğrulamış olmakla birlikte perioperatif komplikasyonlar açısından herhangi bir farklılık bulamamıştır.<sup>63</sup> Genellikle KEA bir uzunlamasına atardamar kesisiyle uygulanır. Ancak atardamarın eversiyonuyla uygulanan KEA, enine atardamar kesisi ve iç karotis atardamarının ana karotis atardamarına yeniden implantasyonunu içerir. Bu konuya ilişkin bir Cochrane analizi eversiyonlu KEA'nın, klasik KEA'ya göre daha düşük bir (sub) akut tıkanma ve yeniden daralma riskiyle ilişkili olabilemesine rağmen klinik olaylarda herhangi bir farklılık olmadığını göstermiştir.<sup>64</sup>

On yıllardan beri KEA için lokal anestezinin genel anestezieye göre daha üstün olup olmadığı tartışılmaktadır. Üç bin beş yüz yirmi altı hastayı kapsayan randomize GALA (Karotis Cerrahisi için Genel Anestezieye Karşın Lokal Anestezisi) çalışması, genel (% 4,8) ve lokal (% 4,5) anestezie arasında perioperatif ölüm, inme veya miyokart enfarktüsü açısından herhangi bir farklılık gösterememiştir.<sup>65</sup>

KEA geçiren hastaların tümü uygun kardiyovasküler risk değerlendirilmesine göre perioperatif tıbbi tedavi görmelidir. Perioperatif inme riskini azaltmada düşük doz aspirin etkili olmaktadır.<sup>37,52,54,66</sup> KEA uygulanan hastalarda ikili tedavi veya yüksek doz antitrombositler tedavinin herhangi bir net yararı yoktur.

KEA'nın teknik yönleri Ek 2'de ele alınmıştır.

##### 4.1.1.3.3 Endovasküler teknikler

Karotis atardamar stentlemesi (KAS) KEA'ya göre daha az invaziv bir revaskülarizasyon seçeneğidir. Lokal anestezie altında uygulandığı gibi daha az ağrılı olup sonuçta periferik sinir hasarı riskinden kaçınılmış olur. Cerrahi açısından yüksek riskli hastalar iyice tanımlanmamış olmasına rağmen kardiyopulmoner riski artmış, boyun anatomisi uygun olmayan, KEA sonrası yeniden darlık oluşmuş, önceden boyun diseksiyonu veya radyoterapi geçirmiş, ulaşılması zor olan karotis atardamar darlığı (örn: yüksek seviyede iç karotis veya düşük seviyede ana karotis atardamar lezyonlarında) hastalarda sıklıkla KAS uygulamadığı savunulmaktadır.

KAS için optimal pıhtı önler rejiminin hangisi olduğu hâlâ bilinmemektedir. İşlem sırasında genellikle fraksiyonlanmamış heparin kullanılmaktadır Aspirin ve klopidogrelle (veya tiklodipinle) ikili pıhtı önler tedavi önerilmektedir. KAS için yalnız başına aspirini ikili pıhtı önler tedaviyle karşılaştıran iki küçük çaplı, randomize çalışma yalnızca aspirin grubunda yüksek oranlarda stent trombozu ve nörolojik olaylar nedeniyle erkenden sonlandırılmıştır.<sup>67,68</sup>

İkili antitrombositler tedaviye tahammülsüz olduğu kanıtlanmış hastalarda KAS yerine KEA tercih edilmelidir. Prasugrel veya tikagrelor gibi daha yeni antitrombositler ilaçlar henüz KAS ile ilişkili kullanımları açısından yeterince test edilmemiştir.

##### 4.1.1.3.4 Uygulayıcının deneyimi ve karotis atardamarı stentlemesinin sonuçları

KAS ve KEA sonuçlarını karşılaştırırken KEA'ya göre KAS'ın daha yakın zamanda geliştirilmiş olduğu ve endovasküler tekniğin hızla evrimleştiğinin bilinmesi gerekir. Genellikle, var olan kanıtlar KAS sonuçlarında deneyimin önemli bir rol oynadığı düşüncesini desteklemektedir. Belki de işlemin optimal yönetimi ve uygun seçim yarar sağlamaktadır. Bu açıdan birkaç KAS ve KEA çalışmasının karşılaştırması gerekli endovasküler deneyimin yetersizliği ve gözetim koşulları altında KAS hastalarını tedavi etme olasılığı eleştirilere maruz kalmıştır.<sup>69</sup>

KAS'da uygulayıcı deneyiminin önemine ilişkin daha ayrıntılı bilgiler Ek 2'de sunulmaktadır.

##### 4.1.1.3.5 Emboliden koruyucu cihazlar

KAS sırasında emboliden koruyucu cihazların (EKC'ler) kullanılması hâlâ çelişkilidir. Halen yalnızca iki çok küçük çaplı çalışma yalnız başına KAS'ı, KAS ile EKC'lerin birlikte kullanımıyla karşılaştırmalı değerlendirmiş ve cihazların kullanımıyla klinik sonucun iyileştiğini kanıtlayamamıştır.<sup>70,71</sup>

Bu sonuçların aksine iki sistematik gözden geçirme emboliden korunma cihazıyla birlikte kullanılan KAS ile nörolojik olaylarda bir azalma olduğunu göstermiştir.<sup>72,73</sup> Emboliden koruyucu cihazlar kullanılarak yapılan KAS ile hastanede yatanlarda ölüm veya inme oranının 666 hastada % 2,1, yalnız başına KAS uygulanan hasta grubunda (n=789) ise bu oranın % 4,9 olduğunu belgeleyen geniş çaplı, bir prospektif arşiv çalışması da EKC'lerin yararlı olduğunu ileri sürmüştür (P = 0.004).<sup>74</sup> Aynı çalışmada bir çok değişkenli analizde, bu sonnoкта açısından EKC kullanımının bağımsız bir koruyucu faktör olduğu tespit edilmiştir (düzeltilmiş göreceli oran 0,45; P = 0.026). EKC kullanımıyla ilişkili komplikasyon oranının düşük olmasının (<%1) önemli olduğu görülmektedir.<sup>75</sup>

Aksine, iki karşılaştırmalı randomize KAS ile KEA çalışmasının ikincil analizlerinde KAS ile birlikte EKC uygulamasından yarar sağlanmadığı rapor edilmiştir. SPACE çalışmasında, EKC'lerin kullanılmasıyla birlikte KAS tedavisi gören 145 hasta arasında 30 günde ölüm veya aynı tarafta inme oranı % 8,3

iken EKS'lerin kullanılmadığı 418 hastada bu oran % 6,5 idi ( $P = 0.40$ ).<sup>76</sup> ICSS'nin bir altçalışmasında, EKC kullanımıyla birlikte stent takılmış 56 hastanın 38'inde (% 68), EKC kullanılmadan stent takılmış 68 hastanın 24'ünde (% 35) KAS sonrası çekilen difüzyon ağırlıklı MRG'de yeni saptanmış lezyonlar gözlenmiştir [görelî oran: 3.28, % 95 % 95 güven aralığı (GA) 1.50–7.20;  $P = 0.003$ ].<sup>77</sup> EKC kullanımının her iki çalışmada da uygulayıcının takdirine bırakılmış olması önemlidir. Şimdiye kadar hem semptomatik hem de asemptomatik hastalarda en iyi sonuçlar, tek bir emboliden korunma cihazı uygulamanın zorunlu ve uygulayıcıların bu spesifik cihazın kullanımında eğitilmiş olduğu KAS randomize çalışmalarında elde edilmiştir [aşağıda ayrıntılarıyla anlatıldığı gibi SAPHIRE<sup>78</sup> ve CREST çalışmaları<sup>79</sup>]. Son olarak güncel hasta kayıt verileri emboliden korunmada proksimal segmenti tıkaçıcı sistemlerin yararlı olabileceğini düşündürmektedir.<sup>80</sup>

#### 4.1.1.4 Karotis atardamarı hastalığının tedavisi

Karotis atardamarı hastalığının tedavisi Şekil 1'de özetlenmiştir.

#### KAS uygulanan hastalarda emboliden korunmaya ilişkin öneriler

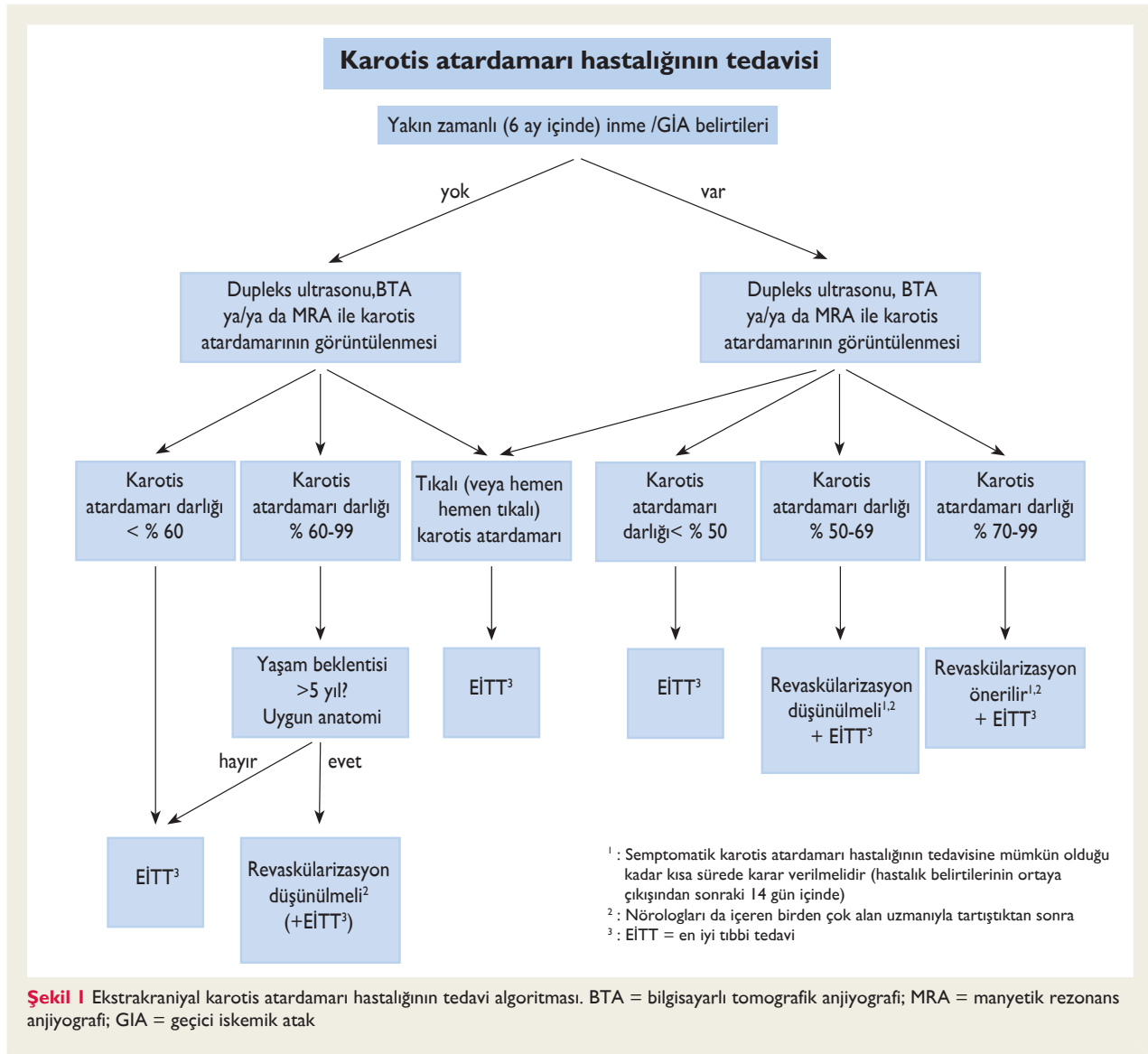
Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kay <sup>c</sup>
KAS yapılan hastalar için aspirin ve klopidogrelle ikili antitrombositler tedavi önerilmektedir.	I	B	67, 68
KAS yapılan hastalarda EKC'lerin kullanılması düşünülebilir.	IIB	B	73

<sup>a</sup> Öneri sınıfı

<sup>b</sup> Kanıt düzeyi

<sup>c</sup> Kaynaklar

KAS = karotis atardamarının stentlenmesi; EKC = emboliden koruyucu cihaz.



#### 4.1.1.4.1 Asemptomatik karotis atardamarı hastalığı

##### 4.1.1.4.1.1 Cerrahi

Hastalık belirtileri olmayan toplam 5233 hasta, KEA ile tıbbi tedaviyi karşılaştıran randomize çok merkezli çalışmalara alınmıştır.<sup>53,54,66,81</sup> Randomize ACAS (Asemptomatik Karotis Aterosklerozu Çalışması) çalışmasında 4657 hasta-yıllık izlemde karotis atardamarı darlığı >%60 olanlarda 30 ayda aynı tarafı tutan inme riski en iyi tıbbi tedavide % 11,0'e karşın (aynı zamanda) en iyi tedaviye ilaveten KEA uygulanan hastalarda % 5,1 oranındaydı.<sup>53</sup> ACST (Asemptomatik Karotis Cerrahisi Çalışması) 3120 asemptomatik hastayı ya hemen KEA ya da belirsiz bir müddet ertelenmiş KEA'ya randomize etmiştir.<sup>54</sup> Beş yıllık risk oranları sırasıyla inme tiplerinin hepsi için % 6,4 ve 11,8 (mutlak risk azaltımı % 5,4, P= 0,0001), ölümcül veya sakatlayıcı inme için % 3,5 ve 6,1 (mutlak risk azaltımı % 2,6; P=0,004), ölümcül inmeler için % 2,1 ve % 4,2 (mutlak risk azaltımı, % 2,1; P=0,006) idi. Perioperatif olaylar ve inmeler birleştirildiğinde sırasıyla 5. yıllarda net riskler % 6,9 ve 10,9 (kazanım % 4,1; 2,0-6,2) ve 10. yıllarda % 13,4 ve 17,9 (kazanım % 4,6; % 1,2-7,9) idi.<sup>66</sup> Her iki grupta ilaç tedavisi benzerdi. Çalışma boyunca hastaların çoğu antitrombotik ve antihipertansif tedavi almaktaydı. Çalışmaya katılım sırasında 75 yaşından küçük olan erkekler ve kadınlar için lipit düşürücü tedavi kullanımına bakılmaksızın önemli net yararlar elde edilmiştir. Üç çalışmada yararlar kadınlardan çok erkeklerde daha büyük ölçekli olmasına rağmen bu çalışmaya az sayıda kadın katılmıştı.

KEA'nın 40-75 yaş arası karotis darlığı > % 60, yaşam beklentisi > 5 yıl ve operasyon mortalitesi < % 3 olan asemptomatik hastalarda (özellikle erkeklerde) yararlı olduğu sonucuna varılabilir.<sup>66,70-77,79,81</sup> İnmeyi önleme açısından revaskülarizasyonun mutlak yararı küçük çaplı (yılıda % 1-2) olmuştur. Ancak bu çalışmalar yaygın biçimde statinler kullanılmadan önce yapılmıştır. Bu nedenle optimal tıbbi tedavi üzerine revaskülarizasyonun yararı yeniden değerlendirilmelidir.

##### 4.1.1.4.1.2 Endovasküler tedavi

Yakın zamanda 1000'i aşkın hastanın katıldığı sekiz karotis atardamarı stentlemesi (KAS) çalışmasının kayıtları yayınlanmıştır (Tablo 3).<sup>82</sup> Kayıtlar çoğu hastalık belirtileri göstermeyen yüksek cerrahi riskli 20.000'i aşkın hastayı kapsamıştır. Çalışmaların çoğunda işlem öncesi ve sonrası nörolojik değerlendirme ve kör-çalışma yöntemiyle olayların değerlendirilmesi istenmiştir. Genellikle KAS'de ölüm ve inme oranlarının, yüksek cerrahi riskli hastalarda bile KEA 'ya ilişkin güncel önerilerde beklenen erim içinde olduğu ve KAS sonuçlarının zamanla iyileşme eğilimi gösterdiği belirtilmiştir.

Şimdiye kadar asemptomatik hastalarda randomize çalışmaların KAS'a ilişkin kanıtları sınırlı sayıdadır. Hiçbir çalışma endovasküler tedaviyle tıbbi tedaviyi karşılaştırmamış olmasına rağmen KAS ve KEA'yı karşılaştıran iki çalışmaya (SAPPHIRE ve CREST) asemptomatik hastalar da alınmıştır (ayrıntılar için bkz Bölüm 4.1.1.4.2.2).

##### 4.1.1.4.2 Semptomatik karotis atardamarı hastalığı

İlk semptomatik karotis atardamarı hastalığı olgusundan sonra mümkün olduğu kadar kısa sürede nörolojik değerlendirme ve uygun tedavinin teklif edilmesi vurgulanmalıdır. En azından, hastanın 2 hafta içinde görülmesi ve önemli yararlar sağlayan tıbbi tedaviye başlanması,<sup>88</sup> hastalık belirtileri ortaya çıktıktan sonra mümkün olduğu kadar kısa sürede revaskülarizasyonun uygulanması gerekir.<sup>89,90</sup>

##### 4.1.1.4.2.1 Cerrahi

NASCET, Avrupa Karotis Cerrahisi Çalışması (ECST) ve Mularip Gaziler Derneğinin toplu verileri 35 000'i aşkın semptomatik hastanın (% 28'i kadın) hasta-yıl izlemine kapsamaktaydı.<sup>50,51,91,92</sup> Karotis darlığı % 30'dan düşük olgularda yalnızca tıbbi tedaviye göre KEA aynı tarafta 5 yıllık iskemik inme riskini artırmıştır. (n = 1746, mutlak riskte artış % 2,2, P = 0,05). KEA, karotis darlığı % 30-49 olan hastalarda herhangi bir etki

**Tablo 3** Karotis stentlemesi uygulanmış 1000'i aşkın hastanın kayıtlarında otuz günlük olay oranları

Adı	Yıl	N	Endüstri destekli	Cerrahi açıdan yüksek riskli	EKC	Semptomatik hastalar	Nörolog <sup>a</sup>	KOKD	Ö/l	Ö/l/ME	Ö/l semptomatik	Ö/l asemptomatik
CAPTURE <sup>83</sup>	2007	3500	Evet	Evet	Zorunlu	%14	Evet	Evet	%5,7	%6,3	%10,6	%4,9
CASES-PMS <sup>84</sup>	2007	1493	Evet	Evet	Zorunlu	%22	Evet	Evet	%4,5	%5,0	MD	MD
PRO-CAS <sup>85</sup>	2008	5341	Hayır	Hayır	%75	%55	%70	Hayır	%3,6 <sup>b</sup>	MD	%4,3 <sup>b</sup>	%2,7 <sup>b</sup>
SAPPHIRE-W <sup>78</sup>	2009	2001	Evet	Evet	Zorunlu	%28	Hayır <sup>c</sup>	Evet	%4,0	%4,4	MD	MD
Damar Cerrahisi Derneği <sup>86</sup>	2009	1450	Hayır	Hayır	%95	%45	Hayır	Hayır	MD	%5,7	MD	MD
EXACT <sup>87</sup>	2009	2145	Evet	Evet	Zorunlu	%10	Evet	Yes	%4,1	MD	%7,0	%3,7
CAPTURE-2 <sup>87</sup>	2009	4175	Evet	Evet	Zorunlu	%13	Evet	Yes	%3,4	MD	% 6,2	%3,0
Stabile ve ark. <sup>80</sup>	2010	1300	Hayır	Hayır	Zorunlu	%28	Evet	Hayır	%1,4	MD	%3,0	%0,8

<sup>a</sup> Bir nörolog tarafından işlem öncesi ve sonrası bağımsız değerlendirme

<sup>b</sup> Hastanede yatan hastalardaki olaylar

<sup>c</sup> İnme ölçeğine göre onaylanmış personel tarafından uygulanmış nörolojik değerlendirme.

CAPTURE = Seyrek görülen Olayları Ortaya Çıkarma amacıyla Karotis ACCULINK/ACCUNET Ruhsatlandırma Sonrası Çalışma; CASES-PMS = [Emboliden Korunmayla birlikte Karotis Atardamarı Stentlemesi Gözetim Çalışması (Carotid Artery Stenting with Emboli Protection Surveillance Study)]

KOKD= klinik olay komitesininin değerlendirilmesi; Ö = ölüm; EKC = emboliden koruyucu cihaz; EXACT = Emboshield ve Xact Ruhsatlandırma Sonrası Karotis Stenti Çalışması; ME = miyokart enfarktüsü; N = hasta sayısı; MD = mevcut değil; PRO-CAS = Karotis Atardamar Stentlemesinde Ölüm ve İnmenin Öngördürücü Faktörleri; İ = inme; SAPPHIRE = Endarterektomi Riski Yüksek Hastalarda Profilaksiyle birlikte Stentleme ve Anjiyoplasti

Roffi ve ark.'nın izniyle.<sup>82</sup>

göstermemiş ( $n = 1429$ , mutlak risk azaltımı % 3.2,  $P = 0,06$ ), % 50-69 olanlarda küçük çaplı bir yarar sağlanmıştır ( $n = 1549$ , mutlak risk azaltımı % 4.6,  $P = 0.04$ ). Tam tıkanmaya yakın olanlara göre darlık derecesi % 70'i aşkın olan hastalarda KEA çok yararlıydı ( $n = 1095$ , mutlak risk azaltımı %16.0,  $P = 0.001$ ; 5 yılda aynı tarafta oluşacak tek bir inme olayını önlemek için 6 hastayı tedavi etmek gerekliydi). Aksine darlık derecesi % 99 (tam tıkanmaya yakın) olan, iç karotis atardamarı içinde ileriye doğru kan akış hızı yavaşlamış ('iplik gibi') hastalarda KEA, tıbbi tedaviye göre herhangi bir avantaj sağlayamamıştır.

ESCT ve NASCET çalışmalarının bir toplu analizi (33.000 hasta-yıl izlemli 5893 hasta) semptomatik GİA veya hafif inmesi olan hastalarda karotis revaskülarizasyonunun hemen uygulanması gerektiğini ikna edici biçimde göstermiştir. Son iskemik olaydan 12 hafta sonra veya 2 hafta içinde randomize edilmiş hastalarda 5 yıl içinde aynı tarafta tek bir inme olayını önlemek için sırasıyla 125 ve 5 hastanın tedavi edilmesi gerekmişti.<sup>93</sup>

Karotis darlığı %70'i aşkın, ancak tıkanmaya yakın olmayan semptomatik hastalarda cerrahinin yararı açıkça gösterilmiş olmasına rağmen darlık derecesi %50-69 olanlarda bu yarar daha küçük çaplıydı. Bu eskiden yapılmış çalışmaların statinlerin kullanımını kapsamadığı vurgulanmalıdır.

#### 4.1.1.4.2 Endovasküler tedaviye karşın cerrahi

Üç yüzü aşkın hastayı kapsayan ve KEA ve KAS'i karşılaştıran toplam altı geniş çaplı klinik çalışma yayınlanmıştır. CAVATAS,<sup>94</sup> EVA-3S,<sup>95</sup> ICSS<sup>96</sup> ve SPACE<sup>97</sup> çalışmaları özellikle semptomatik hastaları kapsamıştır. SAPPHIRE<sup>98,99</sup> ve CREST<sup>79</sup> çalışmaları cerrahi için sırasıyla yüksek ve olağan risk altındaki semptomatik ve asemptomatik hastaları kapsamıştır.

CAVATAS çalışması (504 semptomatik hasta) EKC'lerin kullanılmaya başlanmasından önce gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada endovasküler tedaviye alınmış hastaların çoğu yalnızca anjiyoplasti ile tedavi edilmiştir. Yalnızca % 26'sına stent takılmıştır. KEA ile anjiyoplasti arasında 30. günlerde inme veya ölüm açısından herhangi bir istatistiksel farklılık yoktu (% 9,9'a karşın %10).<sup>94</sup> Endovasküler kolda daha yüksek yeniden darlık oluşma oranlarına rağmen 8 yıllık izlemde işleme bağlantılı olmayan aynı taraflı inme oranlarında herhangi bir farklılık yoktu.<sup>100</sup>

SAPPHIRE çalışması cerrahi için yüksek riskli semptomatik ve asemptomatik hastaları randomize etmiştir.<sup>98</sup> Endovasküler girişim hastalarının hepsine sistemli biçimde aynı stent ve korunma cihazı uygulanmıştır. KAS'ın eşdeğer etkinlikte olduğunu kanıtlamak için bir çalışma tasarlanmış, yavaş katılım nedeniyle çalışma erkenden sonlandırılmıştır. Çalışmanın birincil sonnoktası işlemden sonraki 30 gün içinde kümülatif ölüm, inme veya miyokart enfarktüsünün veya 31 gün ila 1 yıl sonra aynı tarafta oluşan inmenin görülme sıklığı idi. Üç yüz otuz dört randomize hasta arasında (% 29'u semptomatik) birincil sonnoktanın görülme sıklığı KAS grubunda % 12,2, KEA grubunda ise % 20,1 idi ( $P = 0.053$ ). Farklılık başlıca miyokart enfarktüsü oranlarında görülmüştür (KAS grubunda % 2,4; KEA grubunda % 6,1;  $P = 0,10$ ). Kafa siniri hasarı KAS grubunda gözlenmezken KEA grubunda % 5,3 oranında görülmüştür. Üçüncü yıllarda aynı tarafta önemli (KAS için % 1,3 ve KEA için % 3,3) ve hafif (KAS için % 6,1 ve KEA için % 3) inmelerin karşılaştırmalı kümülatif yüzdesiyle KAS'ın uzun süreli etkinliği ve aynı dönemde yinelenen revaskülarizasyonların düşük oranı (KAS için % 3 ve KEA için % 7,1) belgelenmiştir.<sup>99</sup>

SPACE çalışması 1200 semptomatik hastayı randomize etmiştir.<sup>101</sup> Tedavi eden doktoruna bağlı olarak olguların %27'sinde EKC'ler kullanılmıştır. Yavaş katılım ve mali destek

yokluğu nedeniyle çalışma erkenden sonlandırılmıştır. Çalışmanın birincil sonnoktası 30. günlerde aynı tarafta inme veya ölüm olayının görülme sıklığı olup gruplar arasında hiçbir farklılık yoktu. Yetersiz örneklem büyüklüğüyle SPACE çalışması, önceden belirlenmiş % 2,5 düzeyindeki mutlak farklılıkla KAS'ın eşdeğer etkinlikte olduğunu kanıtlayamamıştır ( $P = 0.09$ ). İzlem analizi gruplar arasında 2 yılda olumsuz olaylar arasında hiçbir farklılık saptanmamıştır (KEA için % 8,8 ve KAS için % 9,5;  $P = 0.62$ ).<sup>102</sup>

EVA-3S çalışması karotis darlığı  $\geq$  % 60 olan 527 semptomatik hastayı KAS veya KEA'ya randomize etmiştir.<sup>95</sup> Birincil sonnokta, tedaviden sonraki 30 gün içinde herhangi bir inme veya ölüm olayının kümülatif görülme sıklığıydı. Zorunlu olmasına rağmen EKC kullananlara göre aşırı inme riski nedeniyle EKC koruması olmaksızın KAS uygulaması hızla durdurulmuştur (görel oran, 3.9, %95 GA 0,9–16,7).<sup>103</sup> KAS kolundaki olay oranlarında önemli artış nedeniyle çalışma erkenden sonlandırılmıştır (ölüm veya inme KAS kolunda %9; KEA kolunda % 3,9;  $P = 0,01$ ). Otuz günden sonra ölüm veya inme oranları arasında herhangi bir farklılık gözlenmemiş, ancak 4 yıllık izlemde KEA sonuçları, esasen işleme ilgili olaylar daha baskın olmak üzere KAS'a göre yine de daha olumluuydu.<sup>104</sup>

ICSS çalışması 1710 semptomatik hastayı KEA veya KAS'a randomize etmiştir (EKC kullanımı zorunlu olmadığı gibi hastaların % 72'sinde EKC koruması altında KAS uygulanmıştır). Birincil sonnokta 3 yılda ölümcül veya sakat bırakan inme idi. İzlem sürmesine rağmen 120. günler ve randomizasyon arasında olayların bir geçici güvenlik analizi ölüm, inme ve perioperatif miyokart enfarktüsünün KEA grubunda daha düşük sıklıkla görüldüğünü bildirmiştir (KAS grubunda % 8,5; KEA grubunda % 5,2; risk orantısı 1,69; % 95 GA 1.16–2.45;  $P = 0.004$ ).<sup>96</sup> Farklılık büyük ölçüde KEA kolunda daha düşük sakat bırakmayan inme oranıyla ilişkiliydi.

CREST çalışması, birincil sonnoktasının perioperatif inme, miyokart enfarktüsü veya ölümle birlikte 4. yıla kadar aynı tarafta oluşan inme olduğu çok merkezli, randomize kontrollü çalışmaydı. Çalışma, endovasküler akreditasyon açısından sıkı gereklilikler ve randomizasyon öncesi 1541 hastanın tedavisini içeren bir ön çalışma dönemiyle karakterizeydi. Yavaş katılım nedeniyle başlangıçta semptomatik hastalar için tasarlanmış bu çalışma asemptomatik bireyleri de kapsamak üzere genişletilmiştir.<sup>79</sup> KAS grubunda % 7,2 ve KEA grubunda % 6,8 oranında birincil sonnokta oluşmuştur (risk orantısı [RO] 1,11, %95 GA 0.81–1.51;  $P = 0.51$ ). İşleme ilişkili ölüm, inme veya miyokart enfarktüsü açısından hiçbir farklılık gözlenmemiştir (olay oranları KAS grubunda % 5,2 ve KEA grubunda % 4,5 ( $P = 0.38$ ). KEA ile tedavi edilenlere göre KAS'a randomize edilmiş hastalarda perioperatif dönemde daha fazla sayıda inme (RO, 1.79, %95 GA 1,14–2,82;  $P = 0.01$ ) ve daha az sayıda miyokart enfarktüsü meydana gelmiştir (% 2,3'e karşın % 1,1; % 95 GA 0.26–0.94;  $P = 0.03$ ) İşleme ilişkin önemli inme olayları düşük sıklıkla görülmekte olup iki grup arasında farklılık yoktu (% 0,6'ya karşın % 0.9  $P = 0,52$ ). KAS'a randomize olan hastaların % 0,3 ve KEA ile tedavi edilenlerin % 4,7'sinde kraniyal siniri ilgilendiren inme olayları meydana gelmiştir (RO, 0,07, %95 GA 0,02–0,18;  $P = 0.0001$ ). Dördüncü yıllarda işlem sonrası dönemde aynı tarafta inme oranları arasında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir (RO 0,94, % 95 GA 0,50–1,76;  $P = 0,85$ ).

On üç randomize çalışmayla birlikte yukarıda belirtilen ve % 80'inin semptomatik olduğu 7484 hastayı kapsayan bir meta-analiz gerçekleştirilmiştir. KEA ile karşılaştırıldığında KAS, her-

hangi bir tipte inme olayında artış (göreceli risk: GR 1.45; %95 GA 1,06-1,99), perioperatif miyokart enfarktüsünde azalma (GR 0,43; % 95 GA 0,26–0,71) ve ölüm oranlarında önemsiz artışla (GR 1,40; % 95 GA 0,85–2,33) ilişkilendirilmiştir.<sup>105</sup>

### Asemtomatik karotis atardamarı hastalığının tedavisine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kay <sup>c</sup>
Karotis darlığı % ≥60 olan asemptomatik hastaların hepsi uzun süreli antitrombositler tedavi almalıdır.	I	B	52, 54, 66
Karotis darlığı olan asemptomatik hastaların hepsi uzun süre statin tedavisi almalıdır.	I	C	-
Karotis darlığı % 60'dan fazla olan asemptomatik hastalarda cerrahi ekip tarafından uygulanan işlemler için perioperatif inme ve ölüm oranları % 3'den düşük ve hastanın yaşam beklentisi 5 yıldan uzun olduğu takdirde KEA düşünülmelidir.	Ila	A	52, 54, 66
Hasta yoğunluğu yüksek, ölüm veya inme oranının % 3'den düşük olduğu belirlenmiş merkezlerde karotis revaskülarizasyon gerekliliği olan asemptomatik hastalar için KEA'ya seçenek olarak KAS düşünülebilir.	Ilb	B	79, 99

<sup>a</sup> Öneri sınıfı

<sup>b</sup> Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup> Kaynaklar

KAS = karotis atardamarı stentlemesi; KEA = karotis endarterektomisi

## 4.1.2 Vertebral atardamar hastalığı

### 4.1.2.1 Tanımlama ve doğal seyri

Toplum genelinde ateroskleroza bağlı vertebral atardamar (VA) hastalığının yaygınlık derecesi bilinmemekle birlikte bu olguya ya belirti vermemesi veya vertebrobaziler iskeminin belirtileri gözardı edildiği için sıklıkla tanı konmamaktadır.<sup>106</sup> Tüm iskemik inmelerin yaklaşık % 20'sinin vertebrobaziler bölgeyi ilgilendirdiği tahmin edilmektedir.<sup>107,108</sup> Vertebrobaziler kökenli inme esasen bir emboli, en büyük sıklıkla vertebral atardamardan başka bir atardamara veya kalpten gelen emboli sonucu oluşmaktadır. Bazen diseksiyon trombotik ve düşük akımlı hemodinamik mekanizmalar da rol oynayabilmektedir.<sup>109</sup> Ekstrakraniyal VA'da, çoğunlukla VA'nın çıkış yerinde önemli bir daralma tüm vertebrobaziler kökenli inmeler veya GİA'ların % 20'sinden sorumlu olabilmektedir.<sup>110</sup>

### 4.1.2.2 Görüntüleme

Ekstrakraniyal VA'nın saptanmasında girişimsel olmayan görüntülemenin doğruluk derecesine ilişkin kısıtlı sayıda veri mevcut olduğu gibi çalışmaların hiçbiri kontrastlı anjiyografiye kıyasla farklı görüntüleme yöntemlerini karşılaştırmamıştır. Güncel bir sistematik gözden geçirme ekstrakraniyal VA darlığı için

### Semptomatik karotis atardamarı hastalığının tedavisine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kay <sup>c</sup>
Semptomatik karotis darlığı olan hastaların hepsi uzun süreli antitrombositler tedavi almalıdır.	I	A	37
Semptomatik karotis darlığı olan hastaların hepsi uzun süre statin tedavisi almalıdır.	I	B	60, 61
İç karotis atardamarı darlığı % 70-99 olan semptomatik hastalarda yinelenen inme olaylarının önlenmesi için KEA önerilmektedir.	I	A	50, 51, 91, 92
İç karotis atardamarı darlığı % 50-69 olan semptomatik hastalarda, hastaya özgü etmenlere bağlı olarak yinelenen inme olaylarının önlenmesi için KEA düşünülmelidir.	Ila	A	50, 51, 91, 92
Revaskülarizasyon gerekliliği olan semptomatik hastalarda revaskülarizasyon mümkün olduğu kadar en kısa sürede, en iyisi belirtiler ortaya çıktıktan sonraki 2 hafta içinde gerçekleştirilmelidir.	I	B	93
Cerrahi riski yüksek, revaskülarizasyon gereken semptomatik hastalarda KEA'ya alternatif olarak KAS düşünülmelidir.	Ila	B	79, 99, 102
Hasta yoğunluğu yüksek, ölüm veya inme oranının % 6'dan düşük olduğu belirlenmiş merkezlerde karotis revaskülarizasyona gerek duyan semptomatik hastalar için KEA'ya alternatif olarak KAS düşünülebilir.	Ilb	B	79, 99, 102

<sup>a</sup> Öneri sınıfı

<sup>b</sup> Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup> Kaynaklar

KAS = karotis atardamarı stentlemesi; KEA = karotis endarterektomisi

MRA'nın DUS'a göre daha iyi bir duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu ileri sürmüştür.<sup>111</sup> VA hastalığının değerlendirilmesi için giderek artan oranda BTA kullanılmasına rağmen bu tekniğin bu gereklilik için geçerli olduğunun onaylanması gerekir.<sup>111</sup> Özellikle VA'nın çıkış yerinde ileri derecede açılma veya kıvrımlaşma olduğu takdirde ostiyal VA lezyonları için hem MRA hem de BTA yetersiz kalabilmektedir. Bu kısıtlamalara rağmen yalnızca tanısal amaçlar için nadiren kontrastlı anjiyografi kullanılmaktadır.

### 4.1.2.3 Vertebral atardamar hastalığının tedavisi

Bu kılavuzlarda daha önce antitrombositler ve statin tedavisinin genel yararları gösterilmiştir (Bölüm 3.4.3). VA hastalığı olanlarda farklı tedavi stratejilerini değerlendiren herhangi bir pros-



pektif çalışma yapılmamış olmasına rağmen hastalık belirtilerine bakılmaksızın her hastaya aspirin (veya tolere edilemiyorsa klopidogrel) verilmelidir. Asemptomatik VA hastalığına müdahale etmek gerekmemektedir. Genellikle, posterior dolaşımın iki VA'nın birleşmesi ile sağlandığı ve bir VA'nın tıkanmasına rağmen hastaların belirti vermediği gerçeğine dayanarak mutlaka müdahale etmek gerekmemektedir. Ancak antitrombositler tedavi altındayken iskemik olayları yinelenen hastalarda veya tedaviye yanıt vermeyen vertebrobaziler hipoperfüzyonda revaskülarizasyon düşünülebilir.

Düşük inme ve ölüm oranlarına sahip yaygın deneyimi olan cerrahlar tarafından ekstrakraniyal VA darlığında cerrahi uygulanmışsa da<sup>12</sup> merkezlerin çoğunda cerrahi yaklaşım yerine endovasküler teknikler kullanılmaktadır. VA revaskülarizasyon verileri retrospektif ve başlıca tek merkezli çalışmalardan elde edilenlerle sınırlı kalmıştır.

Daha fazla bilgi için sanal ağdaki Ek 2'ye bkz.

### VA darlığı olan hastalarda revaskülarizasyona ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>
Semptomatik ekstrakraniyal VA darlığı olan hastalarda, optimal tıbbi tedaviye rağmen iskemik olaylar yinelenmediği takdirde darlık % ≥ 50 düzeyinde ise endovasküler tedavi düşünülebilir..	IIb	C
Şiddet derecesi ne olursa olsun asemptomatik VA darlığı olgularında revaskülarizasyon gerekli değildir.	III	C

<sup>a</sup> Öneri sınıfı

<sup>b</sup> Kanıt düzeyi.

VA = vertebral atardamar

## 4.2 Üst ekstremitate atardamar hastalığı

### 4.2.1 Tanımlama ve klinik belirtiler

Üst ekstremitelerde aterosklerotik lezyonlar en çok subklavyen atardamara ve brakiosefalik atardamar gövdesine yerleşmektedir. Ancak üst ekstremitate atardamar sisteminin farklı düzeylerini tutan birçok patoloji ÜEAH'ye neden olabilmektedir (sanal ağda Ek 3'e bkz). Subklavyen atardamarı tıkaçıcı hastalık kendini en çok her iki koldan ölçülen kan basınçlarının farklı olmasıyla belli etmektedir. Aradaki farklılığın ≥ 15 mmHg olması kuvvetle subklavyen atardamar darlığından kuşkulandırır. Asemptomatik hastalarda bu tıkaçıcı damar hastalığına rastlanması sık görülmeyen bir durum değildir. Bununla beraber, ana subklavyen veya brakiosefalik atardamar lezyonu semptom verdiğinde, klinik tablo farklılık gösterebilir. VA içinde kan akışının ters yönde seyretmesine bağlı subklavyen çalma sendromu kol egzersizleriyle kötüleşmekte vertebrobaziler yetersizlik semptomlarını (baş dönmesi, vertigo, görme bulanıklığı, alternan hemiparezi, dizfazi, dizartri, konfüzyon ve bilinç kaybı, düşme nöbetleri, ataksi, duyuşal ve görme yetilerinde değişikliklerle karakterize postürüel bozukluklar) uyatabilmektedir. İç meme atardamarını kullanarak koroner bypass geçirmiş hastalarda subklavyen çalma sendromunun belirtisi olarak miyokart iskemisi gelişebilmektedir. Brakiosefalik atardamarı tıkaçıcı

hastalık karotis ve vertebral atardamar bölgelerini ilgilendiren inme olayına yol açabilmektedir. Kolda iskemi, egzersiz sırasında kramp şeklinde ağrıya (kol klodikasyonu olarak da adlandırılır) kendini belli etmektedir. Daha ağır olgularda özellikle daha distali tutan hastalıkta, istirahatte ağrı, parmaklarda kangrenli iskemi gelişebilmektedir.

### 4.2.2 Doğal seyri

Subklavyen darlığın doğal seyri hakkında az bilgi sahibi olunmasına karşın prognozun oldukça iyi olduğu görülmektedir. Sadece iç meme atardamarının revaskülarizasyon için kullanıldığı miyokart iskemili subklavyen çalma sendromu olan hastalarla inme ataklarıyla karakterize semptomatik brakiosefalik aterosklerozu olanların yaşamı tehdit edici klinik rahatsızlıklara sahip olduğu düşünülebilir. Ancak her semptomatik subklavyen atardamar tıkaçıcı hastalığı araştırılmalı ve tedavi edilmelidir. Revaskülarizasyon işlemlerinden sonra bile vertebrobaziler yetersizlik nüks edebilmektedir. Vertebrobaziler yetersizlik belirtilerini taklit edebilen küçük intraserebral damar hastalığı veya kalp ritim düzensizlikleri gibi başka sayısız rahatsızlık da bu durumu açıklayabilmektedir. Kolun hem proksimal hem de distali tutan tıkaçıcı hastalık klinik açıdan sorunlar yarattığı gibi o kolun sonlanımı da kötüdür.

### 4.2.3 Klinik muayene

Üst ekstremitate iskemisinin klinik tanısı, hasta öyküsü ve her iki koldan kan basıncı ölçümü, aksiller, brakial, radyal ve ulnar atardamar nabızlarının değerlendirilmesini kapsayan fizik muayeneyle dayanmaktadır. Oskültasyon üst ekstremitate muayenesinin önemli bir bölümünü oluşturduğu gibi oskültasyona supraklaviküler fossadan (çukurdan) başlanmalıdır. Nabız yokluğu, kolda ağrı, soluk renk, parestezi, soğukluk gibi belirtiler ve bulgular, her iki kol arasında farklı kan basınçları üst ekstremitate tıkaçıcı atardamar hastalığının ileri araştırmasını gerektirir. Radyal atardamarın koroner revaskülarizasyon için kullanıldığı veya alındığı hastalarda Allen testi uygulanmalıdır. Bu testle ulnar atardamardan kollateral kan akışının yeterli olduğu doğrulanmalıdır.

### 4.2.4 Tanısal yöntemler

#### 4.2.4.1 Dupleks ultrasonografisi

Subklavyen atardamarı tıkaçıcı hastalığın proksimal yerleşimi DUS uygulamasını zorlaştırmaktadır. Ancak, tıkaçıcı hastalıktan darlığı ayırt etme, vertebral kan akışının yönünü belirleme ve eşlik eden karotis atardamar darlığını araştırmada dupleks tarama özellikle değer taşımaktadır. İstirahatte retrograt vertebral kan akışı olmadığı zaman subklavyen çalma sendromu mevcut olabilir. Üst kolun tansiyon aletinin manşonuyla sıkılmasıyla yapılan dinamik muayene ve ardından hiperemi vertebral kan akışının yönünü değiştirebilmektedir.

#### 4.2.4.2 Bilgisayarlı tomografik anjiyografi

BTA kullanılarak üst ekstremitate aterosklerozu son derece ayrıntılı olarak görüntülenebilmektedir. Hatalı yorumlamalardan kaçınmak için doğuştan anomalilerin saptanması ve başın perfüzyonunu sağlayan dört damarın kesin olarak tanımlanması önem taşımaktadır. BTA, aksiyel düzlemde ve daha sonra üzerine çalışılmış görüntülerle etkileşim içinde analiz edilmelidir.

#### 4.2.4.3 Manyetik rezonans anjiyografi

Hem işlevsel hem de morfolojik bilgilerin edinilmesine olanak tanıdığı için MRG ve kontrastlı MRA kullanılması da düşünü-

melidir. Bu bilgiler antegrat ve retrograt perfüzyonu birbirlerinden ayırt etmede kullanılabilir. Damar duvarında ödem ve intravenöz kontrast madde uygulamasından sonra kontrast artışını tespit amacıyla MRA ile ardışık özel görüntü dizinleri kombine edilebilir. MRA, hem arterit hem de aterosklerozla ilişkilendirilebilen supraaortik damarlardaki genişleme ve darlığı saptayabilir. Çalma sendromundan kuşulanıldığında antegrat ve retrograt akışların değerlendirilmesi özellikle yararlı olmaktadır. İzlem çalışmaları için de MRA özellikle faydalıdır.

#### 4.2.4.4 Dijital subtraksiyon anjiyografisi

DSA, altın standart görüntülemesidir. Ancak, yerine giderek artan oranda BTA ve MRA gibi başka görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır.

#### 4.2.5 Tedavi

Artan bir ölüm riski altında olduklarından asemptomatik hastalar da dahil olmak üzere AEAH olanların tümüne ateroskleroza ilişkin risk faktörlerinin kontrolü teklif edilmektedir.<sup>113</sup>

Koroner bypass greftlemesi için iç meme atardamarının kullanılması planlanmış koroner hastalarında veya iki taraflı üst ekstremite lezyonlarında kan basıncı ölçümüne olanak sağlanması gibi bazı durumlarda asemptomatik hastaların revaskülarizasyonu gereklidir.

Semptomatik hastalar için endovasküler ve cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur.

İki teknikle yürütülen randomize çalışmalarda ne akut sonuçlar ne de uzun süre damar açıklık oranları karşılaştırılmıştır. Her iki yaklaşımla ciddi komplikasyon riski düşük oranlardadır. Özellikle nadiren vertebroziler inme riski bildirilmiştir. Üst ekstremite aterosklerotik lezyonları (çoğu subklavyen lezyonlar) halen birincil olarak endovasküler tekniklerle tedavi edilmektedir. Birincil girişimin teknik başarısı çok yüksek olup cerrahi tedaviye denk düzeydedir. Endovasküler tedavinin daha az invaziv özelliği cerrahi girişimlerin uzun süreli ve daha iyi olduğu varsayılan sonuçlarından daha üstündür.<sup>114</sup>

Damar girişi (ostiyal) lezyonları kendi kendine genişleyebilen stentler yerine tercih edilerek daha dakik bir şekilde yerleştirilebilen genişleyebilen balonlu stentlerle tedavi edilmelidir. Ayrıca bu lezyonlar büyük bir olasılıkla kalsifiye oldukları için bu durumda genişleyebilen balonlu stentlerin daha yüksek ışınal gücü yararlı olabilir.

Sixt ve ark.<sup>114</sup> birincil başarı oranlarını darlıkların tedavisi için % 100, tıkanıklıklar için % 87 olarak bildirmiştir. Stentleme işlemlerini balon anjiyoplastisiyle de karşılaştırmışlar, stent destekli anjiyoplasti sonrası 1 yıllık birincil damar açıklığı oranlarında iyileşme eğilimi (% 79'a karşın % 89) saptamışlardır. Damar tıkanıklıkları için birincil damar açıklık oranı % 83 idi.

De Vries ve ark.<sup>115</sup> darlık ve tıkanıklıklar için başlangıçta teknik başarı oranlarının sırasıyla % 100 ve % 65 olduğunu bildirmiştir. Girişimi uygulayanların cihazları ve deneyimi o zamandan beri iyileşmiş olup tıkanıklıkların tedavisi dahil olmak üzere daha iyi sonuçlarla ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmada uzun süreli klinik sonuçlar olumlu olduğu gibi 5 yıllık birincil damar açıklık oranı % 89 idi. Subklavyen atardamar tıkanıklıkları açısından cerrahi reimplantasyon düşük operatif mortalite ve morbiditeyle birlikte uzun süreli etkinlik göstermiştir. Yapay greftle karotis-subklavyen bypassı iyi bir cerrahi alternatiftir.<sup>116</sup>

Aksilloksiller ve subklavyen-subklavyen bypass girişimleri

gibi diğer ekstraanatomik bypass yöntemlerinin bu patoloji için üçüncü cerrahi alternatif olduğu düşünülmektedir. Genellikle ekstraanatomik onarımın gerçekleştirilmesini engelleyebilen birden çok damarı tutan aort ve supraaortik hastalıkları olanlarda, transtorasik yaklaşım uygulanmaktadır. Transpozisyon veya ekstraanatomik rekonstrüksiyonlara göre bu sonuncu yaklaşım daha yüksek morbidite ve ölüm oranlarıyla ilişkilidir.<sup>117</sup>

İleri yaş, yüksek cerrahi risk, sternotomi geçmişi veya kalsifiye olmuş çıkan aort transtorasik cerrahi yaklaşımın uygulanmasını engelleyebilir. Bu olgularda bir ekstraanatomik veya endovasküler yaklaşım uygulanabilmektedir.<sup>118</sup> Ancak, farklı tedavi seçeneklerini karşılaştırmak için randomize çalışmalar yapılmamıştır. Revaskülarizasyon mümkün değilse prostanoid infüzyonu ve torakoservikal sempatektomi gibi diğer tedaviler de düşünülebilir.<sup>119</sup>

#### Üst ekstremite atardamar hastalığının tedavisine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>
Semptomatik hastalarda revaskülarizasyon gereklidir.	I	C
Üst ekstremite aterosklerotik lezyonları olan hastalarda revaskülarizasyon gerekirse ilk olarak bir endovasküler strateji önerilir.	I	C
Cerrahi riski düşük hastalarda endovasküler tedavi başarısız olduğunda cerrahi düşünülmelidir.	IIa	C
Asemptomatik hastalarda meme atardamarı ile koroner bypass yapılmış veya yapılacak olması veya her iki üst ekstremite damarı tıkanmasında kan basıncını izlemek için revaskülarizasyon düşünülebilir.	IIb	C

<sup>a</sup> Öneri sınıfı

<sup>b</sup> Kanıt düzeyi.

### 4.3 Mezenterik atardamar hastalığı

#### 4.3.1 Tanımlama

Mezenterik atardamar hastalığı olanlar semptom vermeyebilirler.<sup>120</sup> Semptomatik mezenterik atardamar hastalığı sık görülmeyen, potansiyel olarak yeterince tanı konmamış, en azından iki içorgan atardamarının kalıcı darlığı veya tıkanıklığının neden olduğu bir durumdur. Çölyak damar gövdesiyle, superior ve inferior mezenter atardamarı arasında çok sayıda kollateral dolaşımın bulunması nedeniyle bir hatta iki içorgan damarının darlığı genellikle iyi tolere edilmektedir. İnförmezenter atardamar iç iliak atardamarların dallarıyla bağlantılar kurmaktadır. Ateroskleroz mezenterik atardamar hastalığının önde gelen (% 95) nedenidir. Tipik olarak mezenter atardamar hastalarında koroner atardamar hastalığı da dahil olmak üzere yaygın ate-

rosklerotik hastalık da mevcuttur.<sup>120,121</sup> Mezenterik atardamar hastalığının ateroskleroza bağlı olmayan nedenleri örneğin fibromusküler hastalık, Dunbar sendromu (çölyak damar gövdesinin arkuat bağla baskılanması) ve vaskülit tartışılmayacaktır.

#### 4.3.2 Klinik belirtiler

Mezenterik atardamar hastalığı genellikle karın ağrısıyla ortaya çıkmaktadır. Bu klinik sendrom ağrılı karın krampları ve tipik olarak öğün sonrasında oluşan kolik tarzı ağrıyla karakterizedir.<sup>121</sup> Hastalar iskemik gastropatiden rahatsız olabilir. Gastropati yiyecek korkusu, bulantı, kusma, ishal, emilim bozukluğu ve istenmeyen kilo kaybıyla ilişkilidir.<sup>122,123</sup> Mezenter atardamarı trombozu da kötü bir prognozla akut mezenter iskemisine neden olabilmektedir.

#### 4.3.3 Prevalansı ve doğal seyri

Toplum genelinde mezenterik atardamar hastalığının görülme sıklığı yaklaşık 1/100.000-yıl şeklindedir.<sup>124</sup> Aterosklerotik hastalığı bilinen kişilerde mezenterik atardamar hastalığının yaygınlık derecesi % 8-70 arasında değişebilmektedir. Birden fazla splanknik atardamarda % 50'den fazla daralma ise olguların %15'ine dek görülmektedir.<sup>125-128</sup> Abdominal aort anevrizması, aortoiliyak tıkaçıcı hastalığı ve infrainguinal ÜEAH'si olan hastaların sırasıyla % 40, 29 ve 25'inde üç içorgan atardamarının en azından birinde önemli daralmaya rastlanmaktadır.<sup>120</sup> Mezenterik atardamar hastalığının gelişmesine yatkınlaştırıcı durumlar arteriyel hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara içimi ve hiperkolesterolemiyi içermektedir. Tedavi edilmemiş mezenterik atardamar hastalığı açlık, bağırsak enfarktı ve ölüme yol açabilmektedir.

#### 4.3.4 Tanısal strateji

Mezenterik atardamar hastalığında DUS tercih edilen görüntüleme yöntemi haline gelmiştir.<sup>129-133</sup> Bir öğün sonrası testle aç hastada küçük görülebilecek olan hız ve türbülanslar artırılarak tanısal performans iyileştirilebilir. Aç hastada önemsiz görünebilen artmış hız ve türbülanslar ortaya çıkartılabilir. DUS sonuçları ikna edici değilse semptomatik mezenterik atardamar hastalığının klinik tanısını desteklemek için BTA ve gadolinyum kontrastlı MRA yararlı başlangıç testleridir.<sup>134-137</sup> Yakın zamanda splanknik iskemiyi saptamak ve tedaviyi yönlendirmede tanısal test olarak 24 saatlik gastrointestinal tonometri testi onaylanmıştır.<sup>138</sup> Esasen gastrointestinal tonometri testi bağırsak lümenindeki CO<sub>2</sub>'yi ölçmektedir. Gastrointestinal perfüzyonun azaldığı durumlarda oksijen sevki kritik düzeyin altına düşerek (lokal laktik asidoza ve CO<sub>2</sub> üretimine neden olan anaerobik hücre metabolizmasına yol açtığı konseptine dayanarak) lokal perfüzyon risk altına girdiğinde lümen içi CO<sub>2</sub> yükselmiştir.

İskemik kolit tanısı sıklıkla bağırsak endoskopisi sırasında alınan biyopsinin histopatolojik incelemesiyle konmaktadır. DSA'nın hâlâ altın standart tanısal test olduğu düşünülmese rağmen kullanımı girişime ilişkin görüntülemeyle sınırlıdır.<sup>139,140</sup>

#### 4.3.5 Prognostik sınıflandırma

Asemptomatik mezenterik atardamar hastalarında 5 yıllık ölüm oranı tahminen % 40, üç ana içorgan atardamarının tümü etkilediğinde % 86'a ulaştığı tahmin edilmektedir.<sup>120</sup> Asemptomatik kişilerde yaygın mezenterik atardamar hastalığının artan kardiyovasküler ölüm oranlarının bir belirteci olduğu düşünül-

#### Semptomatik ve kronik mezenterik iskemisinin tanısına ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kay <sup>c</sup>
Mezenterik atardamar hastalığı olduğundan kuşku-kullanılarda ilk basamak tanısal test olarak DUS tercih edilir.	I	A	129-133, 138
DUS ikna edici değilse BTA veya gadolinyum kontrastlı MRA gereklidir.	I	B	135-137, 139, 141
Özellikle endovasküler tedavi işlemleri sırasında kateter kullanılarak anjiyografi yapılması gerekir.	I	C	-

<sup>a</sup> Öneri sınıfı

<sup>b</sup> Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup> Kaynaklar

BTA = bilgisayarlı tomografik anjiyografi; DUS = dupleks ultrasonografisi; MRA = manyetik rezonans anjiyografi

melidir. Bu tespit kardiyovasküler risk faktörlerinin agresif tedavisini haklı göstermektedir.

#### 4.3.6 Tedavi

Güncel raporlar stentli veya stentsiz endovasküler tedavinin, mezenterik atardamar hastalığının revaskülarizasyonu için açık cerrahiye göre daha düşük perioperatif ölüm oranlarına sahip olabildiğini düşündürmektedir. Hastanede yatan 22.000'i aşkın sayıda hastada gerçekleştirilen bir ABD ulusal örneklem analizinin retrospektif verileri (1988-2006) cerrahi baypasa göre endovasküler tedavi sonrası ölüm oranının daha düşük olduğunu düşündürmüştür (% 13'e göre % 3.7;  $P < 0.01$ ).<sup>142</sup> Ayrıca, cerrahi gruba göre endovasküler grupta daha düşük sıklıkla bağırsak rezeksiyonu yapılmıştır (% 7'e karşın % 3,  $P < 0.01$ ). Bağırsak rezeksiyonu genellikle yüksek bir hastane içi ölüm oranıyla ilişkilendirilmiştir [sırasıyla, perkütan translüminal anjiyoplasti (PTA)/stentleme % 25 ve cerrahi % 54]. Stentlemeyle birlikte veya yalnız başına anjiyoplasti sonrasında bildirilen daha düşük ölüm oranları mümkünse bu stratejinin teklif edilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu yararın sürekliliğini belirlemek için uzun vadeli çalışmaların verilerine gerek vardır. Şimdiye kadar hiçbir randomize kontrollü çalışma yapılmamıştır.

Olguların %100'e varan bölümünde revaskülarizasyon sonrası semptomların geçtiği bildirilmiş olmasına rağmen endovasküler tedavi sonrası yeniden daralma sık (% 29-40) görülebilmektedir. Bu stratejiyi destekleyen kontrollü veriler olmasına rağmen işlem sonrası 4 hafta ikili antitrombositler tedavi ardından uzun süreli aspirin tedavisi standart tedavi yöntemi olmuştur. Altı ila 12 ayda bir DUS ile izlem önerilmektedir. İlaç salan stentlerin, genişleyebilir stentlerin veya çıplak metal stentlerle ilaç salan balonların kullanılması henüz geniş çaplı çalışmalarda değerlendirilmemiştir.

### Mezenterik atardamar hastalığı tedavisine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kay <sup>c</sup>
Semptomatik mezenterik atardamar hastalığı olanlarda revaskülarizasyon düşünülmelidir.	Ila	B	120, 143-150
Revaskülarizasyon endikasyonunda ilk basamak tedavi olarak endovasküler tedavi düşünülmelidir.	Ila	C	-

<sup>a</sup> Öneri sınıfı

<sup>b</sup> Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup> Kaynaklar

## 4.4 Böbrek atardamarı hastalığı

Böbrek atardamarı hastalığının ileri yaş, yaygın biçimde görülen hipertansiyon, diabetes mellitus, böbrek hastalığı, aortoiyak tıkaçıcı hastalık ve KAH ile birlikte aterosklerozla olan ilişkisi giderek artmaktadır. Yaşlı toplumlarda olguların yaklaşık % 90'ından ateroskleroz sorumlu olup genellikle ana böbrek atardamarının giriş yeri, proksimal üçte biri ve perirenal aortu etkiler. Fibromusküler displazi ve arterit daha düşük sıklıkla görülen nedenlerdir. Potansiyel böbrek vericilerinde anjiyografi taramaları böbrek atardamarı darlığının (BAD) asemptomatik olabildiğini ve kan basıncı normal bireylerin % 3-6'sında BAD bulunabildiğini göstermektedir.<sup>152</sup>

### 4.4.1 Klinik belirtiler

Böbrek atardamarı darlığının önemli klinik belirtileri tedaviye dirençli hipertansiyon, nedeni açıklanamayan böbrek yetmezliği ve aniden şiddetlenen akciğer ödemi içerir (Tablo 4). BAD arteriyel hipertansiyon ve/veya böbrek yetmezliğine neden olabilir veya kötüleştirir. Böbreğin yetersiz perfüzyonu renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) etkinleştirerek esasen fibromusküler displazili genç hastalarda klasik renovasküler hipertansiyona neden olmaktadır.<sup>151,153</sup> Ancak ateroskleroz hastalarında, böbrek atardamarı darlığı daha önce var olan esansiyel hipertansiyonun akut ve subakut olarak hızla ilerlemesini, genellikle çift taraflı böbrek hastalığında görülen şiddetli akciğer ödemi tetikleyebilmektedir.<sup>151</sup> BAD'nin şiddet derecesiyle iskemik nefropatinin arasındaki ilişki yakın zamanda sorgulanmıştır.<sup>154,155</sup> Böbrek atardamarı darlığında böbreğin filtrasyon kapasitesindeki kayıp yalnızca perfüzyon yetersizliğine değil aynı zamanda yinelenen mikroembolilerle ilişkili olabilir.

Şiddetli çift taraflı böbrek atardamarı darlığında veya tek bir fonksiyonel böbreğin darlığında böbrek yetmezliği oluşabilmektedir.

Böbrek hastalığı ve renovasküler hastalık KVH ve hipertansiyon oluşumunu desteklemektedir. RAAS ve sempatik sinir sisteminin etkinleşmesi, GFH'de azalma veya eşlik eden başka aterosklerotik damar yatakları aterosklerotik böbrek atardamarı darlığı hastalarında KVH riskinin artmasıyla sonuçlanabilmektedir.<sup>157-159</sup> Esansiyel hipertansiyon hastalarında böbrek atardamarı darlığıyla birlikte sol ventrikül hipertrofinin prevalansı % 79 ve 46 düzeyinde olup mortalite ve morbiditeyi önemli derecede etkilemektedir.<sup>160-162</sup>

**Tablo 4** BAD tanısının düşünülmesi gereken klinik durumlar

Klinik belirtiler
• Otuz yaşından önce ve 55 yaşından sonra hipertansiyon başlangıcı
• Özellikle tiyazit diüretikleri alanlarda hipokaleminin eşlik ettiği hipertansiyon
• Hipertansiyon ve abdominal üfürüm
• Hızla kötüleşen hipertansiyon (önceden kontrol altına alınmış hipertansiyonun aniden ve kalıcı şekilde kötüleşmesi)
• Tedaviye dirençli hipertansiyon (bir diüretigi de içeren uygun üçlü ilaç rejimine rağmen kan basıncının kontrol altına alınması)
• Son organ hasarının eşlik ettiği habis hipertansiyon (örn: akut böbrek yetmezliği, şiddetli akciğer ödemi, hipertansif sol ventrikül yetersizliği, aort diseksiyonu, yeni başlangıçlı görme bozukluğu ve nörolojik bozukluk ve/veya ilerlemiş retinopati)
• Yeni azotemi veya bir anjiyotensini dönüştürücü enzim inhibitörü veya anjiyotensin II reseptör blokleri verildikten sonra kötüleşmiş böbrek işlevleri
• Nedeni açıklanamayan hipotrofik böbrek
• Nedeni açıklanamayan böbrek yetmezliği

BAD = böbrek atardamarı darlığı

### 4.4.2 Doğal seyri

Aterosklerotik böbrek atardamarı darlığına ilişkin veriler tutarlı değildir. Daha yakın zamanda yapılan çalışmalar hastaların yalnızca % 1,3-11,1'inde hastalığın önemli derecede ilerleyerek ileri derecede darlık veya tıkanmaya neden olduğunu göstermektedir. Daha eski çalışmalar 5 yılda tıkanma oranlarının % 18'e çıktığını belgelemiştir.<sup>163-166</sup> Tek taraflı, çift taraflı darlık, diğer böbrekte tıkanıklık durumunda 2 yıl sonra böbreklerin sırasıyla % 3, 18 ve 55'i işlevlerini kaybetmişti.<sup>167</sup>

### 4.4.3 Tanısal strateji

Başlangıçta tanısal değerlendirme, fizik muayene, diğer olası ikincil hipertansiyon nedenlerinin dışlanması ve ayakta kan basıncı ölçülmesini içerir. Tablo 4'de listelendiği gibi böbrek atardamarı darlığından kuşku edilen klinik durumlarda böbrek atardamarının görüntülenmesi düşünülmelidir.

Böbrek atardamarlarının aterosklerotik darlığı için DUS birinci basamak tarama yöntemi olmaktadır. Darlığı derecesi ve akış hızları ve damar direnci gibi fizyolojik kalıpların değerlendirilmesi için seri şekilde çekilebilir. Böbrek atardamar darlığını saptamada en sık darlık yeri sonrasında türbülansla ilişkili olan ana böbrek atardamarında doruk sistolik hızda artış kullanılmakta olup anjiyografik  $\geq$  % 60 oranında böbrek atardamarı darlığını % 71-98 duyarlılık ve % 62-98 özgüllükle saptayabilmektedir.<sup>168-170</sup> Önemli derecede (> % 60) darlığı tanımlamak için birkaç dupleks US ölçütü kullanılmalıdır. Bu ölçütler, interlober veya segmental atardamarların görüntülenmesini içerir. Ayrıca her iki böbreğin intrarenal direnç indeksi arasındaki farkın, atlanmış sistolik doruk akımın, gecikmiş ivmelenme (akselerasyon) ve artmış ivmelenme zamanının hesaplanmasını da kapsar.<sup>171-173</sup>

Bu ölçütler daha düşük özgüllükte olup doruk sistolik akış hızına dayanan tanının desteklenmesi için kullanılmalıdır. DUS'ta sıklıkla gözlenen dezavantajlar böbrek atardamarının tümüyle görüntülenememesi, spektral Doppler izlemi sırasında en yüksek sistolik hızın atlanmasıdır. Aksesuar böbrek atardamarları da yeterince incelenemez veya tanımlanamaz. DUS'un doğruluk derecesi uygulayıcıya bağlıdır.

Hem 3 boyutlu MRA hem de çok dedektörlü BTA'nın, hemodinamik açıdan önemli darlıkların tespitinde mükemmel gözlemciler ve yöntemler arası uyumlu, eşdeğer ve yüksek duyarlılıkta (> % 90) olduğu gösterilmiştir.<sup>174</sup>

Halen BTA, MRA'ya göre daha yüksek uzamsal çözünürlük sağlamaktadır. Ayrıca daha kolay bulunabilir olmasına rağmen iyotlu kontrast madde kullanılması BTA'yı böbrek işlev bozukluğu olan hastalar için ilgi çekici olmayan bir yöntem haline getirmektedir.

Gadolinium kontrastlı MRA, böbrek atardamarları, çevreleyen damarlar, böbrekte kitle ve bazen böbrek işlevlerini mükemmel tanımlar. Artefaktlar nedeniyle böbrek atardamarında stent olan MRA hastalarda daha az yararlıdır. Ayrıca, MRA lümen darlığının derecesini abartılı değerlendirme eğilimindedir. Gadolinium kontrastlı MRG ile nefrojenik sistem fibrozu halen bir kaygı nedeni olup görülme sıklığı diyaliz hastalarında %1 ila % 6 arasında değişmektedir. Glomerüler filtrasyon hızının 30 mL/dk'den düşük olmasının bir kontrendikasyon oluşturduğu belirtilmiştir.<sup>175</sup>

Son yıllarda önemli böbrek atardamarı darlığını tanımlamak

#### BAD için tanısal stratejilere ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kay <sup>c</sup>
BAD tanısı koymak için ilk basamak görüntüleme testi olarak DUS önerilmektedir.	I	B	171, 172
BAD tanısı koymak için BTA (kreatinin klirensi >60 mL/dk olan hastalarda) önerilmektedir.	I	B	151, 174
BAD tanısı koymak için MRA (kreatinin klirensi >30 mL/dk olan hastalarda) önerilmektedir.	I	B	174
Klinik kuşku indeksinin yüksek olduğu ve girişimsel olmayan testlerin sonuçlarının kesin olmadığı durumlarda, (girişime hazırlanırken) BAD'nin tanısal testi için DSA önerilmektedir.	I	C	-
BAD tanısı koymak için yararlı tarama testleri olarak kaptopril böbrek sintigrafisi, seçici böbrek toplardamarı renin ölçümleri, plazma renin aktivitesi ve kaptopril testi önerilmemektedir.	III	B	151, 178

<sup>a</sup> Öneri sınıfı

<sup>b</sup> Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup> Kaynaklar

BTA = bilgisayarlı tomografik anjiyografi; DSA = dijital subtraksiyon anjiyografi; DUS = dupleks ultrasonografisi; MRA = manyetik rezonans anjiyografi; BAD = böbrek atardamarı darlığı.

için özel bir basınç ölçerle translezyonal basınç gradyanının ölçümü önerilmiştir. İstirahatte lezyonun distalindeki basınçla aort basıncı arasındaki orantının 0,9'dan düşük olması renin üretimindeki artışla ilişkilendirilmiştir.<sup>151</sup> Bu oranı papaverinin tetiklediği hiperemik sistolik basınç gradyanıyla (> 21 mm Hg) korelasyon gösterir.<sup>176</sup> Dopaminin neden olduğu 20 mm Hg üstü bir ortalama basınç gradyanı böbrek stentlemesine verilen yararlı bir kan basıncı yanıtını öngörmüştür.<sup>177</sup>

DSA genellikle anjiyoplasti öncesi görüntüleme ve darlığın nicel değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Klinik açıdan böbrek atardamarı darlığından çok kuşulanılan ve başka bir anjiyografik inceleme (veya koroner anjiyografi) planlanan hastalarda veya girişimsel olmayan görüntülemenin kesin sonuç vermediği olgularda kullanılması düşünülebilmektedir.

#### 4.4.4 Prognostik sınıflandırma

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan hastalar arasında böbrek atardamarı darlığı olanların yaşam beklentisi son derece kötüdür.<sup>179</sup> SDBH'si olmayan böbrek atardamarı darlığı hastalarında da yaşam beklentisi anlamlı derecede kısalmıştır.<sup>179</sup> Başlangıçta serum kreatinin konsantrasyonları revaskülarizasyondan önce <1,2 mg/dL, 1,2-2,5 mg/dL ve >2,5 mg/dL olanların 2 yılda ölüm oranları sırasıyla % 5, 11 ve 70 idi.<sup>180</sup> Hastaların % 80'den fazlası kardiyovasküler olaylar nedeniyle ölmektedir.

#### 4.4.5 Tedavi

Aterosklerozdan ikincil korunma ötesinde böbrek atardamar hastalığının tedavisi kan basıncının kontrolü ve böbrek işlevlerinin korunmasını hedeflemelidir.

##### 4.4.5.1 Tıbbi tedavi

Böbrek atardamarı darlığı olanlarda hipertansiyonun tedavisinde ADE inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokerleri etkili olup böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatabilir.<sup>181</sup> Hemodinamik açıdan önemli böbrek atardamarı darlığı olan hastaların çoğu zorlanmadan RAAS blokajını tolere etmektedir. Ancak, ADE inhibitörleri glomerüler kılcal damarlarındaki hidrostatik basıncı GFH'de geçici bir azalma ve serum kreatininde artışa neden olacak kadar düşürebileceği için dikkatli ve yakından izlemi gerektirmektedir. Glomerüler filtrasyon hızında önemli bir düşüş ( $\geq 30$ ) (veya serum kreatininde 0,5 mg/dL artış) renal revaskülarizasyonu düşünmenin gerekçesini oluşturabilir. Her iki böbrekte atardamar darlığı olanlarda veya lezyon tek bir işlevsel böbreği etkilediğinde ADE inhibitörlerinin kullanılması sakıncalıdır.

Tiyazitler, hidralazin anjiyotensin II reseptör blokerleri ve beta blokerlerin de böbrek atardamarı darlığı olan hastalarda hedeflenen kan basınçlarını gerçekleştirilmede etkili olduğuna ilişkin kanıtlar mevcuttur.<sup>182-184</sup>

Aterosklerotik böbrek atardamarı darlığı olan hastaların hepsi Avrupa Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Kılavuzlarına (European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention) göre tedavi edilmelidir.<sup>24</sup>

##### 4.4.5.2 Revaskülarizasyon

Potansiyel revaskülarizasyon stratejisine ilişkin karar, yaşam beklentisi, eşlik eden hastalıklar, kan basıncı kontrolünün derecesi ve böbrek işlevleri gibi hastanın bireysel karakteristik özelliklerine dayanması gerekir.

Agresif tanı ve renal revaskülarizasyon zamanlamasının yararını destekleyen kanıtlar halen kesin değildir. Yalnızca tıbbi tedavi alan hastalar arasında morbidite ve mortalitede kötüleşmeyle birlikte böbrek işlevlerinde bozulma riski mevcuttur. Böbrek atardamarının revaskülarizasyonu, tüm girişimsel işlemlerde olduğu gibi böbrek işlevleri ve kan basıncında acilen iyileşme sağlayabilir. Hastaların küçük bir yüzdesinde mortalite veya

belirgin morbiditeye yol açabilmektedir. Özellikle acilen tehlike veya ilerleme riski arz etmeyen renovasküler lezyonlar için bu tespit doğrudur. Anatomi ve işlevsel açıdan önemli böbrek atardamarı darlığı olan, sol ventrikül işlevleri korunmuş, böbrek iskemisiyle birlikte akut oligo/anürik böbrek yetmezliği hastalarında ani başlangıçlı veya aniden alevlenmiş klinik akciğer ödemi veya konjestif kalp yetersizliği senaryolarında böbrek revaskülarizasyonunun gerçekleştirilmesi gerektiği konusunda genel bir uzlaşma mevcuttur.

#### 4.4.5.2.1 Kan basıncı kontrolünde revaskülarizasyonun etkisi

İki bin yedi yılından önce yayınlanmış 21 kontrol grupsuz stentleme/anjyoplasti serisinde 3368 hasta tek bir mortalite oranı kalıbı göstermemiştir. Arteriyel hipertansiyon hastalarında belgelenmiş şifa, iyileşme veya kötüleşme oranları sırasıyla % 4-18, % 35-79 ve % 0-13 arasında değişmiştir. İki çalışma çift taraflı hastalığı veya tek işlevsel böbrekte darlık (global iske mi) olan hastalarda stent yerleştirilmesinden sonra New York Kalp Derneği işlevsel sınıfında istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma olduğunu rapor etmiştir. Konjestif kalp yetersizliği olan ve koroner atardamar hastalığı ile ilişkili olmayan akciğer ödemi nedeniyle defalarca hastaneye alınan bu hastalarda renal revaskülarizasyon volümü yükünü iyileştirmiş, diüretiklere duyarlılığı normale döndürmüş ve yeniden hastaneye yatırılma oranlarını düşürmüş olması bazı bireysel hasta kategorilerinin renal revaskülarizasyondan belirgin derecede yarar sağladığını düşündürmektedir.<sup>185-188</sup>

Üç RKÇ,  $\geq 6$  aylık izlem boyunca endovasküler tedaviyi tıbbi tedaviyle karşılaştırmıştır.<sup>166,183,189</sup> Bu çalışmaların küçük çaplı olduğu klinik sonuçlar açısından yeterli (istatistiksel) güce sahip olmadıkları kayda değer. Stentler nadiren kullanılmış, tıbbi tedaviler hem çalışmalar arasında hem de aynı çalışma içinde farklılık göstermiştir. Kırk dokuz hastayı kapsayan bir randomize çalışmada araştırmacılar tek taraflı aterosklerotik böbrek atardamarı darlığında endovasküler tedavinin antihipertansif ilaçların sayısını azaltabildiği sonucuna varmış olmasına rağmen,<sup>189</sup> eskiden gerçekleştirilen kontrol grupsuz çalışmalar kan basıncını düşürme potansiyelini abartılı değerlendirmiştir. Yüz altı hastayı kapsayan DRASTIC (Hollanda Böbrek Atardamar Darlığı Girişimi Ortak Çalışması) çalışmasında,<sup>166</sup> sistolik ve diyastolik kan basınçları veya böbrek işlevleri açısından anjiyoplasti ve ilaç tedavisi grupları arasında önemli farklılıklar olmamasına rağmen anjiyoplasti grubunda günlük ilaç dozları azaltılmıştır. Ancak bu üç çalışmanın bir metaanalizinde anjiyoplasti sonrasında sistolik ve diyastolik kan basınçlarında anlamlı bir iyileşme olduğu bildirilmiştir.<sup>190</sup> Tıbbi tedaviyle birlikte stent anjiyoplastiyi yalnızca tıbbi tedaviyle karşılaştıran iki güncel randomize çalışma [ASTRAL (Böbrek Atardamarı Lezyonları için Anjiyoplasti ve Stentleme Çalışması) ve STAR (Aterosklerotik Böbrek Atardamarı Darlığı ve Böbrek İşlev Bozukluğu olan Hastalarda Stent Yerleştirme)] kan basıncında önemli bir farklılık olduğunu gösterememiştir.<sup>191,192</sup> Ancak ASTRAL çalışmasında günlük ilaç dozajı azalmıştır.<sup>191</sup>

#### 4.4.5.2.2 Böbrek işlevleri üzerine revaskülarizasyonun etkisi

Perkütan revaskülarizasyona birlikte tıbbi tedaviyi yalnızca tıbbi tedaviyle böbrek işlevlerini iyileştirmeleri açısından karşılaştıran şimdiki kadar yapılmış en geniş çaplı çalışma ASTRAL çalışmasıdır.<sup>191</sup> Çalışmaya revaskülarizasyon gereksinmesinin kesin olmadığı aterosklerotik böbrek atardamarı darlığı olan 806 hasta katılmıştı. Hastaların % 59'unda % 70'i aşkın böbrek atardamarı darlığı, % 60'ının serum kreatinin düzeylerinin  $\geq 150$   $\mu\text{mol/L}$  olduğu bildirilmiştir. Ortalama 33,6 aylık izlemde (1-4 yıl) yaygın iskemisi, bozulmuş veya hızla azalan böbrek işlevleri olanlar gibi en yüksek riskli gruplarda bile böbrek işlevleri ile

böbrek ve kalp-damar sistemini ilgilendiren olayların tümünde dikkat çekici farklılık bulunmamaktaydı. Çalışmanın birincil sonnoktası olan ve zamana göre serum kreatinin konsantrasyonu tersinir değerinin ortalama eğimi olarak hesaplanan zamanla böbrek işlevlerindeki düşüş, revaskülarizasyon grubunda biraz daha yavaş seyirli olmasına rağmen farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Yüz kırk hastanın katıldığı çok merkezli STAR çalışması kreatinin klirensinde  $\geq \% 20$ 'lik düşüşü tespit amacıyla tasarlanmıştır.<sup>192</sup> İkinci yıllarda stentli grupta hastaların % 16'sı, tıbbi tedavi grubunda ise % 22'si birincil sonnoktaya ulaşmıştı. Etki tahminindeki geniş güven aralığı bilindiğine göre aradaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı ve ikna edici değildi. Stentlemeye randomize edilmiş hastaların % 50'sinden fazlasında böbrek atardamarının  $< \% 70$  oranında daralmış olduğu ve hastaların % 28'ine darlık % 50'den fazla olmadığı için stent takılmadığı (% 19) kayda değer bir durumdu. Bu istatistiksel açıdan büyük ölçüde güçlü olmayan çalışmanın böbrek işlevlerindeki bozulmanın başarılı revaskülarizasyon girişime rağmen daha fazla kötüleşebildiğini göstermiş olması ateroskleroz risk faktörlerinden etkilenmiş önemli bir parankim bileşeniyle karakterize iskemik nefropatinin karmaşık nedenleri olduğunu vurgulamaktadır. Ayrıca, teknik beceriler yeterli olmadığı takdirde, stentle ilgili kayda değer sayıda komplikasyonların (biri enfeksiyon kapmış hematoma diğeri böbrek işlevlerinin diyalize kadar giden kötüleşme olmak üzere işleme ilişkili iki ölüm olayı) oluşabildiğini göstermiştir.

#### 4.4.5.2.3 Revaskülarizasyonun sağkalıma etkisi

ASTRAL ve STAR çalışmalarında sağkalım üzerine revaskülarizasyonun etkisi açısından ikincil sonnoktalarda-kardiyovasküler nedenli ölüm ve morbidite-herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Konservatif tedaviyle revaskülarizasyonu karşılaştıran iki ardışık hasta kayıtlarının güncel bir analizi revaskülarizasyon kohortunda ölüm oranlarında %45'lik bir azalma olduğunu göstermiştir.<sup>193</sup> Şimdiye kadar cerrahi veya endovasküler girişimler uygulanan hastalar arasında sağkalım açısından belirgin farklılıklar olmamasına rağmen yalnızca az sayıda çalışma bu sorunu doğrudan ele almıştır.

Proteinüri ( $> 1\text{g}/24\text{ s}$ ), böbrek atrofisi, ağır böbrek parankim hastalığı ve şiddetli derecede yaygın intrarenal arteriyol hastalığı gibi birkaç faktör renal revaskülarizasyondan kötü sonuçlar alınacağını öngörebilir veya kontrendikasyon oluşturabilir. Ayrıca, cerrahi revaskülarizasyon sırasında renal ateroembolizasyonun olumsuz sonuçları belgelenmiştir.<sup>194</sup> Benzer şekilde perkütan revaskülarizasyon ateroembolizasyonu uyarabilmektedir.<sup>192,195,196</sup>

Böbreğe stent yerleştirmenin potansiyel fizyolojik yararı iskemik böbreğin (böbreklerin) renin üretiminin uyarımı ve sonuçta anjiyotensin ve aldosteron üretimini azaltan, dolayısıyla periferik atardamarların vazokonstriksiyonunu hafifleten ve hipovolemiyi engelleyen reperfüzyonunun sağlanmasıdır. Böbrek perfüzyonunda iyileşme, glomerüler filtrasyonu hızlandırarak sodyum diürezini teşvik eder. Ayrıca, hümorale etkinleşmenin azalması, sol ventrikül kitlesinde azalma ve diyastolik işlev bozukluğunun iyileşmesiyle sonuçlanabilmektedir.<sup>197-199</sup>

ASTRAL çalışması klinik açıdan revaskülarizasyona gerek duyan hastaların nasıl tedavi edildiğine ilişkin bilgiler sağlamamıştır. İki süregelen RKÇ bu sorunu ele almaktadır. CO-RAL (Aterosklerotik Böbrek Lezyonlarında Kardiyovasküler Sonuçlar) çalışması sistolik hipertansiyonlu hastalarda  $> \% 60$  BAD'ı (sistolik basınç gradyanı  $> 20$  mmHg) stentlemenin kardiyovasküler ve renal olayların görülme sıklığını azalttığı kuramını test etmektedir. RADAR (Hemodinamik Açıdan Önemli Aterosklerotik böbrek Atardamarı Darlığında En İyi Tıbbi Tedaviye Karşın En İyi Tıbbi Tedaviyle Birlikte Böbrek Atardamarı Stentlemesini Karşılaştıran Randomize, Çok Mer-

kezli, Prospektif Çalışma) çalışması 300 hastada böbrek işlevlerindeki değişiklik üzerine renal stentlemenin etkisini araştırmaktadır.<sup>200</sup>

4.4.5.2.4 *Endovasküler revaskülarizasyonun teknik sonuçları*  
Fibromusküler displazik lezyonlar için gerektiğinde stent yerleştirilmesiyle birlikte balon anjiyoplastisi önerilmektedir.<sup>201-204</sup>

### Öneriler: Böbrek atardamarı darlığı için tedavi stratejileri

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kay <sup>c</sup>
<b>Tıbbi tedavi</b>			
Tek taraflı BAD ile ilişkili hipertansiyonun tedavisinde ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ve kalsiyum kanal blokerleri etkili ilaçlardır.	I	B	166, 182, 183, 189, 192, 219
Çift taraflı ileri derecede BAD ve tek bir işlevsel böbreğin atardamarında darlık olgusunda ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerlerinin kullanılması sakıncalıdır.	III	B	151, 166, 182, 183, 189, 192
<b>Endovasküler tedavi</b>			
Ateroskleroza bağlı semptomatik % 60'ı aşkın oranda BAD'de tercihan stentlemeyle birlikte anjiyoplasti düşünülebilir.	IIb	A	151, 201-204
Anjiyoplasti gerekliliği durumunda aterosklerotik ostiyal BAD'de stentleme önerilmektedir.	I	B	205, 220
Böbrek işlev bozukluğu olanlarda BAD tedavisi için endovasküler girişim düşünülebilir.	IIb	B	193, 206, 221-223
Böbrek atardamarı darlığı olanlarda, nedeni açıklanamayan yinelenen konjestif kalp yetersizliği veya ani akciğer ödemi geçirenlerde, sistolik sol ventrikül işlevleri korunmuş olduğu takdirde BAD'nin stentlemeyle birlikte veya yalnız başına balon anjiyoplastisi ile tedavisi düşünülebilir.	IIb	C	-
<b>Cerrahi tedavi</b>			
Cerrahi aort onarımı geçiren, böbrek atardamarları kompleks bir anatomiye sahip hastalarla, başarısız bir endovasküler girişimden sonra cerrahi revaskülarizasyon düşünülebilir	IIb	C	-

<sup>a</sup> Öneri sınıfı

<sup>b</sup> Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup> Kaynaklar

ADE = anjiyotensini dönüştürücü enzim; BAD = böbrek atardamarı darlığı.

Aterosklerotik böbrek atardamarı darlığı olgularında böbrek atardamarı aterosklerotik lezyonlarının tedavisi için stentlemenin tutarlı biçimde balon anjiyoplastisine göre üstün olduğu kanıtlanmıştır. Yeniden darlık oluşum oranları % 3,5 ila yaklaşık % 20 arasında değişmektedir.<sup>206,207</sup> Henüz ilaç salan stentlerin anlamlı derecede daha iyi sonuçlar sağladığı gösterilememiştir.<sup>208,209</sup> Stent takılı böbrek atardamarı darlığının uygun tedavisi henüz tanımlanmamıştır. Balon anjiyoplastisi, çıplak metal stent, kaplı stent ve ilaç salan stent yerleştirme uygulamaları halen araştırma evresindedir.<sup>210-213</sup> Distal koruma cihazlarının rolü hâlâ tartışma konusudur. Birkaç umut verici tek merkezli rapor sonrasında yürütülmüş küçük çaplı bir randomize çalışmanın sonuçları<sup>196</sup> stentle revaskülarizasyon sırasında birlikte glikoprotein IIb/IIIa-reseptör antagonisti kullanılmadığı takdirde distal filtre korunma cihazının böbrek işlev sonuçlarını anlamlı derecede iyileştirdiğini göstermiştir.

#### 4.4.5.2.5 *Cerrahi revaskülarizasyonun rolü*

Böbrek atardamarı cerrahisi, cerrahi aort onarımı geçiren hastalarla böbrek atardamarlarında kompleks hastalığı olanlar (örn: anevrizmalar veya öncel başarısız endovasküler girişimler) için önemli yararlar sağlamaktadır. Otuz günlük mortalite oranları % 3,7 ila % 9,4 arasında değişmektedir. Beş yıla varan izlem sonrasında yeniden operasyona gereksinim % 5-15 ve sağkalım oranları ise % 65-81 olarak bildirilmiştir.<sup>214-218</sup> Cerrahi revaskülarizasyon karşıtı savlar eşlik eden hastalıkları olanlarda daha yüksek cerrahi mortalite ve endovasküler onarıma eşdeğer yararları kapsamaktadır.

Böbrek atardamarı darlığı olan hastalarda yayınlanmış ve halen devam eden pivot çalışmaların listesi Ek 4'de sunulmuştur.

## 4.5 Alt ekstremite atardamar hastalığı

### 4.5.1 Klinik belirtiler

AEAH, Fontaine veya Rutherford sınıflandırmasına göre kategorilere ayrılan birkaç farklı klinik tabloya sahiptir (*Tablo 5*). Benzer boyutta ve hastalık ilerleme düzeyinde olsa bile hastalık belirtileri ve şiddet derecelerinin hastadan hastaya değişebilmesi önemlidir.

#### 4.5.1.1 *Semptomlar*

Birçok kişi hastalık belirtileri vermez. Bu durumda AEAH tanısı klinik muayene (nabız alınmaması) veya ABK ile konur. Hastalık belirtileri göstermeyenlerin de kardiyovasküler olaylar açısından yüksek risk altında olduğu önemli bir saptamadır.

AEAH'nin en tipik belirtisi yürümeyle baldırlarda artan ve istirahatle hemen geçen ağrıyla karakterize aralıklı klodikasyondur (Fontaine evre II; Rutherford derece I). Daha proksimal düzeydeki atardamar tıkanıklığında (örn: aortoiliyak segmentte) hastalar ağrının uyluklara ve kalçalara yayıldığından yakınlabilirler. Çift taraflı şiddetli hipogastrik hastalıkla ilişkili yalnızca kalçayı etkileyen klodikasyon nadiren görülmektedir. Ağrı, bir venöz hastalık (genellikle istirahatle görülen, akşamları artan, sıklıkla kas hareketleriyle geçen), kalça veya diz eklemi yangısı (yürümekle ortaya çıkan, istirahatle geçen ağrı) ve periferik sinir yangısı (daha çok yürürken dengesini kaybetmeyle karakterize, istirahatle geçmeyen ağrı) ağrısından ayırt edilmelidir. Bel omurlarında darlık da tipik aralıklı klodikasyona neden olabilmektedir. Edinburgh Klodikasyon Sorgulama Formu (The Edinburgh Claudication Questionnaire) aralıklı klodikasyon için % 80-90 duyarlılık ve > % 95 özgüllüğe sahip standartlaşmış tarama ve tanı yöntemidir (sanal ortamda bkz <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2560464/?page=1>). Daha yakın zamanda birkaç çalışma semptomatik AEAH olan kişilerin büyük bir bölümünün atipik semptomlar gösterdiğini vurgulamıştır.<sup>225</sup>

Daha ağır olgularda istirahatle sırtüstü yatar pozisyonda da

ağrı mevcuttur (Fontaine evre III; Rutherford derece II). İstirahatteki ağrı daha çok ayağa lokalize olup kas krampları veya eklem yangısından ayırt edilmelidir. Hastalar sıklıkla ayaklarda sürekli soğukluktan yakınır. Ülserler ve kangren (Fontaine evre IV; Rutherford derece III) ağır iskemiyeye işaret eder. Ağrı çoğu kez ayak parmakları ve bacağın distal kısmından başlar. Olguların çoğunda atardamar ülserleri son derece ağrılıdır. Sıklıkla, önemsiz derecede olsa bile lokal travmaya bağlıdır. Venöz ülserlerden ayırt edilmeleri gerekir. Ağrı yoksa periferik sinir yangısı düşünülmelidir. Ülserler sıklıkla lokal enfeksiyon ve yangıyla komplikedir.

AEAH'nin en şiddetli klinik belirtisi kritik bacak iskemisi olup istirahatte iskemik ağrı, somut olarak tıkayıcı atardamar hastalığıyla ilişkilendirilebilen iskemik lezyonlar veya kangren olarak

tanımlanır.

#### 4.5.1.2 Klinik muayene

Klinik muayene hem tarama hem de tanı amacıyla oldukça bilgilendirici olabilmektedir. Hastalar gevşemeli ve oda sıcaklığına alınmalıdır. Daha ağır olgularda bazen bacağın kaldırılmasıyla bacakta solukluk gözlenebilir. Tarama amacıyla nabızın elle hissedilmesi çok bilgilendirici olduğu gibi sistemli biçimde uygulanmalıdır. Nabızın hissedilmemesi özgül olmaktan çok duyarlı bir klinik belirtidir. Kasıkta ve daha distalde femoral atardamarın üfürümlerinin dinlenmesi de AEAH'yi düşündürmesine rağmen düşük duyarlılıktadır. AEAH olanlarda klinik bulguların değeri ABKİ indeksinin ölçümüyle kuvvetle iyileştirilebilir. Mavi ayak parmağı sendromu bir veya birden fazla sayıda ayak parmağında ani siyanotik renk bozukluğu ile karakterizedir. Genellikle proksimal atardamarlardan kopan embolik aterosklerotik parçacıklarla ilişkilidir.

**Tablo 5 AEAH'de klinik evrelendirme**

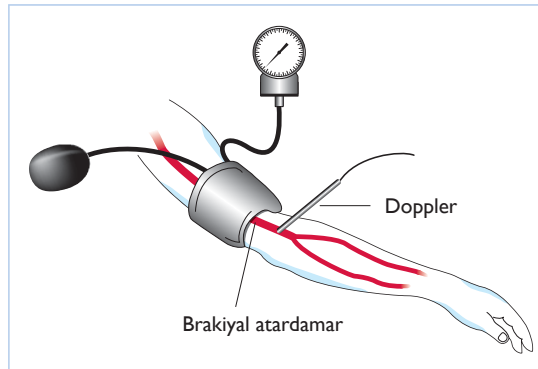
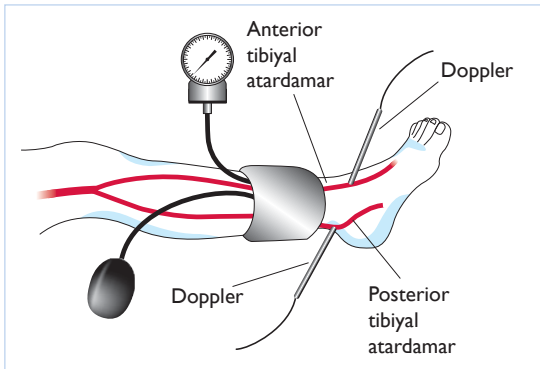
Fontaine sınıflandırması			Rutherford sınıflandırması		
Evre	Semptomlar	↔	Derece	Kategori	Semptomlar
	Asemptomatik	↔	0	0	Asemptomatik
II	Aralıklı klodikasyon	↔	I	1	Hafif klodikasyon
			I	2	Orta derecede klodikasyon
			I	3	Şiddetli klodikasyon
III	İstirahatte iskemik ağrı	↔	III	4	İstirahatte iskemik ağrı
IV	Ülserasyon veya kangren	↔	III	5	Önemsiz doku kaybı
			III	6	Önemli doku kaybı

AEAH = alt ekstremitte atardamar hastalığı

#### 4.5.2 Tanısal testler

##### 4.5.2.1 Ayak bileği-kol indeksi

AEAH tanısında girişimsel olmayan birincil test ayak bileği-kol indeksidir (ABKİ). Sağlıklı kişilerde ABKİ 1.0'den yüksektir. Genellikle AEAH'yi tanımlamak için ABKİ < 0.90 ölçütü kullanılır. Gerçek duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla % 79 ve % 96'dır.<sup>226</sup> Birinci basamak sağlık hizmetlerinde tanı için ABKİ'nin <0.8 veya üç ABKİ ortalamasının <0.90 olması  $\geq$  % 99 oranında negatif,  $\geq$ 95 oranında pozitif öngördürücü değere sahiptir. ABKİ >1.10 veya üç ABKİ'nin ortalamasının >1.00 olması  $\geq$ 99 oranında negatif öngördürücü değere sahiptir.<sup>227</sup> ABKİ düzeyi de AEAH'nin şiddet derecesiyle ilişkili olup ABKİ <0,50 olduğunda yüksek bir amputasyon riski mevcuttur. Zamanla bacak perfüzyonunda oluşan kötüleşme veya revaskülarizasyondan sonra iyileşme olduğunu düşünmek için genellikle ABKİ'deki değişikliğin 0,15'den daha fazla olması gerekir.<sup>228</sup> ABKİ'nin ölçümü için (Şekil 2), 10-12 cm genişliğinde sfingomanometre manşonu ayak bileğinin hemen yukarısına yerleştirilir. Bir manüel Doppler cihazıyla her iki ayağın posterior ve anterior tibiyal atardamarlarının basıncının ölçülmesi gerekir. Genellikle en yüksek ayak bileği sistolik basıncın en yüksek kol basıncıyla bölünmesi bacağın ABKİ'sini verir. Son zamanlarda bazı makaleler, her iki ABKİ indeksi payı her iki ayak bileği atardamarlarında en düşük basınçta ise AEAH'ı tespit etmekte ABKİ'nin daha yüksek duyarlılığa



**Şekil 1** Ayak bileği-kol indeksinin (ABKİ) ölçümü; ABKİ, ayak bileği sistolik kan basıncının kolun sistolik kan basıncıyla bölünmesi yoluyla hesaplanır.



sahip olduğunu bildirmiştir.<sup>229</sup>

Egzersizden sonra ABKİ'nin ölçümü istirahatte normal veya sınırda ABKİ'si olan ilave AEAH'li kişilerin saptanmasını sağlar. Hastaya klodikasyon ağrısı olana ve zorlanana kadar (genellikle % 10-20 eğimli bir koşu bandında saatte 3,2 km hızla) yürüməsi söylenir. İstirahatte ABKİ normal olmasına rağmen klinik açıdan AEAH'den kuşkulananlarda egzersizden sonra ABKİ'deki düşüşün özellikle tanıda yararlı olduğu görünmektedir.<sup>230</sup>

Hastaların bir bölümünde, sıklıkla diyabet, SDBH ve çok yaşlılarda, sertleşmiş (kalsifiye olmuş) atardamarlara bağlı olarak AKI > 1.40'tır. ABKİ'leri yüksek hastaların önemli bir bölümünde gerçekte tıkaçıcı atardamar hastalığı mevcuttur.<sup>231</sup> AEAH'yi ortaya çıkartmak için ayak parmağı sistolik kan basınçlarının ölçümü ve Doppler dalga formlarının analizi yararlı alternatif testlerdir.<sup>231</sup> Ayak parmağı-kol indeksinin % 70'den düşük olması genellikle AEAH için tanısal değer taşıdığı düşünülür.

### ABKİ ölçümüne ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kay <sup>c</sup>
AEAH taraması ve tanısı için ilk girişimsel olmayan test olarak ABKİ'nin ölçülmesi gerekmektedir.	I	B	226
ABKİ 1,40'dan yüksek, sertleşmiş ayak bileği atardamarlarının varlığında ayak parmağı-kol indeksi, Doppler dalga formlarının analizi veya nabız amplitüt kayıtları gibi alternatif yöntemler kullanılmalıdır.	I	B	231

<sup>a</sup> Öneri sınıfı

<sup>b</sup> Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup> Kaynaklar

ABKİ = ayak bileği-kol indeksi; AEAH = alt ekstremite atardamar hastalığı.

#### 4.5.2.2 Koşu bandı testi

Koşu bandı testi, başlıca semptomların ortaya çıkışı, yürüme mesafesi ve en uzun yürüme mesafesi üzerine objektif fonksiyonel bilgiler sağlar. İstirahatte sınırda ABK indeksli, AEAH'yi düşündüren bulguları olan hastalarda yararlıdır. Vasküler klodikasyonu (egzersizden sonra bacak basıncında düşüş) nörojenik klodikasyondan (bacak basıncı sabit kalır veya artar) ayırt etmeye de yardımcı olabilir. Tedavinin etkinliğini (egzersiz rehabilitasyonu, ilaç tedavileri ve/veya revaskülarizasyon) değerlendirmek için izlem sırasında standartlaştırılmış koşu bandı testinin yapılması da öne sürülmektedir. Genellikle koşu bandında % 10 eğimde 3,2 km/s hızda yürürken bu test yapılır. Ancak, hızı sabit tutarken 3 dakikada bir koşu bandının eğimini sürekli artırma gibi birkaç teknik değişiklik yapılır.<sup>232</sup> Test sırasında oluşan semptomların hepsi gözetim altında gözlemlenmelidir. Ağır koroner arter hastalığı (KAH), dekompanse kalp yetersizliği veya önemli yürüme bozukluklarında bu testten kaçınılmalıdır. Egzersiz öncesi ve sonrasında genellikle ABKİ ölçümüyle ilişkilendirilmektedir. Egzersizden hemen sonra basınçta % 20'yi aşkın düşüş semptomlarının atardamar kökenli olduğunu doğrular.<sup>233</sup> Koşu bandı testini gerçekleştiremeyenler için yinelenen ayak fleksiyonları gibi koşu bandı testiyle mükemmel korelas-

### Alt ekstremite atardamar hastalığı olanlarda koşu bandı testine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kay <sup>c</sup>
Klodikasyon hastalarında semptomların iyileştirilmesi için tedavinin koşu bandı testiyle objektif olarak değerlendirilmesi gerekir.	Ila	A	234, 235
AEAH'yi düşündüren tipik olan veya olmayan hastalık belirtilerinin varlığında tanının doğrulanması ya da işlevsel bozukluğun derecesini belirlemek için koşu bandı testinin yapılması düşünülmelidir.	Ila	B	234

<sup>a</sup> Öneri sınıfı

<sup>b</sup> Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup> Kaynaklar

AEAH = alt ekstremite atardamar hastalığı.

yon gösteren alternatif testler kullanılabilir.

#### 4.5.2.3 Ultrasonografik yöntemler

DUS hem atardamar anatomisi hem de kan dolaşımına ilişkin bol miktarda bilgi sağlar. DSA ile karşılaştırıldığında birkaç uyumlu metaanaliz anjiyografide % 50'yi aşkın damar darlığını saptamada DUS duyarlılığının % 85-90, özgüllüğünün ise % 95'den fazla olduğunu tahmin etmiştir.<sup>236-238</sup> Diz üstü ve altı lezyonlar arasında hiçbir önemli farklılık saptanmamıştır.<sup>236,238</sup> DUS, özellikle renkli modda hızlı kan akışı olan damarları görüntüleyebilir. DUS, büyük ölçüde inceleme yapının deneyimine bağlı olup yeterli tecrübe ve eğitime sahip olmak zorunludur. ABKİ ile birlikte DUS AEAH'si olanların büyük bir çoğunluğunda tedavi kararı vermek için gerekli bilgilerin hepsini sağlar, tanıyı doğrular, lezyonun yeri ve şiddet derecesine ilişkin bilgiler sunar. Lezyonların yeri iki boyutlu (2B) ultrasonografi ve renkli Doppler taramalarıyla tespit edilirken darlığın derecesi çoğu kez Doppler dalga formlarının analizleri, doruk sistolik hızlar ve orantılarla hesaplanır. DUS, ayak atardamarları dışında alt ekstremite atardamarlarında % 50'yi aşkın darlıkları tespitinde gözlemciler arası iyi bir tekrarlanabilirlik derecesine sahiptir.<sup>239,240</sup>

Anjiyoplasti sonrası izlem veya baypas greftlerinin izleminde DUS çok yararlı olmaktadır.<sup>241,242</sup> Rutin izlem açısından mükemmel tolerans ve radyasyona maruziyetin olmaması DUS'u tercih edilen yöntem haline getirmektedir.

DUS'un dezavantajları başlıca çok kalsifiye olmuş damarların lümenlerini değerlendirmede karşılaşılan zorluklarla ilişkilidir. Açık ülserler veya aşırı nedbeleşme alanları rezonans vermeyebilir. Ayrıca bazı olgularda (örn: obezite, gaz girinimleri) iliyak atardamarlarını görüntülemek zorlaşabilir, görüntüler optimal kalitede olmadığında alternatif yöntemler düşünülmelidir. Diğer görüntüleme teknikleriyle (DSA, BTA veya MRA) karşılaştırıldığında DUS'un başlıca dezavantajı diğer tekniklerde olduğu kadar atardamarların, açık seçik bir yol haritası gibi tam olarak görüntülenmesini sağlamayabilir. Ancak diğer görüntüleme tekniklerinin (DSA, BTA ve MRA) aksine hemodinamiye ilişkin önemli bilgiler sağlar. Atardamar ağının DUS ile tümüyle taranması zaman alıcı olabilir. Toplu görüntüler veya şemalar sağlanabilir de özellikle baypas düşünüldüğünde genellikle başka

bir görüntüleme tekniğine gerek duyulur.<sup>243</sup> Ancak bu ortamda bile DUS damarın en az kalsifiye olmuş kısmını tanımlayarak en uygun damar ağzlaştırma yerini belirlemede önemli oranda yardımcı olabilmektedir.<sup>244</sup>

Intravasküler ultrasonun plak tanımlanması için ve anjiyoplasti sonrasında uygulaması öne sürülmüş ise de klinik ortamda rutin rolünün daha fazla araştırılması gerekmektedir.

#### 4.5.2.4 Bilgisayarlı tomografik anjiyografi

Birden çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi (ÇDBT) teknolojisiyle BTA kullanımı yüksek çözünürlükte görüntüleme elde edilmesine olanak tanımaktadır. DSA ile karşılaştırıldığında tek dedektörlü tekniklerin, tıkanıklıkları değerlendirme açısından zaten yüksek bir duyarlılık ve özgüllükte birlikte yüksek bir doğruluk derecesine sahip olduğu bildirilmiştir. Güncel bir meta-analiz BTA'nın % 50'yi aşkın aortoiliyak darlıkları saptamada duyarlılık ve özgüllüğünün % 96 ve % 98 olduğunu bildirmiştir.<sup>245</sup> Aynı çalışma diz altı atardamarlar için bildirilenlere (duyarlılık % 95 ve özgüllük % 91) benzer şekilde bu tekniğin femoropopliteal atardamarlar için sırasıyla % 97 ve % 94 oranlarında duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir.<sup>245</sup>

BTA'nın büyük avantajı kalsifikasyonlar, klipler, stentler ve baypasları görüntüleyebilmesidir. Ancak 'parıldama etkisi' bazı artefaktların oluşmasına neden olabilir.

#### 4.5.2.5 Manyetik rezonans anjiyografi

MRA, en uç bölgelerdeki alt ekstremite atardamarlarını bile girişimsel olmayan yöntemle görüntüleyebilmektedir. Gadolinyum kontrastlı teknikler kullanıldığında MRA'nın çözünürlüğü DSA'ninkine erişmektedir. DSA ile karşılaştırıldığında MRA mükemmel bir duyarlılık (% 93-100) ve özgüllüğe (% 93-100) sahiptir.<sup>237,246-250</sup> Farklı teknikler sayesinde (2 ve 3 boyutlu, gadolinyumlu veya gadolinyumuz), sonuçlar BTA'da olduğu gibi sonuçlar tekdüze olmadığı gibi MRA ile BTA'yı karşılaştıran çalışmalar mevcut değildir. Doğrudan karşılaştırmalarda semptomatik hastalarda MRA özellikle önemli alerjik durumlarda karar vermeye yardımcı olma açısından tanısal DSA'nın yerine geçme kapasitesi son derece yüksektir. Kalp pili veya metal implantlar (stentler dahil) takılı olanlarda veya kapalı alan korkusu olanlarda MRA kullanımı kısıtlanmıştır. Ağır böbrek yetmezliği olanlarda (GFH <30 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>) gadolinyumlu kontrast maddeler kullanılamaz. MRA'nın atardamar kalsifikasyonlarını görüntüleyememesi cerrahi baypas işlemi için damar ağzlaştırma yerinin seçimini zorlaştırabilmektedir.

#### 4.5.2.6 Dijital subtraksiyon anjiyografisi

Aort ve periferik atardamarlar için genellikle retrograt transfer kateterizasyon kullanılmaktadır. Çapraz geçişli teknikler bir taraftan diğer tarafa doğrudan antegrad akışın görüntülenmesine olanak tanır. Femoral giriş mümkün değilse transradial veya transbrakial yaklaşımlar ve doğrudan antegrad kateterizasyona gerek vardır. On yıllar boyunca altın standart olduğu düşünülen DSA şimdilerde özellikle endovasküler işlemlere eşlik eden girişimler geçiren hastalar için kullanılmaktadır. Gerçekten girişimsel olmayan teknikler, daha az radyasyonla, olguların % 1'den azında bildirilen atardamar giriş yerine özgü komplikasyonlardan sakınarak olguların hemen hemen hepsinde tatmin edici görüntüler sağlanmaktadır.

#### 4.5.2.7 Diğer testler

Birkaç başka girişimsel olmayan test ya lezyonların yerini belirlemek ya da alt ekstremité perfüzyonunu değerlendirmek için rutin olarak kullanılabilir. Bu testler segmental basınç ölçümleri, basınç volüm kayıtları,<sup>251</sup> (lazer) Doppler akım metresi, transkutanöz oksijen basınç değerlendirmesi (TKPO<sub>2</sub>) ve reaktif hiperemi sırasında ve öncesinde venöz oklüzyon pletis-mografisini içerir.<sup>252</sup>

### Alt ekstremité atardamar hastalığı olanlarda tanısal testlere ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kay <sup>c</sup>
AEAH lezyonlarını doğrulamak ve yerini belirlemek için birinci basamak yöntemler olarak segmental sistolik basınç ölçümleri, basınç volüm kayıtları, pletis-mografi, Doppler akım metresi ve DUS gibi girişimsel olmayan değerlendirme yöntemleri gereklidir.	I	B	251, 252
AEAH lezyonlarının yerini belirlemek ve revaskülarizasyon seçeneklerini düşünmek için DUS / BTA veya MRA gereklidir.	I	A	237, 238, 241-250
Anatomik görüntüleme testlerinden elde edilen veriler her zaman tedavi kararından önce ve hemodinamik testlerle birlikte analiz edilmelidir.	I	C	-

<sup>a</sup> Öneri sınıfı

<sup>b</sup> Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup> Kaynaklar

BTA= bilgisayarlı tomografik anjiyografi; DUS = dupeks ultrasonografisi; AEAH = alt ekstremité atardamar hastalığı; MRA = manyetik rezonans anjiyograf

### 4.5.3 Tedavi stratejileri

AEAH'si olanların hepsinde ilerde oluşacak KVH olaylar riski yüksektir. Prognozu iyileştirmek için genellikle ikincil korunma zorunludur. Asemptomatik AEAH'si olanlarda profilaktik revaskülarizasyon için hiçbir gereklilik yoktur Aşağıdaki paragraflar semptomatik AEAH'ye odaklanmaktadır.

#### 4.5.3.1 Konservatif tedavi

Aralıklı klodikasyonu olan hastalarda konservatif tedavinin amacı semptomları iyileştirmektir (örn: yürüme mesafesi ve konforu) Yürüme mesafesini artırmak için halen egzersiz terapisi ve ilaç tedavisi olmak üzere iki strateji kullanılmaktadır.

#### 4.5.3.1.1 Egzersiz terapisi

AEAH olanlarda semptomları iyileştirme ve egzersiz kapasitesini artırma açısından egzersiz terapisi etkili olmaktadır. Sürekli bacak ağrısı çeken 1200 katılımcının verilerini içeren bir meta-analiz, egzersiz terapisini rutin tedavi veya plasebo ile karşılaştırmış, egzersizin, total yürüme yetisinde yaklaşık % 50-200 oranında iyileşme ile en uzun yürüme mesafesini artırdığını göstermiştir. Yürüme mesafeleri de anlamlı derecede iyileşmiştir. İki yıl kadar iyileşmelerin devam ettiği görülmüştür. En iyi kanıtlar gözetim altında kısa süre düzenli ve yoğun egzersiz terapisi çalışmalarından elde edilmiştir. Sekiz çalışmada yalnızca 319 hastadan toplanan verilerin meta-analizinde, gözetim altında gerçekleştirilmemiş egzersiz terapisi rejimlerine göre gözetim altında egzersiz tedavisi ile en uzun yürüme mesafesinde istatistiksel açıdan anlamlı ve klinik açıdan önemli farklılıklar (ortalama 150 m artış) olduğu gösterilmiştir.<sup>255</sup> Genellikle egzersiz programı, haftada üç seansla 3 ay devam etmiştir. Koşu bandında egzersizin yoğunluğu, 30-60 dakikalık seanslarla zamanla

arttırılmaktadır.<sup>256</sup> Gözetim altında egzersiz terapisini olağan tedaviyle karşılaştıran bir çalışmada, gözetim altında egzersiz terapisinin 12 haftalık egzersiz sonrasında maksimal kardiyovasküler ölçümlerde önemli değişikliklere yol açmamış olmakla birlikte egzersizin dolaşım ve solunum gereksinmelerini karşılamada daha etkili olması dikkate değer.

AEAH olanlar bir tedavi şekli olarak egzersiz yapmalıdır. Yoğun antrenman programı sonlandıktan sonra düzenli egzersize devam edilmelidir. Her gün yürüme veya tekrarlanan topuk kaldırma veya diz bükme setleri gerçekçi olasılıklardır.<sup>258</sup> Başka egzersiz programları da ileri sürülmüş olmasına rağmen etkinlikleri iyice kanıtlanmamıştır. Bir pilot çalışmada dinamik kol egzersizleri sonrasında koşu bandı egzersizlerinde görülenlere benzer iyileşme (ağrısız en uzun yürüme mesafesinde artış) sağlanmıştır.<sup>259</sup>

Bu egzersiz tedavisinin belirgin kısıtlamaları mevcuttur. Kas, eklem veya sinir sistemini ilgilendiren hastalıklar kısıtlayıcı faktörler olabilir. Genel kalp ya da akciğer hastalıkları olumlu sonuçlar elde etmek için yeterli egzersiz düzeyini gerçekleştirme kapasitesini azaltabilmektedir. Egzersiz seanslarına devam etme veya süregelen egzersiz programını ihmal etme gibi uygulamalara ilişkin zorluklarla bağlantılı olarak çalışmalarda elde edilenlerle karşılaştırıldığında klinik ortamda sıklıkla daha az tatminkâr aktüel sonuçlar alınmıştır. Fontaine sınıf IV hastalarına düzenli egzersiz programı teklif edilmemelidir.

#### 4.5.3.1.2 İlaç tedavisi

Birkaç farmakolojik yaklaşımın aralıklı klodikasyonu olan hastalarda yürüme mesafesini artırdığı iddia edilmiştir. Böyle bir etkiye ait somut belgeler yoktur veya sınırlı sayıdadır. Yürüme mesafesinde iyileşme açısından (eğer varsa) yararları geniş güven aralıklarıyla birlikte genellikle hafif-orta derecededir. Ayrıca etki mekanizmaları farklı ve sıklıkla açık seçik belli değildir. En iyi etkinlik kanıtlarına sahip ilaçlardan aşağıda kısaca söz edilmiştir. Bu ilaçlar arasında silostazol ve naftidrofuril en iyi belgelenmiş olanlardır.

##### 4.5.3.1.2.1 Silostazol

Silostazol bir fosfodiesteraz -3 inhibitörüdür. Silostazolle plaseboyu karşılaştıran 20 haftalık çalışmanın (1258 hasta) toplu analizinde<sup>260</sup> ortalama 20 haftalık izlemde plaseboya göre bu ilaç yürüme mesafesinde mutlak bir iyileşmeyle (+ 42,1 m) ilişkilendirilmiştir ( $P < 0,001$ ). Başka bir metaanalizde<sup>261</sup> en uzun yürüme mesafesi günde 50 mg silostazolle ortalama 36 m, günde 100 mg'lık dozla hemen hemen iki kat (70 m) artmıştı. Klodikasyon hastalarının yaşam kalitesinde iyileşme olduğu da bildirilmiştir.<sup>262</sup> Farmakolojik özellikleri sayesinde kalp yetersizliği durumunda kaçınılması gerekir. En sık görülen yan etkiler baş ağrısı, ishal, baş dönmesi ve anormal kalp çarpıntılaridir.

##### 4.5.3.1.2.2 Naftidrofuril

Birçok yıldan beri Avrupa'da naftidrofuril mevcuttur. Bu ilaç kırmızı kan hücreleri ve trombosit yığılmasını azaltan bir 5-hidroksiltriptamin tip 2 antagonistidir. Sekiz yüz seksen sekiz hastayı kapsayan beş çalışmanın bir metaanalizinde naftidrofurilin etkinliği incelenmiş, plaseboya göre naftidrofurille ağrısız yürüme mesafesi önemli oranda (% 26) artmıştı.<sup>263</sup> Güncel bir Cochrane analizi aralıklı klodikasyon üzerine olumlu etkisini doğrulamıştır.<sup>264</sup> Naftidrofuril tedavisiyle yaşam kalitesi de iyileşmişti.<sup>265</sup> Hafif derecede mide-bağırsak bozuklukları en sık gözlenen yan etkisi olmuştur.

##### 4.5.3.1.2.3 Pentoksifilin

Bu fosfodiesteraz inhibitörünün beyaz ve kırmızı kan hücrelerindeki şekil bozukluklarını iyileştiren ilk ilaçlardan olduğu ve sonuçta kan akışkanlığını artırdığı gösterilmiştir. Yedi yüz seksen sekiz hastayı kapsayan altı çalışmanın bir metaanalizinde<sup>261</sup> pentoksifilinle en uzun yürüme mesafesinde anlamlı bir artış (+ 59 m) olduğu saptanmıştır.

##### 4.5.3.1.2.4 Karnitin ve propiyonil-L-karnitin

Bu ilaçların iskemik kas metabolizmasını etkilemesi olasıdır. İki çok merkezli çalışmada<sup>266,267</sup> propiyonil-L-karnitin plaseboya göre yürüme mesafesini uzatmış ve yaşam kalitesini daha çok iyileştirmiştir. İlave çalışmaların geniş hasta gruplarında etkinliklerini değerlendirmeleri beklenmektedir.

##### 4.5.3.1.2.4 Buflomedil

Buflomedil trombosit yığılmasını engelleyebildiği gibi kırmızı kan hücrelerindeki şekil bozukluğunu da düzeltebilmektedir. Ayrıca, alfa-1 ve alfa-2 adrenolitik etkilere de sahiptir. İki bin yetmiş sekiz hastada gerçekleştirilmiş bir güncel plasebo kontrollü çalışmada da<sup>268</sup> önemli semptomatik iyileşme olduğu gösterilmiştir. Ancak güncel bir metaanalizde<sup>269</sup> bu sonuçlar bir miktar yayınlanma yanlılığıyla birlikte 'orta derecede' olumlu olarak alıntılanmıştır. Kasılma nöbetleri riskiyle birlikte dar bir tedavi edici doz aralığına sahiptir.<sup>270</sup> Önemli olası yan etkileri ve belirsiz yararları nedeniyle yakın zamanda bazı Avrupa ülkelerinde buflomedil piyasadan çekilmiştir.

##### 4.5.3.1.2.5 Antihipertansif ilaçlar

Güncel bir derlemede antihipertansif ilaçlar aralıklı klodikasyona etkileri açısından farklı değildi.<sup>271</sup> Dört çalışmanın güncel bir metaanalizine göre ADE inhibitörlerinin yürüme mesafesi üzerine yararları belli değildir. Bu ilaç sınıfını reçetelendirmede asıl beklenti bu hastaların prognozunda genel bir iyileşme sağlamaktır (bkz Bölüm 3.4.4).<sup>272</sup> Beta blokerlerin klodikasyonu olumsuz etkilemediği kayda değer.<sup>273,274</sup>

##### 4.5.3.1.2.6 Lipit düşürücü ilaçlar

AEAH olanların kardiyovasküler prognozu iyileştirdiğine ilişkin kanıtlardan başka birkaç çalışma aralıklı klodikasyona statinlerin ilk olumlu etkilerini rapor etmiştir.<sup>261</sup> En uzun yürüme mesafesinde ortalama olarak 50-100 m artış olduğu bildirilmiştir. Bir metaanalizde toplu etkiler lipit düşürücü ilaçların lehine olup en uzun yürüme mesafesinde 163 m'lik artış olduğu hesaplanmıştır.<sup>261</sup>

##### 4.5.3.1.2.7 Antitrombositer ilaçlar

AEAH olanlarda olaysız sağkalım oranlarını iyileştirmek için antitrombositer ilaçların kullanılması gerekir (bkz Bölüm 3.4.3). Aksine klinik semptomları iyileştirmede antitrombositer ilaçların potansiyel yararlarına ilişkin az sayıda veri mevcuttur. Bir güncel metaanalizde<sup>261</sup> beş ilacı (tiklodipin, klorikromen, mezzoglikan, indobufen ve defibrotit) değerlendiren çalışmalardan gelen veriler bir havuzda toplanmış, en uzun yürüme mesafesinde anlamlı (59 m) artış olmuştur. Mevcut veriler herhangi bir sonuca varılamayacak kadar farklıdır.

##### 4.5.3.1.2.8 Diğer tedaviler

İnozitol, proteoglikanlar ve prostaglandinler gibi başka farmakolojik tedaviler de değerlendirilmiştir. Sonuçlar olumlu olmasına rağmen ilaveten doğrulanmaları gerekir. Güncel bir metaanaliz ginkgo biloba ile yürüme mesafesinde herhangi bir önemli iyileşme olduğunu gösterememiştir.<sup>275</sup>

Aralıklı bası sağlayan pnömatik kompresyon cihazları semptomatik AEAH'de amaca uygun tedavi yöntemi olabilir. Bir derlemede, birkaç çalışmada popliteal veya infrageniküler atardamarlarda % 13-24 oranında kan akışı olduğuna ilişkin uyumlu veriler rapor edilmiştir. İstirahat ağrısı ve yürüme mesafesi de iyileşmiştir. Aralıklı bası sağlayan portatif pnömatik kompresyon cihazını en iyi tıbbi tedaviyle karşılaştıran güncel bir küçük çaplı randomize çalışmada en uzun yürüme mesafesi % 50 oranında (90 m) iyileşmiştir.<sup>277</sup>

**4.5.3.2 Alt ekstremite atardamar hastalığının endovasküler tedavisi**  
Son on yılda AEAH olanların tedavisi için kullanılan endovasküler revaskülarizasyon hızla gelişmiştir. Şimdilerde çok sayıda hastaya daha az invaziv tedavi seçeneği teklif edilebilmektedir. Giderek artan sayıda merkez, damar cerrahisiyle karşılaştırıldığında düşük morbidite ve mortalitesi nedeniyle ilk olarak endovasküler yaklaşımı tercih etmekte, başarısızlık durumunda kullanılmak üzere cerrahi seçenek muhafaza edilmektedir.

Randomize çalışmaların azlığından, daha ötesi yeterli istatistiksel güçten yoksun olmalarından dolayı optimal endovasküler ve cerrahi girişim stratejileri sık sık tartışılmaktadır. Ayrıca, hızlı gelişmeler nedeniyle tasarımı yeterli klinik çalışmalarda yeni endovasküler tedavi seçeneklerinin ayrıntılı değerlendirmesi zordur. Başka bir sorun da homojen sonuçta tanımlamalarının yokluğu nedeniyle çalışmalar arasında doğrudan karşılaştırmalar yapmanın zorluğudur.<sup>278</sup> Klinik, morfolojik ve hemodinamik sonuçların rapor edilmesi de önemlidir.

En uygun revaskülarizasyon stratejisi seçiminin özel bir damar hastalıkları merkezinde endovasküler girişim uzmanı ve bir damar cerrahıyla yakın işbirliği içinde gerçekleştirilmesi gerekir. Göz önüne alınması gereken esas sorunların anatomik uygunluk (Tablo 6), eşlik eden hastalıklar, uygulama yerinde bulunabilirliği, deneyim ve hastanın tercihi olduğu düşünülür.

Kritik bacak iskemisi hastalarında revaskülarizasyon zorunlu olmasına rağmen özellikle hafif-orta derecede klodikasyonu olanlarda gözetim altında egzersiz ve en iyi tıbbi tedaviye göre endovasküler tedavinin uzun süre yararlı olduğuna ilişkin kanıtlar ikna edici değildir.<sup>279</sup> Ancak AEAH'nin endovasküler tedavisindeki ilerlemeler birçok doktoru perkütan girişimler için daha liberal endikasyonlar koymaya teşvik etmiştir. Klinik özellikler makul bir semptomatik iyileşme olasılığını düşündürdüğü ve konservatif tedaviye yetersiz yanıt alındığında yaşam tarzını kısıtlayan klodikasyonu olan hastalarda endovasküler revaskülarizasyonun kullanılması da gereklidir. Aortoiliyak lezyonlarda, ilk olarak yaygın konservatif tedavi uygulanmaksızın endovasküler revaskülarizasyon düşünülebilir.

Cerrahiyle karşılaştırıldığında başlıca dezavantajı uzun dönemde daha düşük damar açıklığı oranlarının sağlanmasıdır. Anjiyoplasti sonrasında ana iliak atardamar lezyonlarında maksimal damar açıklığı elde edilmiş olmasına rağmen distal lezyonlarda, uzun segmentleri tutan, birden fazla sayıda ve yaygın lezyonlarda, kan akışı iyi olmayanlarda, diyabet ve böbrek yetmezliğinde bu oran azalmaktadır. Anjiyoplastiyle en azından orta vadede sağlanan damar açıklığı oranını iyileştirmede stent yerleştirme dışında kanıtlanmış başka bir yöntem mevcut değildir. İlaç salan balon kullanımının umut verici olduğu görünmesine rağmen kısıtlı sayıda güncel veriler önerilerin genellenmesini haklı göstermemektedir.

Genellikle, asemptomatik bir hastada profilaktik tedavi olarak endovasküler girişimlerin uygulanması gerekli değildir. Klodikasyon veya kritik bacak iskemisi için endovasküler revaskülarizasyon uygulanan hastalar bir klinik gözetim programına alınmalıdır.

**Tablo 6 Lezyonların Periferik Atardamar Hastalığı Tedavisi için Atlantik Aşırı Dernekler arası Uzlaş (TASC II) ölçütlerine göre sınıflandırması**

Aortoiliyak lezyonlar	
	Tanımlama
Tip A	- Tek veya çift taraflı AIA darlığı - Tek veya çift taraflı tek bir kısa DIA segmenti ( $\leq 3$ cm) darlığı
Tip B	- İnfrarenal kısa aort segmenti ( $\leq 3$ cm) darlığı - Tek taraflı AIA tıkanıklığı - AFA içine uzanmamış DIA'yı ilgilendiren toplam 3-10 cm uzunluğunda bir veya birden fazla sayıda darlık - İliyak atardamar veya AFA'nin orijinlerini tutmamış tek taraflı DIA tıkanıklığı
Tip C	- Çift taraflı DIA tıkanıklığı - AFA içine uzanmamış 3-10 cm'lik çift taraflı DIA darlıkları - AFA içine uzanmış tek taraflı DIA darlığı - İliyak atardamar ve/veya AFA'nin orijinlerini tutan tek taraflı DIA darlığı - İliyak atardamar ve/veya AFA orijinlerini tutmuş veya tutmamış ileri derecede kalsifiye tek taraflı DIA tıkanıklığı,
Tip D	- İnfrarenal aortoiliyak tıkanıklık - Aort ve her iki iliak atardamarı tutan ve tedavi gerektiren yaygın hastalık - Tek taraflı AIA, DIA ve AFA'yı tutan yaygın birden fazla sayıda darlık - Hem AIA hem de DIA'nin tek taraflı tıkanıklıkları - Çift taraflı DIA tıkanıklıkları - AAA hastalarında tedavi gerektiren, endogreft yerleştirilmesine yanıt vermeyen iliak atardamar darlığı veya açık aort veya iliak cerrahi gerektiren başka lezyonlar
Femoral-popliteal lezyonlar	
	Tanımlama
Tip A	- $\leq 10$ cm uzunluğunda tek bir darlık - $\leq 5$ cm uzunluğunda tek bir tıkanıklık
Tip B	- Her biri $\leq 5$ cm uzunluğunda birden fazla lezyon (darlık veya tıkanıklık) - Diz altı popliteal atardamarı tutan $\leq 15$ cm uzunluğunda tek bir darlık veya tıkanıklık - Distal segmentteki bypass için içe akışı iyileştirme amacıyla kullanılacak tibiyal atardamarlarda bütünlüğün olmadığı olgularda tek veya birden fazla lezyon - İleri derecede kalsifiye olmuş $\leq 5$ cm uzunluğunda tıkanıklık - Tek bir popliteal atardamar darlığı
Tip C	- Çok kalsifiye olmuş veya olmamış toplam 15 cm'den daha uzun birden fazla sayıda darlık veya tıkanıklık - İki serebrovasküler girişimden sonra tedavi edilmesi gerekli yinelenen darlıklar veya tıkanıklıklar
Tip D	- AFA veya YFA'nin tam ve uzun süreli 20 cm'den uzun ve popliteal atardamarı tutan tıkanıklığı - Popliteal atardamar ve proksimal trifürkasyon damarlarının tam ve uzun süreli tıkanıklığı

KAA = karın aortu anevrizması AFA = ana femoral atardamar  
AIA = ana iliak atardamar DIA = dış iliak atardamar; YFA = yüzeysel femoral atardamar.  
Norgren ve ark.<sup>6</sup>'nın izniyle.

Stent yerleştirmede birincil hedefler: (i) yeterli olmayan birincil sonucu iyileştirmek-rezidüel darlık, stentin geri sarmalanması, akışı kısıtlayan diseksiyon ve (ii) damar lümeni açıklığını uzun süre iyi durumda korumak Yakın zamanda özel stentler geliştirilmiş olmasına rağmen genellikle bükümlü alanlarda (kalça ve diz eklemleri) stentlerin yerleştirilmesinden sakınılmalıdır. Olası baypas için uygun bir segmentin de stentlenmesinden kaçınılmalıdır.

#### 4.5.3.2.1 Aortoiliyak segment

Distal aort ve iliak atardamarların tıkaçıcı aterosklerotik hastalığı tercihen endovasküler teknikle tedavi edilir. Tüm TASC A-C (Periferik Atardamar Hastalığı Tedavisi için Atlantik Aşırı Dernekler arası Uzlaş) lezyonları için ilk olarak endovasküler strateji önerilebilir. Düşük morbidite ve ölüm oranıyla birlikte % 90'ı aşkın teknik başarı oranı ilk olarak endovasküler yaklaşımın uygulanmasını haklı göstermektedir. Deneyimli merkezlerde TASC D lezyonlar da esasen perkütan yolla tedavi edilmektedir. Hemen hemen tüm aortoiliyak lezyonlar için ilk olarak endovasküler stratejiyi önermenin başlıca kısıtlaması randomize çalışmaların yayınlanmış verilerinin olmamasıdır.

Birincil stentlemeyi geçici stentlemeyle karşılaştıran tek randomize çalışma, yalnızca anjiyoplasti sonrasında kalıcı basınç gradyanı varlığında birincil stentlemenin herhangi bir yararı olduğunu gösterememiştir.<sup>280</sup> Eski metaanalizlere dayanarak ana ve dış iliak atardamar darlığı ve tıkanıklıklarında stentleme önerilebilir.<sup>281</sup> İliyak atardamarların stentlenmesiyle sağlanan damar açıklık oranları cerrahi revaskülarizasyona göre daha iyiydi.<sup>282</sup>

Balon veya kendiliğinden genişleyebilir stentler arasındaki seçim esasen uygulayıcının seçimiyle belirlenmektedir. Balonlu genişleyebilir stentlerin başlıca avantajları daha yüksek ışın sal sertlik ve özellikle damar çatallanmalarındaki lezyonlarda önemli olan daha doğru stent yerleşimidir.<sup>283</sup> Daha düşük diseksiyon riski ve elastik stentin geri sarması riski nedeniyle dış iliak atardamarda, geçici stentlemeye göre kendiliğinden genişleyebilir stentleri uygulama stratejisi tercih edilmektedir.

Morfolojik olarak sınırdan iliak lezyonların hemodinamik önemi konusunda kuşku duyulduğunda istirahatteki ve hiperelemlenmiş basınç gradyanları ölçülmelidir.<sup>284</sup>

#### 4.5.3.2.2 Femoropopliteal segment

Bu segmentte endovasküler tedavinin başlıca sorunlarından biri yaygın hastalığın yüksek prevalansıdır. Ayrıca, farklı mekanik güçler yüzeysel femur atardamarını etkilemektedir. Bu atardamar bacak hareketleriyle birçok yönde sık sık deforme olmaktadır. Uzun ve kompleks femoropopliteal lezyonları olan hastalarda teknik gelişmelere bağlı olarak yüksek teknik başarı oranı, giderek artan operatör deneyimiyle birlikte düşük riskli endovasküler tedaviyi tercih edilen seçenek haline getirmektedir.

Kendiliğinden genişleyebilir nitinol stentlerin geliştirilmesiyle femoropopliteal hastalığın endovasküler tedavisi kesin olarak değişmiştir. Eski stratejiye göre yalnızca ilk PTA uygulaması başarısız olduğunda veya geç dönemde nüks durumuna göre tedavi seçeneği olarak stentler kullanılırdı. Ancak giderek artan sayıda randomize çalışmaya göre en azından orta vadede damar açıklık oranlarındaki iyileşme nedeniyle orta uzunlukta yüzeysel femoral atardamar lezyonlarında birinci basamak tedavi için artık ilk olarak nitinol stentlerinin kullanılması önerilebilir.<sup>285,286</sup> Anjiyoplastiyle karşılaştırıldığında 1-2 yıl sonra yeniden darlık oluşumu birincil stentlemeyle % 20-30 oranında azalmaktadır.

Yüzeysel femoral atardamarı stentleme kararı başlıca revaskülarizasyon için klinik gerekliliğe, lezyonun uzunluğu ve kompleks yapısına bağlıdır. Kritik bacak iskemisi olgusunda bacağın kurtulması ve ülserin iyileştirilmesi amacıyla stentleme uygulama gerekliliklerinin kapsamı genişletilebilir.

Eskiden stent kırılmaları büyük kaygı nedeniydi. Stent kırılmaları için yerleştirilen stentlerin uzunluğu ve sayısı, üst üste binen stentler, kalsifikasyon miktarı ve stenti çıkartma tekniğiyle ilişkili birkaç risk faktörü tanımlanmıştır.<sup>287</sup> Geliştirilmiş en son kuşak stentlerin kırılmaya daha fazla dirençli olmalarıyla birlikte uzun (20 cm'e kadar) nitinol stentlerin imal edilmiş olması daha zor ve kompleks lezyonlarda endovasküler tedavi olasılıklarını genişletmektedir.

Stentlemenin başlıca dezavantajı stent içinde yeniden darlık oluşmasıdır. Şimdiye kadar yeniden daralma oranları üzerine stent tasarımının etkisi olduğuna ilişkin herhangi bir kanıt yoktur. Yeniden daralmış lezyonların yalnızca balon anjiyoplastisiyle açılması işlemi çok yüksek başarısızlık oranına sahiptir. Başka tedavi yöntemleri de araştırılmış olmasına rağmen stent içinde yeniden daralma olmuş hastalarda bir tekniğin diğerine üstün olduğuna ilişkin tek bir randomize çalışma mevcut değildir. Yüzeysel femoral atardamara ilişkin az sayıdaki çalışma ilaç salan stentleri araştırmış ve şimdiye kadar çıplak metal nitinol stentlere göre herhangi bir avantaja sahip olduğunu gösterememiştir.<sup>288</sup> Femoropopliteal atardamarlara uygulanan ilaç salan balonlarla yapılan öncel çalışmalar basit balon anjiyoplastisine göre kısa vadede damar açıklık oranlarının daha iyi olduğunu göstermiştir.<sup>289</sup>

Kompleks yüzeysel femoral atardamar lezyonlarının tedavisinde kaplı stentlerin (stent greftleri), protezli diz üstü femoropopliteal baypas cerrahisi ile karşılaştırılabilir sonuçlarıyla geçerli bir seçenek olduğu görünmektedir.<sup>290</sup>

Yaygın kullanım alanına rağmen subintimal anjiyoplastiye ilişkin az sayıda veri vardır. İntraluminal ve subintimal anjiyoplastiyi damar açıklık oranları açısından karşılaştıran veriler mevcut değildir. Ancak birçok girişimde istenmeden intima altına geçilmekten kaçınılmaz. Aterektomi için uzun süreli yararları bilinmeyen farklı cihazlar kullanılmaktadır. Halen ileri derecede kalsifiye lezyonlarda ve stent takılmamış alanlarda (örn: ana femoral ve popliteal atardamar) uygun endikasyonlar mevcuttur. Ancak bu cihazlarla oluşabilen distal embolizasyon riskinden bir ölçüde kaygılanılmaktadır.

### Alt ekstremitte atardamar hastalığı olanlarda tansal testlere ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>
Revaskülarizasyon gerektiğinde tüm aortoiliyak TASC A-C lezyonlarında ilk olarak endovasküler strateji önerilmektedir.	I	C
Eşlik eden ağır hastalıkları olanlarda deneyimli bir ekip tarafından gerçekleştirildiği takdirde aortoiliyak TASC D lezyonlarında birincil olarak endovasküler yaklaşım düşünülebilir.	IIb	C
Aortoiliyak lezyonlar için geçici stentleme yerine birincil stentleme düşünülebilir.	IIb	C

<sup>a</sup> Öneri sınıfı

<sup>b</sup> Kanıt düzeyi.

TASC = Atlantik Aşırı Dernekler Uzlaşısı.

### Femoropopliteal lezyonları olan hastalarda revaskülarizasyon önerileri

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kay <sup>c</sup>
Revaskülarizasyon gerektiğinde femoropopliteal TASC A-C lezyonları olanlarda ilk önce endovasküler strateji önerilmektedir.	I	C	-
Femoropopliteal TASC B lezyonlarında birincil stentleme düşünülmelidir.	Ila	A	285, 286, 291
Eşlik eden ağır hastalıkları olan TASC D lezyonlarına sahip hastalarda deneyimli bir girişimsel tedavi uzmanı bulunabildiği takdirde ilk olarak endovasküler yaklaşım düşünülebilir	Ilb	C	-

<sup>a</sup> Öneri sınıfı

<sup>b</sup> Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup> Kaynaklar

TASC = Atlantik Aşırı Dernekler Arası Uzlaş

#### 4.5.3.2.3 İnfrapopliteal atardamarlar

Kritik bacak iskemisi olan hastaların çoğunda infrapopliteal atardamarları tutan çok segmentli hastalık mevcuttur. O halde aralıklı klodikasyonu olan hastalarda genellikle bu atardamarların anjiyoplastisi gerekli değilken diz altı lezyonların endovasküler yolla tedavisinde birincil endikasyon bacağın kurtarılması olmaktadır. En azından bir alt ekstremitate atardamarında ayağa düz hatlı doğrudan akışın yeniden sağlanabildiği girişim öncesi anjiyogramlarla belirlenmiş hastalarla, eşlik eden önemli hastalıkları olan kritik bacak iskemisi olgularında anjiyoplastinin uygulanması önerisini destekleyen giderek artan sayıda kanıt mevcuttur.<sup>292</sup>

Düşük işlem maliyeti ve kabul edilebilir klinik sonucuyla birincil PTA standart tedavi yöntemi olmayı sürdürmektedir.<sup>293</sup> Diz altında yapılan ilk başarılı girişimden sonra bacağın kurtulma oranı anjiyografiyle saptanan damar açıklık oranına göre kesin-

### İnfrapopliteal lezyonları olan hastalarda revaskülarizasyon önerileri

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>
İnfrapopliteal segment için revaskülarizasyon gerektiğinde ilk olarak endovasküler strateji akla gelmelidir.	Ila	C
İnfrapopliteal lezyonlar için anjiyoplasti tercih edilen teknik olmasına rağmen PTA'nın yetersiz kaldığı durumlarda stentleme düşünülmelidir.	Ila	C

<sup>a</sup> Öneri sınıfı

<sup>b</sup> Kanıt düzeyi.

PTA = perkütan translüminal anjiyoplasti.

likle daha yüksektir. Bu nedenle kalıcı klinik iyileşme sağlanan kritik bacak iskemisi hastalarında uzun süreli damar açıklığı zorunlu değildir. İnfrapopliteal damarlara stent takılması genellikle PTA sonrasında optimal olmayan sonuçlar elde edilen olgulara özgüdür. İlaç salan stentlerin kullanılması yeniden darlık oluşum oranlarını azaltmaktadır.<sup>294</sup> Avrupa'da bu gereklilik için balonlu genişleyebilir, sirolimus salan stentlerin kullanılması onaylanmıştır.

#### 4.5.3.3 Cerrahi

Damar cerrahisi alt ekstremitate iskemisi için farklı revaskülarizasyon teknikleri sunmaktadır. Yaygın damar tıkaçıcı hastalık için en çok kullanılan cerrahi yaklaşım olan baypas cerrahisi anatomik ve ekstraanatomik yolları izleyen yeni kestirme geçişler (köprüler) oluşturur. Bazı koşullarda doku yamasıyla birlikte veya yalnız başına lokal endarterektomi kan perfüzyonunu sağlayabilmektedir. Farklı greft materyali kullanılabilir. Otolog toplardamar veya atardamar greftleri, en iyi seçim olmalarına rağmen her zaman bulunabilir veya uygulanabilir seçeneklerden değildirler. Bu olgularda yapay greftler düşünülür. Özellikle enfektif komplikasyonlarda damar yedeklemesi için homogreftler üçüncü seçenek olmaktadır.

Yaygın nekroz veya bulaşıcı kangreni olanlarla yatalak hastalar için en iyi birincil seçenek olarak amputasyon uygulanabilir. Amputasyon halen geridönüşsüz bacak iskemisinin tedavisi için en son cerrahi aşamadır. Hasta rehabilitasyon ve protezle iyileşebilir. Ölmeye yakın hasta için ağrının yeterince kesilmesi ve başka destekleyici önlemler en iyi seçenek olabilir. Başka ilave cerrahi seçenekler de düşünülebilir. Geniş alanları kapsayan doku kaybı için deri rekonstrüksiyonu faydalıdır. Lomber sempatektomi uygulaması tartışmalı olup kanıtlarla desteklenmemektedir.

#### 4.5.3.3.1 Aortoilıyak hastalık

Yaygın aortoilıyak hastalık için genellikle aorto-biliyak veya aorto-bifemoral baypas önerilmektedir. Bazı koşullarda karın kesisinden yaklaşım tehlikeliyse modifiye edilmiş bir retroperitoneal yaklaşım veya femurlar arası çaprazlama geçişle tek taraflı baypas düşünülebilir. Diğer ekstraanatomik cerrahi seçenekler aksillo(bi)femoral veya torasik(bi) femoral baypası içerir. Cerrahi strateji lezyonun yerleşimi ve teknik olanaklara bağlıdır. Aortofemoral baypasla karşılaştırıldığında ekstraanatomik baypaslar daha düşük damar açıklık oranları ve daha yüksek komplikasyon riskine sahiptir. Aortobifemoral baypas için on yıllık birincil damar açıklığı oranları % 80 ila % 90 arasında değişmektedir.<sup>295</sup>

#### 4.5.3.3.2 İnfrainguinal hastalık

Klodikasyonun nedeni infrainguinal hastalık ise düşünülen girişimin uygunluğu aortoilıyak hastalığa göre semptomların şiddet derecesi, derin femoral atardamarın ve yan dallarının kalitesi ve lokal hemodinamik duruma bağlı olarak daha fazla tartışılmaktadır. Aksine kritik bacak iskemisi olgusunda iliyak, ana, yüzeysel ve derin femoral ve popliteal atardamarlar dahil olmak üzere her açık proksimal damar distal atardamar rekonstrüksiyonu için içeakış damarı olarak olanak sağlayabilir. Otolog ven greftleri (in situ veya tersinir ven grefti veya karşı taraftaki safen veni kullanarak) en iyi damar açıklık oranları sağlamaktadır.<sup>296</sup> Otolog ven bulunamazsa yapay greftler kullanılabilir. Damar greftinin açıklık oranlarını iyileştirmede ven manşetlerinin (kafalarının) yararlarına ilişkin çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.<sup>297,298</sup> Dacron ile politetrafloroetilen femoropopliteal baypasları karşılaştıran yedi güncel çalışmanın (1521 hasta) güncel bir meta-analizinde, 3. (% 60,2'e karşın % 53,8) ve 5. yıllarda (% 49,2'ye

karşın % 38,4) toplu birincil damar açıklığı oranları benzeşmekteydi. Özellikle diz üstü femoropopliteal baypaslar Dacron greftlerle (RO, politetrafloroetilen grefte karşın 0,71;  $P=0,003$ ) daha düşük birincil tıkanma oranlarına sahip olmasına rağmen halen çalışmaların uzun süreli sonuçları beklenmektedir. Femur distalinde (tibiyal veya pedal) gerçekleştirilen baypaslar için ağırlıklı toplu verilerin 1, 3 ve 5 yıllık damar açıklık oranlarının sırasıyla venöz baypaslar için % 85, 80 ve 70, yapay greftler için % 70, 35 ve 25 olduğu bildirilmiştir.<sup>6</sup> Bir diz üstü greftleme çalışmasında politetra floroetilen (sırasıyla, % 47 ve % 47, her ikisi için  $P < 0,05$ ) ve Dacron (sırasıyla % 54 ve % 60, her ikisi için  $P < 0,01$ ) greftlerle karşılaştırıldığında safen veni (sırasıyla % 73, 60) ile 4. yıllarda anlamlı derecede daha iyi birincil ve ikincil damar açıklık oranları elde edilmişti. Birincil ve ikincil damar açıklığı ve sağlam bacakla sağkalım açısından, diz altı ve diz üstü popliteal atardamara uygulanan in situ ve tersinir safen ven greftlerini karşılaştıran iki çalışma herhangi bir farklılık saptayamamıştır. Politetrafloroetileni, insan göbek veniyle karşılaştıran üç çalışma sonucunda ikincil damar açıklık oranlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir.<sup>300</sup> Ven manşetiyle birlikte veya yalnız başına kullanılan politetrafloroetilen greftlerinin karşılaştırması, diz üstü greftler açısından herhangi bir farklılık saptayamamıştır. Ancak 2. yıllarda ven manşetiyle birlikte kullanılan politetrafloroetilen proteziyle diz altı birincil damar açıklık oranları daha yüksek düzeydeydi.<sup>296,301</sup>

Yalnızca bir randomize çalışma anjiyoplastiyi infrainguinal baypas cerrahisiyle karşılaştırmıştır. BASIL (Ağır Bacak İskemisinde Baypasa Karşın Anjiyoplasti) çalışmasında infrainguinal hastalık nedeniyle ağır bacak iskemisi olan 452 hasta anjiyoplasti veya infrainguinal baypas cerrahisine randomize edilmiştir. Birincil sonnokta ampütasyon uygulanmaksızın sağkalımı sağlamaktı. İkincil sonnokta herhangi bir nedene bağlı ölüm, rahatsızlık, yeniden girişim, yaşam kalitesi ve hastane masrafları idi.<sup>302</sup> Her iki grupta 30 günde ölüm oranları benzerdi (cerrahi için % 5, anjiyoplasti için % 3). Ancak cerrahi başlıca miyokart enfarktüsü ve yara enfeksiyonuyla ilişkili olmak üzere daha yüksek bir morbidite oranıyla ilişkiliydi (% 41'e karşın % 57). Ayrıca birinci yılda daha uzun süreli hastanede yatış nedeniyle cerrahi daha maliyetliydi. Her iki stratejide de 6 aylık ampütasyonsuz sağkalım oranları benzerdi. Anjiyoplasti hastalarında daha yüksek başarısızlık (1. yılda % 3'e karşın % 20) dolayısıyla daha sık yeniden girişim (% 17'e karşın % 27) yaşanmıştır. Bu sonuçlar baypas için kaliteli venlere sahip olan hastalarda cerrahi revaskülarizasyonun anjiyoplastiyi üstün olduğunu düşündürmektedir. Yakın zamanda daha uzun izlem dönemine (> 3 yıl) ait ilave veriler yayınlanmıştır.<sup>211,303</sup> Genellikle iki strateji arasında ampütasyonsuz veya genel sağkalım arasında önemli bir farklılık yoktu. Ancak randomizasyondan sonra en azından 2 yıl sağkalan hastalarda ilk önce cerrahi revaskülarizasyon stratejisinin uygulanması genel sağkalımda anlamlı bir artış ve ampütasyonsuz sağkalım oranlarında iyileşme eğilimiyle ilişkilendirilmiştir.

Stentlemeyle diz üstü yapay femoral baypas greftini karşılaştıran bir küçük çaplı randomize çalışma 12. aylarda birincil ve ikincil damar açıklık oranları arasında hiçbir farklılık saptayamamıştır.<sup>290</sup> Infrainguinal düzeyde stentlemeyi cerrahiyle karşılaştıran ileri çalışmalara gerek vardır.

Başka bir infrainguinal cerrahi rekonstrüksiyon da derin femoral atardamarın çıkış yerindeki darlığın düzeltildiği profunoplastidir. Mükemmel bir proksimal içeakış, derin femur atardamarın proksimal üçte birinde % 50'yi aşkın daralma ve tibiyal damarlara yan dallardan mükemmel akış varlığında distal baypas yerine bir içeakış yöntemi olarak düşünülebilir.

Revaskülarizasyon başarısız olduğunda, yeniden girişim artık mümkün olmadığında veya damar greftine rağmen enfeksiyon veya nekroz varlığında bacak kötüleşmeye devam ettiği tak-

dirde ikincil ampütasyon uygulanmalıdır. İkincil ampütasyonun hedefleri iskemik ağrının giderilmesi, hastalıklı, nekrotik veya enfekte dokunun tam olarak ortadan kaldırılması, protezle yürüme için uygun bir güdüğün oluşturulmasını içerir.

#### AEAH olanlarda cerrahi revaskülarizasyona ilişkin öneri

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kay <sup>c</sup>
İnfrailiyak lezyonların revaskülarizasyonu için cerrahi düşünüldüğünde otolog safen veni tercih edilen baypas greftidir.	I	A	296, 304

<sup>a</sup> Öneri sınıfı

<sup>b</sup> Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup> Kaynaklar

AEAH = alt ekstremitate atardamar hastalığı.

#### 4.5.3.3.3 Gözetim

Herhangi bir revaskülarizasyon işleminden sonra klinik değerlendirme ve ayak bileği basınç ölçümlerini içeren klinik gözetim uygulanmalıdır. Gözetim konusunda uzlaşılmış bir protokol mevcut olmamasına rağmen revaskülarizasyon uygulanmış bacakların düzenli takibi hızla müdahale edilmesine (örn: DUS ölçütlerine göre baypas yapılmış olmasına karşın tıkanma riski yüksek bir atardamarın onarımı) ve uzun vadede damar açıklık durumunun iyileşmesine olanak tanıyabilir.<sup>305</sup> Ancak ven greftleri olan 594 hastayı kapsayan bir çok merkezli randomize çalışmada damar greftinin açıklığı ve bacağın kurtarılma oranları açısından dupleks US ile sistemli kontrollerin yarar sağlamadığını, klinik kontrollere göre daha olumsuz bir maliyet-etkililiğe sahip olduğu saptanmıştır.<sup>306</sup> Greft trombozu riskini azaltmak için uzun süreli pıhtıönlere tedaviyi gerektirebilen yüksek riskli yapay greftlerde DUS yararlı olabilmektedir.<sup>307</sup> Ancak bu veriler gözlemsel serilere dayanmakta olup çalışmalarda doğrulanmayı gerektirmektedir.

#### 4.5.3.3.4 Revaskülarizasyondan sonra antitrombositer ve pıhtıönlere tedavi

Antitrombositer ilaçların AEAH olanlarda ölümcül olan ve olmayan KVH olaylarını azaltmadaki olası yararları ötesinde damar lümeni açıklık oranlarını iyileştirmek için özellikle revaskülarizasyondan sonra kullanılmalrı teklif edilmiştir. On altı çalışmanın bir metaanalizinde kasık altı baypas ameliyatları sonrası uygulanan antitrombositer tedavinin etkisi değerlendirilmiştir.<sup>308</sup> İşlemden 12 ay sonra aspirin veya aspirin-dipiridamol kombinasyonu antitrombositer tedavi genelde birincil damar açıklık oranları açısından olumlu bir etkiye sahipti (GO 0,59; %95 GA, 0,45-0,79). Altgrup analizi yapay greft uygulanan hastaların, ven grefti kullanılanlara göre trombosit inhibitörlerinden olasılıkla daha büyük yarar sağladıklarını göstermiştir.<sup>308</sup> Çok merkezli, prospektif BOA (Hollanda Baypas Oral Pıhtıönlere İlaçlar veya Aspirin) çalışması<sup>309</sup> 2690 alt ekstremitate baypas hastasını pıhtıönlere tedavi (uluslararası normalleştirilmiş oranın 3,0-4,5 arasına hedeflenmiş) veya antitrombositer tedavi (aspirin 80 mg/gün) grubuna randomize etmiştir. Genel damar açıklık oranları farklılık göstermemiş olmasına rağmen altgrup analizinin sonuçları oral pıhtıönlere tedavinin ven damar

greftinin açıklık oranını aspirine göre daha fazla iyileştirdiğini düşündürmüştür. Aspirin ise yapay damar greftinin açıklık oranını pıhtıönlere tedaviye göre daha fazla iyileştirmiştir. Pıhtıönlere tedavi grubunda önemli kanama riskinin iki kat daha yüksek olması kayda değer. Başka bir çalışmada 310 femoropopliteal baypas geçiren 665 hasta aspirin (325 mg/gün) artı varfarin (hedeflenen uluslararası normalleştirilmiş oran, 1,4-2,8) veya yalnızca aspirine (325 mg/gün) randomize edilmiştir. Bu çalışmada ikili tedaviyle damar greftinin lümen açıklığında herhangi bir iyileşme olduğunu gösterememiştir. Ancak sonuçlar protez baypaslı hastalarda kombinasyon tedavisi lehineydi. Aspirine varfarin eklendiğinde kanama riski ikiye katlanmıştı. Başka bir randomize çalışmada<sup>311</sup> yüksek riskli ven greftleri (atardamar içi kan akış hızında azalma, optimal olmayan ven yolağı ve yinelenen girişimler olarak tanımlanmış) olan 56 hastada varfarinle (uluslararası normalleştirilmiş oran 2,0-3,0) aspirin (325mg/gün) kombinasyonu yalnızca aspirinle (325 mg/gün) karşılaştırılmıştır. Üçüncü yıllarda varfarin ile aspirin alanlarda daha yüksek kanama oranlarıyla damar açıklığı ve alt ekstremitenin hastalıklardan kurtulma oranları anlamlı derecede daha yüksekti. Yakın zamanlı bir randomize çift-kör CASPAR (Periferik Atardamar Hastalığının Baypas Cerrahisinde Klopidoğrel ve Asetilsalisilik Asit) çalışması diz altı baypas grefti takılmış hastalarda birincil damar açıklığı, bacağı hastalıklardan kurtulması ve sağkalım açısından aspirinle klopidoğrelle karşı yalnızca aspirinin etkinliğini değerlendirmiştir.<sup>312</sup> Çalışmaya katılan 851 hastanın hemen hemen % 70'inde ven grefti, % 30'unda yapay grefti vardı. Ortalama 1 yıllık izlemde sonra iki grup arasında birleşik birincil sonnokta açısından genelde hiçbir farklılık yoktu. Altgrup analizleri yapay greftlerde aspirinle birlikte kullanılan klopidoğrelle yararlı etki lehineydi. İkili antitrombositer tedavi kullanıldığında tek bir bacağı dizden aşağı cerrahi sonrası kurtarmak için tedavi edilmesi gereken hasta sayısının son derece düşük, 10,2 hasta olduğu hesaplanmıştır.

Üç prospektif randomize çalışmada infrainguinal balon PTA'sı ve stentleme sonrası pıhtıönlere tedavinin rolü değerlendirilmiştir.<sup>313</sup> Bu çalışmaların hiçbiri pıhtıönlere tedaviyle atardamar lümen açıklığında herhangi bir anlamlı iyileşme göstermemiş, aksine kanama komplikasyonları artmıştır.<sup>313</sup> Buna rağmen alt ekstremitede PTA'sı veya stentlemesi rutin olarak önerilmemektedir.

#### 4.5.3.4 Revaskülarizasyon için kök hücre ve gen terapisi

Terapötik anjiyogenez olarak bilinen yeni damar oluşumunu (neovaskülarizasyon) uyarmak için yeni tedavilerin gelişmesi, semptomları hafifletmek ve amputasyonu önleme amacıyla yeniden damarlanmayı ve kollaterallerin yeniden biçimlenmesini teşvik eden anyogenetik faktörler veya kök hücrelerin kullanılmasına dayanmaktadır.

Birkaç çalışma iskemik semptomların giderildiğini, işlevsel iyileşme sağlandığını ve amputasyonun önlendiğini<sup>314-317</sup> bildirmiş olmasına rağmen başka çalışmalar bu erken dönem etkinlik umutlarını doğrulayamamıştır.<sup>318-320</sup>

İnsanlarda otolog hücre nakilleri için kemik iliği ve periferik kan kök ve doğurgan (progenitör) hücrelerin zengin kaynaklarını oluşturmaktadır. Elde edilmesi kolay olduğu ve karmaşık saflaştırma aşamalarına gerek kalmadığı için klinik cerrahi onarım denemelerinde halen kemik iliği en sık kullanılan hücre kaynağıdır. Başka bir avantajı da seçili tek bir progenitör hücre tipine göre ileri sürülen üstünlüğüyle çeşitli kök ve progenitör hücreler içermesidir. Kök hücre tedavisinde kullanılabilen birçok farklı hücre tipi arasında hangilerinin en umut verici olduğu henüz net değildir.<sup>321</sup> Otuz yedi çalışmanın güncel bir metaanalizinde, iskemik, subjektif semptomlar ve kesin sonnoktaların

### Revaskülarizasyon sonrasında antitrombositer ve pıhtıönlere ilaç tedavisine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kay <sup>c</sup>
Sistemik vasküler olayların riskini azaltma amacıyla AEAH için anjiyoplasti geçirmiş hastaların tümüne antitrombositer tedavi önerilmektedir.	I	C	
İnfringuinal çıplak metal stent yerleşiminden sonra en azından bir ay aspirin ve bir tiyepiridinle ikili antitrombositer tedavi önerilmektedir.	I	C	
İnfringuinal baypas cerrahisi uygulamasından sonra aspirin veya aspirin-dipiridamol kombinasyonu ile antitrombositer tedavi önerilmektedir.	I	A	308
İnfringuinal otojen ven greftiyle baypas uygulamasından sonra K vitamini antagonistleriyle antitrombotik tedavi düşünülebilir.	IIb	B	309
Bir yapay greft kullanılmış diz altı baypas olgusunda aspirinle klopidoğrelle kombine edilen ikili antitrombositer tedavi düşünülebilir.	IIb	B	312

<sup>a</sup> Öneri sınıfı

<sup>b</sup> Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup> Kaynaklar

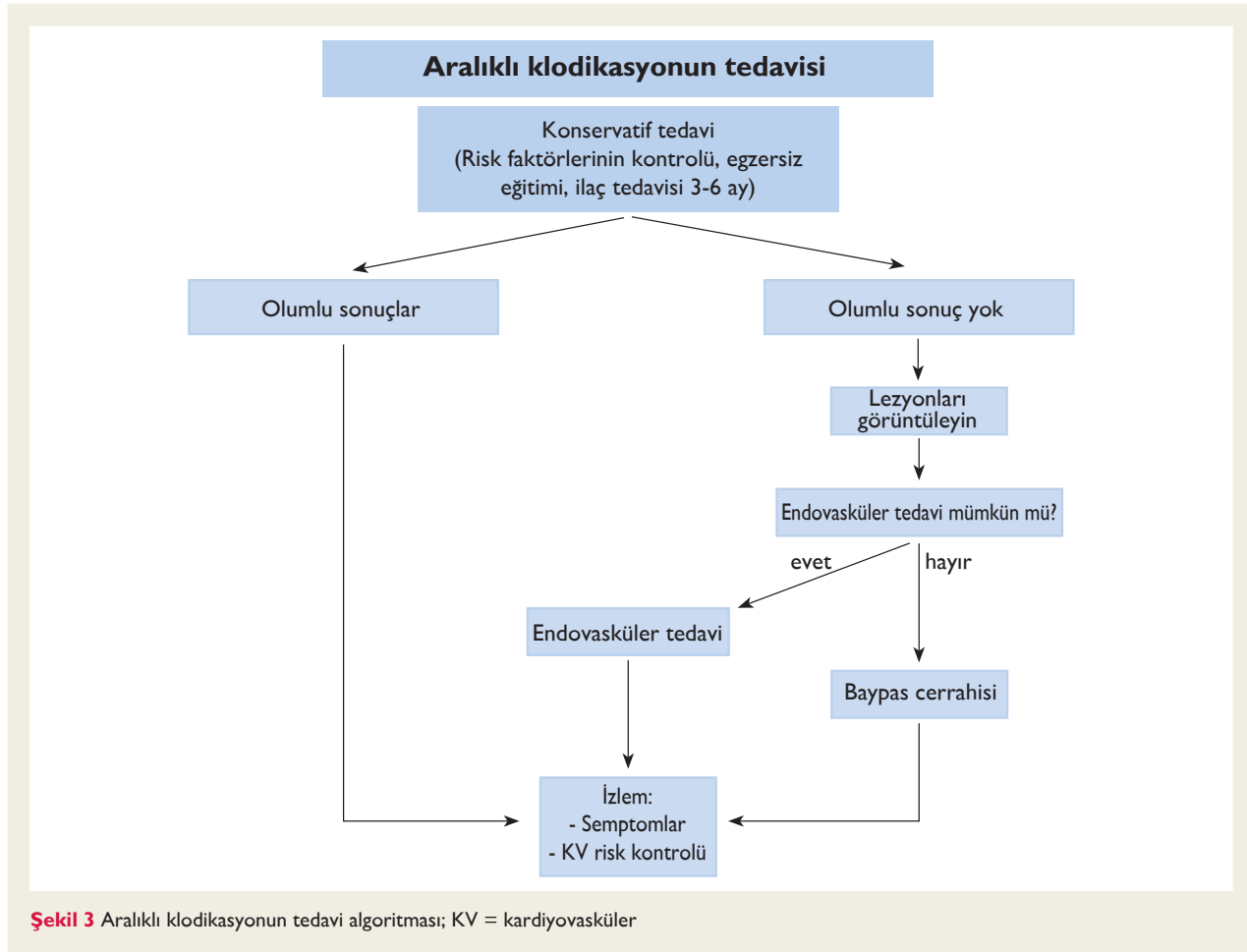
AEAH = alt ekstremitede atardamar hastalığı.

(ülser iyileşmesi ve amputasyon) temsili göstergelerini iyileştirmede otolog hücre tedavisi etkili olmuştur. Thromboangitis obliterans hastaları aterosklerotik AEAH'si olanlara göre daha büyük yararlar sağlamıştır. Otuz ülkeden standart revaskülarizasyon için uygun olmayan 520'den fazla sayıda hastayı kapsayan TAMARIS çalışması, deri lezyonları da olan kritik bacak iskemisi hastalarında yapılmış en geniş çaplı randomize plasebo kontrollü çalışmadır. Bu çalışma, ölüm olayı veya tedavi edilen bacakta ilk önemli amputasyon (hangisi önce oluşursa) birincil sonnoktası açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan farklılık (sırasıyla % 37,0 ve % 33,2 P = 0,48)<sup>322</sup> saptayamamıştır. Halen anjiyogenetik gen ve kök hücre tedavisi araştırılmakta olup kesin önerilerde bulunmak için vakit çok erkendir.

#### 4.5.4 Aralıklı klodikasyonun tedavisi

Aralıklı klodikasyonun tedavisi yaşamsal önemdeki prognozu (bkz Bölüm 3.4) ve semptomları iyileştirmek için risk faktörlerinin optimal biçimde kontrolünü içermektedir. Semptomların giderilmesi için girişimsel olan (revaskülarizasyon) ve olmayan (çoğu egzersiz ve ilaç tedavisi) gibi tedavi seçenekleri kullanılmaktadır. Şekil 3'de aralıklı klodikasyon için bir tedavi algoritması öne sürülmektedir. Yürüme mesafesini iyileştirmek için endovasküler tedavinin giderek daha fazla kullanılması nedeniyle bu yöntemi 'gözetim altında egzersiz tedavisiyle' kar-





şılaştırma gereksinmesi belirginleşmektedir. Aralıklı klodikasyonu olan 51 hastayı kapsayan bir çalışmada tedaviden 2 yıl sonra yürüme mesafesi veya yaşam kalitesi açısından herhangi bir anlamlı farklılık yoktu.<sup>323</sup> Daha yakın zamanda aralıklı klodikasyonu olan 151 hastada başlatılan bir randomize kontrollü çalışma, girişimden 12 ay sonra yaşam kalitesinde hiçbir farklılık olmadığını doğrulamıştır. Ancak bu çalışma endovasküler girişim grubu için daha yüksek maliyetli olduğunu göstermiştir.<sup>279</sup> Hafif-orta derecede aralıklı klodikasyonu olan hastalarda endovasküler tedavinin en iyi tıbbi tedaviyle ilişkili 'gözetimli egzersiz eğitime' ek yararı değerlendirilmiştir.<sup>324</sup> Bu çalışmada yaşam kalitesinde herhangi bir farklılık bildirilmemiş olmasına rağmen 24. aylarda kontrol grubuna göre anjiyoplasti grubunda yürüme mesafesinde femoropoliteal lezyonlar % 38, aortoiyak lezyonlarda ise % 78 oranında daha fazla iyileşme görülmüştür. Süregelen CLEVER (Klodikasyon: Egzersize Karşın Endolüminal Revaskülarizasyon) çalışması aralıklı klodikasyon hastalarının tedavisinde bu tedavi seçeneklerinin gerekliliklerine önemli içgörüler sağlayacaktır.<sup>325</sup>

#### 4.5.4.1 Tıbbi tedavi

Aralıklı klodikasyon hastalarında birincil hedef KVH morbidite ve mortalitesini azaltmaktır. Hafif seyirli, atipik semptomları olan hatta olmayan AEAH'lilerin hepsinde bu riskler mevcuttur.<sup>2,326</sup> O halde AEAH'li her hastada ikincil korunma hedef-

lerine ulaşmak için risk faktörlerinin tedavisi ve kontrolü gereklidir. Bu önlemler arasında özellikle femoral atardamarların aşağısında yerleşik lezyonlarda sigaranın bırakılması da, düzenli egzersizlerle birlikte yürüme mesafesinde en dikkat çekici iyileşmeyi sağlamaktadır.

Egzersiz (tercihan gözetim altında) ve ilaç tedavisiyle semptomlar iyileştirilebilir. Gelişmeyi objektif olarak değerlendirmek için koşu bandında düzenli olarak yürüme testleri yapılmalıdır. Hastalara evde egzersiz programını, yürüme mesafesi ve semptomlardaki gelişmeyi takip için bir günlük tutmaları önerilmelidir. Bu günlük hastanın tıbbi önerilere uyum sağlamasına yardımcı olabilir. Tipik klodikasyon olgusunda yürüme mesafesini iyileştirmek için ilaç tedavisine başlanabilir.

Hafif-orta derecede semptomları olan birçok hastada bu ilk adımlar klodikasyonda ve yaşam kalitesinde önemli bir iyileşmeye yol açacaktır. Bu takdirde egzersizlerle (ve sonuçta ilaç tedavisine) devam edilmeli ve hastalar düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir. Belirgin fonksiyonel iyileşme mutlaka ABK'de önemli değişikliklere yol açmamasına rağmen ABKİ belli aralıklarla kontrol edilmelidir. Bu risk faktörü profili düzenli olarak kontrol edilmeli ve buna göre tedavi düzenlenmelidir.

#### 4.5.4.2 Girişimsel tedavi

Sakat bırakıcı klodikasyonlu ağır vakalarda 'gözetim altında egzersiz' dahil olmak üzere tıbbi tedavi sıklıkla semptomları

iyileştirmede yetersiz kalmaktadır. Lezyonların yerini ve karakteristik özelliklerini tam olarak tanımlamak için lezyonların görüntülenmesi gerekir. Bu yaklaşım girişimsel tedavinin gerekli ya da olası olup olmadığına karar vermeye yardımcı olacaktır.

Özellikle hafif-orta derecede klodikasyonu olan hastalarda gözetim altında egzersize göre revaskülarizasyonun ve en iyi tedavinin uzun süreli yararına ilişkin kanıtlar ikna edici değildir.<sup>324</sup> Ancak endovasküler tedavideki gelişmeler birçok doktoru perkütan girişim seçiminde daha serbest düşünmeye teşvik etmiştir. Karakteristik klinik ve görüntüleme özellikleri makul semptomatik iyileşme olasılığını düşündürdüğü, egzersiz veya farmakolojik tedaviye yeterince yanıt alınmadığı zaman endovasküler revaskülarizasyonun endikasyonları klodikasyonla ilişkili günlük özürülük düzeyine bağlıdır. Aortoiliyak lezyonlarda egzersiz tedavisiyle semptomlarda kısıtlı iyileşme nedeniyle ilk olarak konservatif tedaviye başvurmadan revaskülarizasyon düşünülmelidir. Endovasküler tedavi olasılığı yokluğunda cerrahi yaygın lezyonlarla sınırlıdır. Aralıklı klodikasyonu olan hastaların tedavisi Şekil 3'de özetlenmektedir.

#### Aralıklı klodikasyon hastalarına ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kay <sup>c</sup>
Gözetim altında egzersiz tedavisi gereklidir.	I	A	255
Gözetim altında egzersiz tedavisi uygun veya mevcut değilse yalnızca egzersiz tedavisi gereklidir.	I	C	-
Günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkileyen semptomları olan aralıklı klodikasyon hastalarında ilaç tedavisi düşünülebilir.	IIb	A	260-265, 269
Konservatif tedaviden sonra yeterince iyileşmeyen aralıklı klodikasyon olgusunda revaskülarizasyon düşünülmelidir.	IIa	C	-
Sakat bırakıcı, günlük yaşam aktivitelerini etkileyen, aort/iliyak atardamarlarda lezyonları olan aralıklı klodikasyon hastalarında risk faktörlerinin tedavisiyle birlikte ilk tedavi seçeneği olarak revaskülarizasyon (endovasküler veya cerrahi) düşünülmelidir.	IIa	C	-
Kök hücre /gen tedavisi gerekli değildir.	III	C	-

<sup>a</sup> Öneri sınıfı  
<sup>b</sup> Kanıt düzeyi.  
<sup>c</sup> Kaynaklar

#### 4.5.5 Kritik bacak iskemisi (KBI)

##### 4.5.5.1 Tanımlama ve klinik belirtiler

AEAH'nin en ağır klinik tablosu olan KBI, somut olarak atardamar tıkaıcı hastalığıyla ilişkilendirilebilen istirahatte iskemik ağrı, iskemik lezyonlar veya kangrenin varlığıyla tanımlanmaktadır. Akut bacak iskemisinden (ABI) ayırt edilmesi gereken kronik bir rahatsızlığı ifade eder (bkz Bölüm 4.5.6). İskemik lezyonları ve istirahat ağrıları girişim yapılmadan kendiliğinden iyileşmeyecek olan hastaların çoğunu kapsadığı için geçerli bir tanısal ölçüt olarak genellikle < 50 mm Hg'lik ayak bileği basıncı önerilmektedir. İyileşme için derinin sağlıklı durumda kalmasını destekleme amacıyla gerekli olandan daha fazla ilave perfüzyona gerek duyulduğundan iyileşme için gerekli ayak bileği ve ayak parmağındaki basınç düzeyleri, iskemik istirahat ağrısında saptanandan daha yüksektir. İskemik lezyonları veya kangreni olan hastalar için ayak bileği basıncının 70 mm Hg'den daha düşük olması KBI'yi akla getirmektedir. Mediyal kalsinoz olgusunda ayak bileği basıncı ölçütü (< 30 mm Hg) yerine ayak parmağı basıncı kullanılmaktadır.<sup>6</sup> Bazı olgularda, yalnız tanısal ve prognostik nedenlerle değil bazen amputasyon düzeyini belirlemek için de mikrodolaşımın (örn: transkütanöz oksijen basıncı) araştırılması yararlı olur (Tablo 7).

Esasen revaskülarizasyon için uygun olmayan, nörolojik bozukluğu olan veya yatalak hastalarda birincil amputasyon oranları %5 -20 arasında değişmektedir.<sup>6,327</sup> KBI ayrıca, yaygın, ağır aterosklerozun bir belirtici olup aralıklı klodikasyon hastalarına göre ilerde miyokart enfarktüsü, inme ve damar hastalıklarından ölüm riski üç kat daha yüksektir.<sup>6</sup>

##### 4.5.5.2 Tedavi seçenekleri

Kapsamlı tedavi, aterosklerotik risk faktörlerini kontrol, mümkün olduğu kadar revaskülarizasyonun uygulanmasını, yara bakımını optimal düzeye çıkarmayı, uygun ayakkabı seçimini, enfeksiyonun tedavisini ve rehabilitasyon terapisini başlatmayı içerir (Şekil 4).

Tedavinin temel taşı atardamarın rekonstrüksiyonu ve bacağın kurtulmasıdır.<sup>328</sup> Teknik açıdan mümkün olduğunda kritik bacak iskemisi belirtileri gösteren hastaların tümü için gecikmeden revaskülarizasyon denenmelidir. Koroner veya serebrovasküler hastalıkların taranması veya değerlendirilmesi (klinik açıdan stabilse) KBI'si olan hastaların tedavisi geciktirilmemelidir. Tıbbi tedaviye esasen en azından trombosit inhibitörleri ve statinlerle başlanmalıdır.<sup>329,330</sup>

Kritik bacak iskemisi olan hastaların tümü hastalıklarının erken döneminde revaskülarizasyon planlamak için bir damar hastalıkları uzmanına başvurmalıdır. KBI'nin tedavisinde en önemli değişiklik baypas cerrahisinden kabul edilen ilk seçenek, tibiyal atardamarları da ilgilendiren revaskülarizasyon stratejisi olarak giderek artan oranda daha az invaziv endovasküler işlemlere geçiş eğilimidir. Baypas cerrahisi gerektiğinde arka planda yedek olarak tutulmalıdır.<sup>6</sup> Endovasküler cerrahinin başlıca avantajları % 0,5 ila % 4 arasında değişen düşük komplikasyon ve % 90'a yaklaşan yüksek teknik başarı oranları (uzun tıkanık segmentlerde bile) ile kısa vadede kabul edilebilir klinik sonuçları içerir. BASIL çalışması cerrahi ve balon anjiyoplastisine ilişkin amputasyonsuz sağkalım oranlarının işlemden sonra en azından 2 yıl için benzer olduğunu göstermiştir.<sup>302,331</sup> Diz üstü düzeylerde stentlerin geniş kapsamlı uygulanması dahil olmak üzere düşük komplikasyon oranları elde edildiği ve potansiyel ikincil baypasın distal segmente ağzlaştırma alanı girişimsel işlemlerden etkilenmediği müddetçe endovasküler yaklaşımın kullanılması haklı gösterilmektedir. Yaygın ayak kangreni veya sepsisi olan hastalarda açık girişimler olasılıkla bacağına daha hızlı ve nabazanlı kan akışı sağlamaktadır. Ancak, cerrahinin daha yüksek morbiditesi ve greft enfeksiyonu riski de akılda tutulmalıdır.<sup>332</sup> Ayak atardamarları için çok distaldeki toplardamar segmentinden

**Tablo 7 Kritik bacak iskemisi olan bir hastanın klinik tablosu**

Değerlendirme	Özellikleri	KBİ'yi tanımlayan belirtiler	Notlar
Hasta öyküsü	KBİ semptomları ve klinik belirtilerin süresi	>2 hafta	Ağrıyı kontrol için morfin grubu ilaçlara gerek vardır
Semptomlar	İstirahatte ağrı	Ayak parmağı, ayağın ön kısmı	Özellikle bacak kaldırıldığında (örn: gece uyurken) Baldır ağrısı/krampları KBİ'ni klinik belirtilerini oluşturmamaktadır.
	İskemik lezyonlar	Tırnak çevresi, ayak parmakları, topuk, kemik üstü çıkıntılar	
	Enfeksiyon		İkincil komplikasyonlar, yangı ve enfeksiyon
	Prob-kemik testi		Pozitif test yüksek bir özgüllük ve duyarlılıkla osteomyeliti saptar
Hemodinami	Mutlak ayak bileği basıncı	<50 mmHg veya <70 mmHg	Ayrıca istirahatte ağrı Ayrıca iskemik lezyonlar
	Mutlak büyük ayak baş parmağı basıncı	<30 mmHg	Mediyal kalsinoz sırasında ölçülmelidir (bastırılmaz veya yalancı yüksek ayak bileği basıncı ABKI > 1.40)
	Transkutanöz kısmi oksijen basıncı	<30 mmHg	Yara iyileşmesinin tahmini, hatırı sayılır değişkenlik

ABKI = ayak bileği-kol indeksi; KBİ = kritik bacak iskemisi.

greft hazırlamak mümkün olup 4. yıllarda % 88 gibi mükemmel damar açıklık oranlarına sahiptir.<sup>333,334</sup>

Çoğu kez kritik bacak iskemisi olmayan hastaların uygun olmayan şekilde KBİ çalışmalarına alınması nedeniyle atardamar rekonstrüksiyonunun bildirilen sonuçları arasında büyük farklılıklar vardır.<sup>335</sup> İstirahat ağrısı olan hastalardan ibaret daha düşük risk grubu ve önemli doku kaybıyla daha yüksek risk grubunun dahil edilmiş olması dikkat çekicidir. Birinci yılda düşük risk grubundaki hastaların % 73'ü konservatif tedavi görmedikleri takdirde bacaklarını kaybetmekte veya ölmektedir. Yüksek risk ölçütlerini karşılayan hastalardan konservatif tedavi görenlerin % 95'ine bir yıl içinde amputasyon gerekmiştir. Rekonstrüksiyon geçiren yüksek riskli hastaların yalnızca % 25'i majör amputasyona gerek göstermiştir.<sup>336</sup> Tedavinin birincil sonnoktası damar rekonstrüksiyonuyla damar açıklığının sağlanması ve bacağın kurtarılmasıyla hastayla ilişkili başlıca başarılı sonuç hastanın yürümesi ve aktivitelerinde başkasına bağımlı olmamasıdır. Kabul edilebilir damar açıklık ve bacağı kurtarma oranlarına rağmen hastaların yarısından fazlasında 3 ay içinde yeniden girişim ve 6 ay içinde hastaneye yeniden kabul olayları yaşanmıştır. Başarısızlığın bağımsız öngördürücü faktörleri başvuru sırasında saptanmış bozulmuş yürüme yetisi (RO 6,44), kasık altı düzeyde hastalık (RO 3,93), SDBH (RO 2,48) ve kangreni (GO 2,40) içermektedir.<sup>337</sup>

Revaskülarizasyon için uygun olmayan KBİ hastalarında yapılan randomize çalışmalarda yalnızca prostanoit grubu ilaçlarla bir ölçüde olumlu sonuçlar elde edilmiştir.<sup>338,339</sup> Ancak başka çalışmalardaki bazı farklı sonuçlar nedeniyle etkinliğine ilişkin herhangi bir kesin kanıt mevcut değildir.<sup>340</sup> Değişik terapötik anjiyogenez formlarının (gen veya kök hücre tedavisi) etkinlik ve güvenilirliği umut verici olmasına rağmen RKÇ'lerden gelecek sağlam kanıtlara gerek vardır. İki bin beş yılında yayınlanmış bir Cochrane derlemesi omurliliği uyarmanın bir ölçüde etkin olduğunu göstermesine rağmen bu yöntemin yararları hâlâ tartışmalıdır.<sup>341</sup>

KBİ'nin tedavisi Şekil 4'de özetlenmiştir.

#### Kritik bacak iskemisi: tedavi önerileri

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kay <sup>c</sup>
Bacağın kurtulması için teknik açıdan mümkün olduğu zaman revaskülarizasyon gerekir.	I	A	302, 331, 336
Teknik açıdan mümkün olduğu zaman ilk tercih edilen seçenek olarak endovasküler tedavi düşünülebilir.	IIb	B	302, 331
Revaskülarizasyon mümkün değilse prostanoitler verilebilir.	IIb	B	338, 339

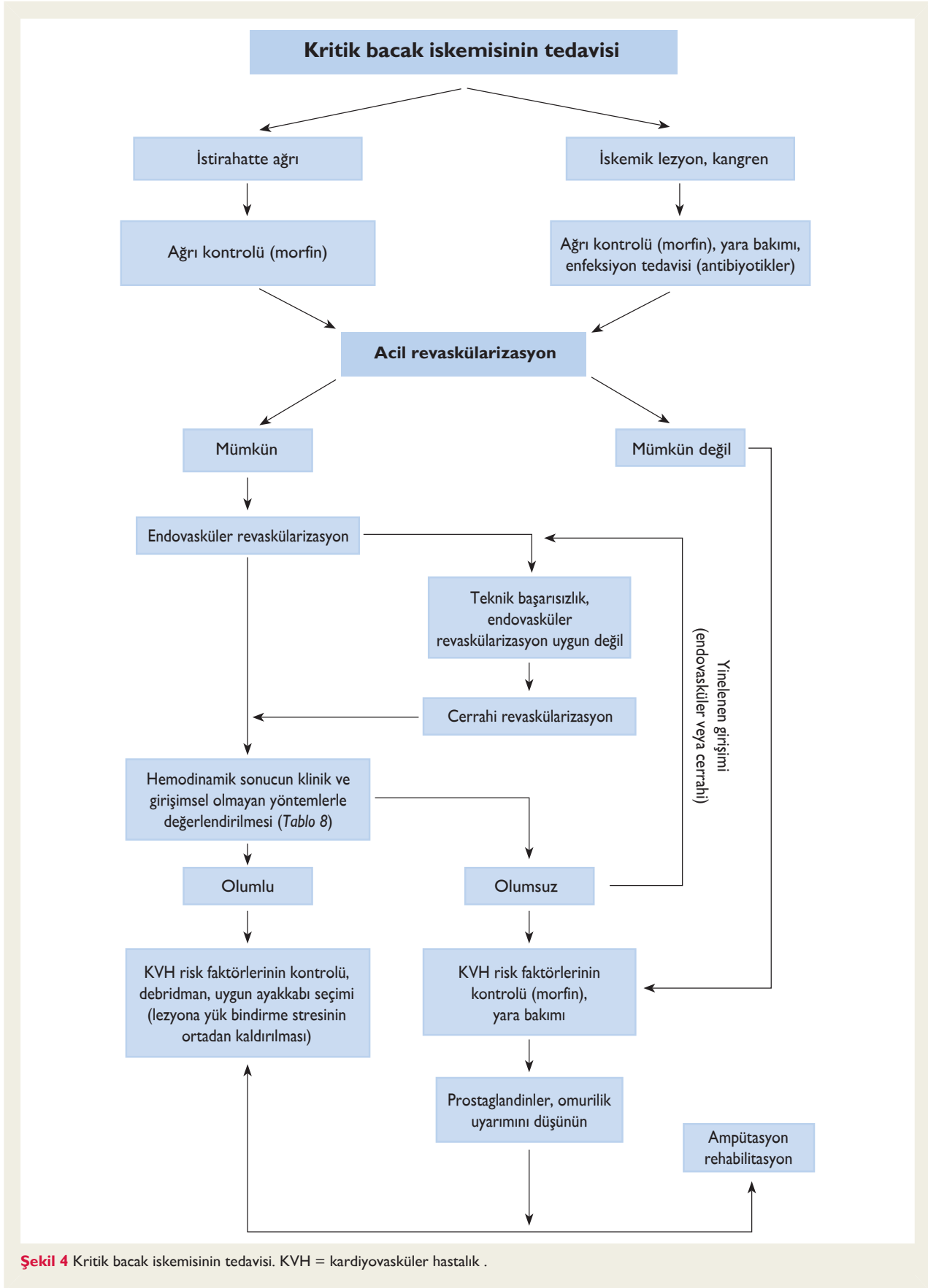
<sup>a</sup> Öneri sınıfı

<sup>b</sup> Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup> Kaynaklar

#### 4.5.6 Akut bacak iskemisi (ABİ)

ABİ bacağın atardamar perfüzyonunda ani bir azalmayla ilişkilidir. Trombotik veya embolik nedenler rol oynayabilmektedir. Potansiyel ABİ nedenleri: atardamar hastalığının ilerlemesi, kardiyak embolileri, aort diseksiyonu veya embolizasyonu, greft trombozu, bir popliteal anevrizmanın trombozu, tuzaklanma veya kist, travma, phlegmasia cerulea, ergotizm, kalbin kateeterizasyonuna, endovasküler işlemlere, aort içi balon pompası yerleştirilmesi, beden dışı kalbe yardımcı cihazların ve damar kapatma cihazlarının kullanılmasına bağlı uygulamalardan kaynak-



**Şekil 4** Kritik bacak iskemisinin tedavisi. KVH = kardiyovasküler hastalık .

lanan komplikasyonlar. Bu bağlamda bacağın hayatyeti çoğu kez risk altına girmektedir. Bacağın kurtulması için hızlı ve uygun tedavi gerekir.

Klinik tanı konduktan sonra fraksiyonlanmamış heparinle tedavi uygulanmalıdır.<sup>6,342</sup> Sıklıkla ağrı kesici tedaviye gerek vardır. Aciliyet düzeyi ve tedavi stratejisinin seçimi klinik tabloya, esasen nörolojik yetersizliklerin, trombotik ve embolik nedenlerin varlığına bağlıdır. Klinik kategoriler *Tablo 8*'de gösterilmiştir.

Geridönüşsüz veya kurtarılamaz ekstremitte hastanın klinik durumu kötüleşmeden amputasyonu gerektirebilirse de genellikle bacağı kurtarmaya veya en azından amputasyonun düzeyini sınırladılmaya çabalanır. Canlılığını muhafaza etmiş bir bacak acilen görüntülenmeli ve eşlik eden önemli hastalıklar değerlendirilmelidir. İleri derecede kötüleşmiş böbrek işlevleri varlığında, ayrıntılı bir DUS görüntülenmesi anjiyografinin yerine geçebilmektedir. Bazı olgularda potansiyel olarak normal atardamarlarda belirgin bir kardiyak embolizasyon önceden anjiyografi çekilmeden cerrahi embolektomiyle tedavi edilebilmektedir. Aksi halde tedavinin aciliyeti bilindiğine göre tedavide gecikmelerden kaçınmak için önceden damarların ultrasonunu çekmeden anjiyografi uygulanabilmektedir.

Farklı revaskülarizasyon yöntemleri uygulanabilmektedir (*Şekil 5*). Hızlı revaskülarizasyon seçenekleri kateter kılavuzluğunda perkütan trombolitik tedavi, perkütan yolla mekanik olarak trombüsün çıkartılması veya trombüsün aspirasyonu (trombolitik tedaviyle birlikte veya yalnız başına), cerrahi trombektomi, baypas ya da atardamar onarımını içerir. Tedavi stratejisi tıkanıklığın tipine (trombüs veya emboli) yerine, iskeminin süresine, eşlik eden hastalıklar, yapay yolağın tipi (atardamar veya greft), tedaviyle ilişkili riskler ve sonuçlara bağlı olacaktır. Açık cerrahiye göre morbidite ve mortalitede azalma sayesinde özellikle eşlik eden ağır hastalıkları olanlarda ilk olarak endovasküler tedavi tercih edilir. Ancak şiddet derecesinin revaskülarizasyonun yapılmasına olanak tanınması, acil girişim ekibinin müdahale yerinde bulunması gerekir. On dört günden kısa süreli ABİ olgularında en optimal tedavi sonuçları elde edilmektedir.<sup>6</sup> Trombüsü ortadan kaldırmak için atardamar içi tromboliz klasik endovasküler teknik olmaktadır. Halen değişik teknikler ve farklı trombolitik ilaçlar kullanılmaktadır.<sup>6</sup> Trombolitik ilacın trombüsüne uygulanması kateter kılavuzluğunda seçici olma-

yan infüzyona göre daha etkilidir. Pıhtının mekanik yolla çıkarılması amacıyla farklı cihazlar geliştirilmiştir. Bu cihazlar başlıca yeniden perfüzyonun oluşmasına kadar geçen süreyi azaltma avantajlarıyla genellikle ya yalnız başına veya trombolizle birlikte kullanılmaktadır. Atardamar içinde tromboliz ile kateter kılavuzluğunda pıhtı çıkartımı sonrası 6 aylık amputasyon oranı % 10'dan aşağı düşmektedir.<sup>6</sup> ABİ hastalarında sistemik trombolizin hiçbir rolü yoktur.

Eskiden yapılmış randomize çalışmaların sonuçlarına dayanarak,<sup>343-345</sup> 30 günde ölüm oranları veya bacağın kurtarılması açısından trombolizin cerrahiye net olarak üstünlüğü yoktur. Hastalık belirtilerinin ortaya çıkışından sonraki ilk 14 gün içinde uygulandığında trombolizle daha iyi sonuçlar alınmaktadır. ABİ'yi tedavi için trombektomi cihazları öne sürülmüşse de yararları o kadar iyi belgelenmemiştir. Trombüs çıkartıldıktan sonra var olan atardamar lezyonu endovasküler yöntemler veya cerrahiyle tedavi edilmelidir. Klinik tabloya ve acil müdahale gerçekleştirilecek merkezin bulunabilirliğine göre bacak iskemisi bacağı ileri derecede risk altına soktuğu takdirde cerrahi revaskülarizasyon tercih edilmelidir. Aksine kateter kılavuzluğunda tedavi çabaları revaskülarizasyonu geciktirebilmektedir. Perfüzyon sonrası kompartıman sendromunun oluşmasını önlemek için özellikle sınıf IIb ve III iskemili cerrahi revaskülarizasyon geçirmiş hastalarda bazen dört kompartımanlı fasiyotomiler uygulanmaktadır. Bacak hayatiyetini muhafaza ediyor ve özellikle distal atardamarlar işe yaramıyorsa in situ birincil trombolizden sonra bile açık veya endovasküler revaskülarizasyon mümkün olmayabilmektedir. O zaman tek seçenek iskemik durumu tıbbi tedavi (pıhtıöner ilaçlar, prostanoitler) ile stabilize etmektir.

**Tablo 8 Akut bacak iskemisinin klinik kategorileri**

Derece	Kategori	Duysal kayıp	Motor yetersizlik	Prognoz
I	Hayatietini muhafaza etmiş	Yok	Yok	Acil bir tehdit yok
IIA	Çok az tehdit altında	Yok veya minimal (ayak parmakları)	Yok	Hemen tedavi edilirse kurtarılabılır
IIB	Acil tehdit altında	Ayak parmaklarından başka oluşumlarda	Hafif-orta derecede	Hemen revaskülarizasyon uygulanırsa kurtarılabılır
III	Geridönüşsüz	Derin duyu kaybı	Derin, paralizisi (sertlik)	Önemli doku kaybı. Amputasyon. Kalıcı sinir hasarından kaçınılamaz

Rutherford ve ark.'nin<sup>328</sup> izniyle adapte edilmiştir.

#### Akut bacak iskemisine ilişkin öneriler

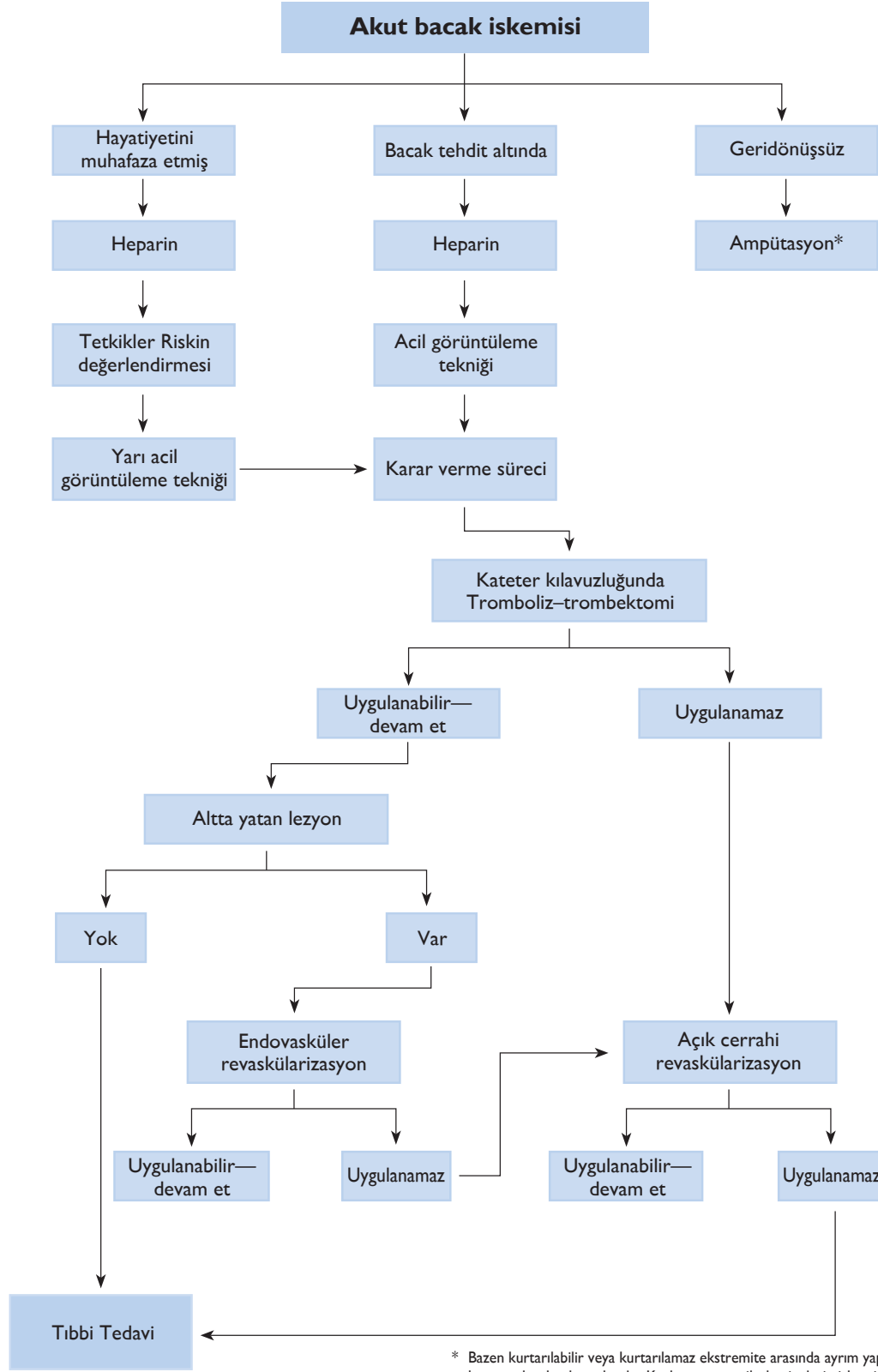
Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kay <sup>c</sup>
Hayatietini tehdit altında olan alt ekstremitte için (evre II) acil revaskülarizasyon gereklidir.	I	A	6, 342
Acil endovasküler tedavi durumunda yeniden perfüzyonun oluşmasına kadar geçen süreyi kısaltmak için kateter kılavuzluğunda trombolizle mekanik yolla pıhtının çıkartılma işlemi kombine edilmelidir.	I	B	6, 304
Motor veya ağır duysal yetersizliği olan ABİ hastalarının tümü için cerrahi gereklidir.	I	B	304
Tüm ABİ hastaları için mümkün olan en kısa sürede heparin tedavisine başlanmalıdır.	I	C	-
Motor yetersizliği olmayan (evre IIA) semptomları 14 gün içinde ortaya çıkmış ABİ hastaları için endovasküler tedavi düşünülmelidir.	IIa	A	6, 304

<sup>a</sup> Öneri sınıfı

<sup>b</sup> Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup> Kaynaklar

ABİ = akut bacak iskemisi.



Şekil 5 Akut bacak iskemisinde karar verme algoritması

## 4.6 Çoklu atardamar hastalığı

### 4.6.1 Tanımlama

Çoklu atardamar hastalığı eş zamanlı olarak en azından iki damarlanma alanında klinik açıdan önemli aterosklerotik lezyonlar olarak tanımlanmaktadır. Çoklu atardamar hastalığı olanlara düzenli olarak klinik pratikte rastlanmakla birlikte farklı tedavi stratejilerini karşılaştırmak için hiçbir randomize çalışma tasarlanmamış, var olan veriler yalnızca altgrup analizleri veya ardışık hasta serilerinden elde edilmiştir.

Güncel ESC/Avrupa Göğüs-Kalp Cerrahisi Derneği (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) miyokart revaskülarizasyonu kılavuzları ilk kez karotis, böbrek atardamarı hastalığı veya AEAH'ye eşlik eden KAH'den rahatsız hastaların tedavisine ilişkin spesifik öneriler sunmaktadır.<sup>346</sup>

Çoklu atardamar hastalığı olanlarla uğraşırken yalnızca lezyonların bulunduğu alanlara değil spesifik tedavi seçeneklerine özgü teknik zorluklara ve kardiyovasküler risk faktörleri ve eşlik eden hastalıkların varlığını da göz önüne alınarak hastanın genel klinik durumuna da dikkatlerin odaklanması gerekmektedir. Sonuçta, tedavi stratejisinin seçimi teknik hususlardan çok klinik özelliklere göre bireyselleştirilmelidir. Çok uzmanlı bir ekip yaklaşımı gereklidir.

Bu kılavuzlar çoklu atardamar hastalığının prognoz üzerine etkisiyle birlikte, klinik uygulama için en önemli kombinasyonları göz önüne alarak tarama ve tedavisine odaklanmaktadır.

### 4.6.2. Prognoz üzerine çoklu atardamar hastalığının etkisi

Tek bir damarda aterosklerotik hastalığı olanlarda, eşlik eden farklı bir damar hastalığının varlığı ilk damar bölgesinde daha yüksek bir semptom nüksü ve komplikasyon riskiyle ilişkilidir. Gerçekten Framingham Çalışmasına katılan miyokart enfarktüsü geçirmiş 828 hasta arasında inme veya semptomatik AEAH öyküsü olanlarda miyokart enfarktüsü nüksü 2 kat artmıştı.<sup>347</sup> REACH arşiv çalışmasına ya kanıtlanmış aterosklerotik atardamar hastalığı (KAH, AEAH, serebrovasküler hastalığı;  $n = 55\ 814$ ) veya aterotromboz için üç veya daha fazla sayıda risk faktörü olan ( $n = 12\ 422$ ) olan toplam 68 236 hasta alınmıştır.<sup>348</sup> Birinci yıllarda kardiyovasküler nedenli ölüm, miyokart enfarktüsü, inme veya aterotrombotik olaylar için hastaneye yatışın görülme sıklığı semptomatik bölgelerin sayısı ile birlikte % 5,3'den itibaren artarak bir, iki ve üç semptomatik bölge için sırasıyla % 12,6, 21,1 ve % 26,3'e yükselmiştir (artış eğilimi için  $P < 0,001$ ).<sup>1</sup> Üçüncü yıllarda miyokart enfarktüsü/inme/ damar hastalığından ölüm/ yeniden hastaneye yatış oranları tek bir damar hastalığı olanlar için % 25,5 iken birden fazla semptomatik damar hastalığı olanlarda % 40,5 idi ( $P < 0,001$ ).<sup>348</sup> Bir aterotrombotik olay yaşayan 7783 poliklinik hastasının bir araştırması tek damar hastalığına göre birden fazla sayıda damar hastalığı olanlarda 1. yıllarda ilk nüks olayı oranı hemen hemen iki kat daha yüksekti.<sup>349</sup>

### 4.6.3.Çoklu atardamar hastalığı için tarama ve tedavi

#### 4.6.3.1 Koroner atardamar hastalığı belirtileri gösteren hastalarda periferik atardamar hastalığı

Koroner atardamar hastalığı olanlarda karotis, böbrek ve alt ekstremitelerde atardamar hastalığının taranması ve tedavisine aşağıda ele alınmıştır.

#### 4.6.3.1.1 Koroner atardamar hastalığı belirtileri gösteren hastalarda karotis atardamarı hastalığı

##### 4.6.3.1.1.1 Koroner atardamar baypas greftlemesi planlanmamış hastalarda karotis atardamarı darlığı

Koroner arter hastalığı (KAH) olanlarda ileri derecede karotis darlığının prevalansı KAH'nin şiddet derecesiyle birlikte artmaktadır. Ayrıca KAH'de daha kötü kardiyovasküler prognoz bilinen bir öngördürücü faktördür. Ayrıca, ekolüsen karotis plağının karmaşık morfolojisi heterojen koroner plaklar ve klinik açıdan değişken KAH ile ilişkilidir. Ardışık KAH olgularını içeren dışlanma ölçütlerinin olmadığı çalışma kohortlarının bir genel gözden geçirmesinde, karotis atardamar  $> 50$ ,  $> 60$ ,  $> 70$ , ve  $> 80$  darlıklarının ortalama prevalansı sırasıyla %14,5, 8,7, 5,0 ve 4,5 olarak bildirilmiştir. O halde karotis atardamar darlığıyla KAH arasındaki ilişki belirgin olmasına rağmen tüm kohortta önemli karotis darlığının prevalansı oldukça düşüktür. Bu nedenle sistematik karotis dupleks taraması kısıtlı değerlendirilir.

##### 4.6.3.1.1.2 Koroner atardamar baypas greftlemesi planlanmış hastalarda karotis atardamarı darlığı

Koroner atardamar baypas greftlemesi (KABG) gereken ve aynı zamanda ileri derecede karotis atardamar darlığı olan hastalarda profilaktik karotis revaskülarizasyonunun sorgulanma nedeni bu hasta popülasyonunun daha yüksek bir inme riski taşımasıdır (Tablo 9).

**Tablo 9** KABG ile ilişkili inme riski

Hasta kategorisi	İnme riski (%)
Karotis darlığı yok	1,4-3,8
Tek taraflı $> 50$ karotis darlığı	3,0
Çift taraflı $> 50$ karotis darlığı	5,0
Karotis tıkanıklığı	7,0
Önceden geçirilmiş inme veya GİA	8,5

KABG = koroner atardamar baypas greftlemesi; GİA = geçici iskemik atak. Blacker ve ark.'dan<sup>351</sup> değiştirilerek

##### 4.6.3.1.1.2.1 Koroner atardamar baypas greftlemesi yapılacak hastalarda karotis darlığı taraması

Hastaların özellikleri, seçim yanlılığı, DUS tanılma ölçütleri ve ele alınan darlığın kapsamı nedeniyle literatürde KABG geçiren hastalarda karotis darlığının prevalansı değişmektedir. Birkaç çalışma planlanmış KABG hastaları arasında önemli karotis atardamar darlığına ilişkin klinik risk faktörlerini tanımlamaya çalışmıştır.<sup>352</sup> İleri yaş, serebrovasküler hastalık öyküsü veya AEAH birlikteliği en sık görülen risk faktörleridir. En sık bildirilen diğer risk faktörleri dişi cinsiyet, birden çok damarı tutan koroner atardamar hastalığı ve sigara kullanımıdır. ESC/EACTS'nin miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzlarında bu risk faktörleri göz önüne alınmaktadır.<sup>346</sup> KABG geçirmiş hastalarda karotis atardamar hastalığını tarama ölçütleri, KABG geçiren hastalarda karotis DUS taramasını önerme amacıyla bir klinik skorun etkinliğini değerlendiren bir çalışmanın verilerine dayanan uzman önerilerinden biraz farklıdır.<sup>352</sup> Yazarlar KABG

adaylarında dört bağımsız risk faktörünü (yaş > 70 yıl, boyunda üfürüm, serebrovasküler hastalık öyküsü, klinik veya subklinik AEAH) tanımlamışlardır. Bir prospektif değerlendirmede bu risk faktörlerinden yalnızca en azından birine sahip hastalarda DUS taraması karotis darlığı > % 70 olanların hepsini (% 100) saptamış ve gereksiz taramaların sayısını % 40 oranında azaltmıştır. Ancak bu yaklaşımın geçerliliğinin bir çok merkezli çalışmada doğrulanması gerekmektedir.

### KABG yapılacak hastalarda karotis atardamar darlığını araştırma önerileri

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kay <sup>c</sup>
KABG geçiren hastalar arasında serebrovasküler hastalık öyküsü olanlarla, 70 yaşı geçkinlerde, karotis üfürümü, çoklu damar KAH veya AEAH olanlar için DUS taraması önerilmektedir.	I	B	352
Yakın zamanda inme/GIA geçirmemiş acil KABG gereken hastalarda karotis darlığı araştırması gerekli değildir.	III	B	352

<sup>a</sup> Öneri sınıfı

<sup>b</sup> Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup> Kaynaklar

KABG = koroner atardamar baypas greftlemesi; KAH= koroner atardamar hastalığı; DUS = dupleks ultrasonografisi; AEAH = alt ekstremiteler atardamar hastalığı; GIA = geçici iskemik atak

#### 4.6.3.1.1.2 Koroner atardamar baypas greftlemesi geçirenlerde karotis atardamar hastalığının tedavisi

Asemptomatik karotis atardamar darlığında KEA'dan beklenen yararların birlikte KAH olanlarda elde edilenlere benzer olup olmadığı belli değildir. Asemptomatik karotis darlığı olanlarda herhangi bir spesifik randomize çalışma yürütülmemiştir. ACAS (Asemptomatik Karotis Aterosklerozu Çalışması)<sup>53</sup> KEA sonrası perioperatif sonuçlarla miyokart enfarktüsü öyküsü arasında herhangi bir etkileşim saptayamamıştır. ACST çalışmasının<sup>54</sup> bir altgrup analizi karotis cerrahisiyle KAH'li 830 hastayı kapsayan altgrupun tüm deneklerinde görülenlere benzer uzun süreli yararlar gözlemiştir. Ancak KABG sonrası inme atağı çok etmenlidir. Karotis darlığı olan KABG geçirmiş ancak karotis atardamarlarına müdahale edilmemiş hastalarda girişim sonrası inme ataklarının yalnızca %40'ı karotis lezyonlarıyla aynı tarafta meydana gelmişti. Ayrıca, hem karotis hem de koroner atardamar cerrahisi geçirenlerde inme ataklarının yalnızca dörtte biri daralmış karotis atardamarının bulunduğu tarafta meydana gelmiştir.<sup>353</sup> Gerçekten KABG sonrası inmenin en sık görülen tek nedeni aort kavsinde gelen aterosklerotik döküntülerin embolizasyonudur. Atrial fibrilasyon, düşük kalp debisi ve doku travması sonucu oluşan aşırı pıhtılaşma durumları da inme riskine katkıda bulunmaktadır. O halde karotis darlığının nensel faktörden ziyade KABG sonrası yüksek inme riskinin bir göstergesi olduğu görülmektedir. Karotis atardamarı darlığı ol-

mayan hastalara göre yalnızca semptomatik karotis atardamarı hastalığı, asemptomatik çift taraflı karotis atardamarı darlığı veya tek taraflı karotis damarı tıkanmış olanlar kalp cerrahisi sırasında kesinlikle daha yüksek bir inme riski altındadır.<sup>351,354</sup>

KABG sırasında inmenin pek çok nedeni olduğundan koroner cerrahi öncesi profilaktik karotis revaskülarizasyonu inme riskinin azaltımı açısından yalnızca kısmi bir çözümdür. Bu kısmi çözüm sıklıkla ağır KAH geçiren hastalarda koroner cerrahiden önce karotis cerrahisi düşünüldüğünde miyokart enfarktüsü riski de dahil olmak üzere karotis revaskülarizasyonuna özgü riskler pahasına sağlanmaktadır. Hastanın profilaktik karotis revaskülarizasyonu geçirip geçirmeyeceğine bakılmaksızın bu hastalarda inme riski genellikle KAH'si olmayan hastalara göre daha yüksektir. KABG + KEA<sup>353,355-363</sup> veya KABG + KAS<sup>363-368</sup> kombinasyonları (eşzamanlı veya aşamalı) uygulandığında olgu raporlarının çoğunda 30 günlük inme/ölüm oranı % 9'dan (% 4-19,2 arası) yüksektir. Diğer taraftan güncel bir çalışma düşük riskli asemptomatik karotis atardamarı darlığı %70'i aşkın yalnızca KABG uygulanmış hastalarda 5 yıllık ölüm/inme veya miyokart enfarktüsü oranının % 8 gibi düşük bir düzeyde olduğunu bildirmiştir.<sup>369</sup> O halde KABG geçiren hastalarda KEA veya KAS'nin yararlı olduğuna ilişkin net kanıtlar yoksa hastaların hepsi tek tek bir nöroloğun da katıldığı çok uzmanlı bir ekip tarafından değerlendirilmelidir. Koroner baypas geçiren hastalara özgü sorunları ele almamış olmalarına rağmen semptomatik karotis hastalığı olanlarla yapılan çalışmalara dayanarak yakın zamanlı (6 ay içinde) GIA/inme ve semptomatik karotis darlığı geçmişi olan acil olmayarak KABG planlanmış hastalara karotis revaskülarizasyonunu önermek makul bir yaklaşımdır (bkz Bölüm 4.1.1.3.2).

Akut koroner olaylar sırasında asemptomatik karotis darlığı tedavisinin ertelenmesi gerekir. Gerçekten kararsız KAH'ye eşlik eden stabil olmayan karotis plakları oluşum oranındaki artış nedeniyle, akut koroner olaylar sırasında karotise müdahale edildiğinde perioperatif inme riski artmaktadır.<sup>350</sup> Yüksek dereceli asemptomatik ve özellikle çift taraflı karotis darlığı olan seçili hastalar profilaktik karotis revaskülarizasyondan yarar sağlayabilmektedir. Bu hastaların perioperatif değerlendirmesi ayrıntılı bir nörolojik muayene, bildirilmemiş GIA semptomlarına odaklanmış hasta öyküsü, darlık tarafında 'sessiz' enfarktlerin varlığını değerlendirmek için beyin BT veya MRG incelemelerini içerir.

#### Koroner atardamar baypas greftlemesi planlanmış hastalarda karotis revaskülarizasyon yönteminin seçimi

Timsaran ve ark. 2000-2004 yılları arasında KABG'den önce KAS veya KEA-KABG kombinasyonu uygulanan hastaneye yatırılmış hastaların sonuçlarını karşılaştırmıştır.<sup>363</sup> Bu beş yıllık dönem içinde 27084 eşzamanlı karotis revaskülarizasyonu ve KABG uygulanmıştır. Bu hastaların % 96,7'si KEA-KABG, yalnızca % 3,9'una (887 hasta) KAS-kABG uygulanmıştır. KEA-KABG uygulananlara göre KAS-KABG hastalarında girişim sonrası anlamlı derecede daha düşük inme oranları (% 2,4'e karşın % 3,9; P < 0,001) saptanmış, kombine inme ve ölüm eğiliminin (% 5,2 ve 5,4; P < 0,1)) daha zayıf olduğu belirlenmiş, hastanede yatanların ölüm oranlarının ise benzer olduğu (% 5,2 ve 5,4) bildirilmiştir. Risk sınıflandırmasından sonra KAS-KABG uygulanan hastalara göre ameliyat sonrası inme riski % 65 oranında artmıştı (GO 1,65; % 95 GA, 1,1-2,6; P = 0,02). Ancak kombine inme ve ölüm riski açısından hiçbir farklılık gözlenmemiştir



(GO 1,26, %95 CI 0,9–1, 6;  $P =$  anlamlı değil).

Koroner ve karotis atardamar hastalığının eşzamanlı tedavisine ilişkin en güncel metaanaliz Naylor ve ark. tarafından 2009 yılında yayınlanmıştır.<sup>370</sup> Farklı stratejilerin (zamanlama, revaskülarizasyon yöntemleri) sonuçları *Tablo 10*'da sunulmuştur. Bu sonuçların ne koroner ve nörolojik semptomlara, ne de koroner ve karotis atardamar hastalığının şiddet derecesine göre sınıflandırılmış oldukları kaydedilmelidir.

Bazı sonuçlar güven aralıklarını daraltmak için ileri çalışmalara gerek duymalarına rağmen bu sonuçların gözden geçirilmesi bir stratejinin diğerine göre üstün bir yararı olmadığını göstermektedir. Karotis atardamarı darlığının varlığı cerrahi koroner revaskülarizasyon tekniğinin yeniden gözden geçirilmesine yol açabilmektedir. Gerçekten KAH olanlarda eşzamanlı ağır karotis hastalığı, inme için risk faktörü olarak aort kavsinde aterosklerotik lezyonlar açısından yüksek riskli yaygın aterosklerozaya işaret eder. Kalp pompası kullanılmadan uygulanan cerrahi sırasında aortun çaprazlama klemplenmesinden kaçınılması (bu strateji sağlam sonuçlara varılmayacak kadar az sayıda hastada uygulanmış ( $n = 324$ ) olmasına rağmen) KEA ile karşılaştırıldığında daha düşük perioperatif inme oranlarını açıklayabilir. Benzer şekilde aort kavis lezyonlarının daha yüksek riski, karotis

**Tablo 10** KABG ve eşzamanlı karotis revaskülarizasyonu gerekliliğiyle birlikte revaskülarizasyon stratejilerinin toplu sonuçlarının metaanalizi

Strateji	Ameliyata ilişkin ölüm oranları (%)	Ölüm ± herhangi bir inme tipi / GiA (%)	Ölüm ± herhangi bir inme tipi / GiA ± ME (%)
<b>Eşzamanlı KEA+KABG</b>			
KEA baypastan önce ( $n = 5386$ )	4,5 (3,9–5,2)	8,2 (7,1–9,3)	11,5 (10,1–13,1)
KEA baypasla ( $n = 844$ )	4,7 (3,1–6,4)	8,1 (5,8–10,3)	9,5 (5,9–13,1)
KEA+kalp pompası kullanılmaksızın KABG ( $n = 324$ )	1,5 (0,3–2,8)	2,2 (0,7–3,7)	3,6 (1,6–5,5)
<b>Aşamalı KEA-KABG</b>			
KEA daha sonra KABG ( $n = 917$ )	3,9 (1,1–6,7)	6,1 (2,9–9,3)	10,2 (7,4–13,1)
KABG daha sonra KEA ( $n = 302$ )	2,0 (0,0–6,1)	7,3 (1,7–12,9)	5,0 (0,0–10,6)
<b>Aşamalı KAS-KABG</b>			
Aşamalı KAS+KABG ( $n = 760$ )	5,5 (3,4–7,6)	9,1 (6,2–12,0)	9,4 (7,0–11,8)

KABG = koroner atardamar baypas greftlemesi; KAS = karotis atardamar stentlemesi; KEA = karotis endarterektomisi; ME = miyokart enfarktüsü; GiA = geçici iskemik atak. Başka iki güncel KAS + KABG metaanalizi<sup>371,372</sup> benzer sonuçlar vermiştir. Naylor ve ark.'dan<sup>370</sup> uyarlanmıştır.

atardamarlarının kateterizasyonu sırasında oluşabilen inmenin de bir risk faktörü olup bu ortamda açıkça daha az invaziv olmasına rağmen niçin KAS'ın KEA'ya göre daha üstün sonuçlar vermediğini açıklayabilir. Beklendiği gibi aşamalı yaklaşımlar bu iki girişimin zamanlamasına bağlı olarak farklı yönlerden miyokard ve nörolojik işlevleri korumaktadır. Aşamalı yaklaşım düşünüldüğünde bu tespit belki de ana çıkış noktasıdır. Hastanın klinik tablosu, karotis ve KAH'nin şiddet derecesine göre nörolojik ve miyokardiyal risk öncelik taşıyabilir.

KEA ile KAS'nin karşılaştırıldığı hem SAPPHERE hem de CREST çalışmalarında karotis revaskülarizasyonundan sonra 30 günlük miyokart enfarktüsü oranı KEA'ya göre KAS ile anlamlı derecede daha düşüktü.<sup>79,98</sup> Ayrıca, KEA ve KAS randomize çalışmalarına katılmış 2973 hastayı değerlendiren güncel bir metaanalizde Wiesmann ve ark. miyokart enfarktüsü oranının KEA ile % 2,3, KAS ile % 0,9 olduğunu bildirmiştir ( $P = 0,03$ ; GO 0,37). KEA'ya göre KAS'ın daha düşük prosedürle ilişkili miyokart enfarktüsü riskiyle ilişkili olduğu görünmesine rağmen *Tablo 10*'da belirtilen toplu ölüm ve inme verileri bir revaskülarizasyon stratejisini diğerine göre açıkça üstün görmemektedir. Elektif KABG'den önce KAS uygulandığında ikili antitrombositler tedavi gerekliliği genellikle kalp cerrahisini yaklaşık 5 hafta ertelemektedir. KABG'nin bu şekilde ertelenmesi hastayı KAS ve KABG girişimleri arasında miyokart enfarktüsü riskiyle (%0-1,9), karşı karşıya bırakabilmekte ve bu tedavi stratejisinin önemli bir dezavantajını göstermektedir.<sup>364,366,368</sup> Son zamanlarda az sayıda çalışma eşzamanlı KAS + KABG ve kalp cerrahisinden hemen sonra uygulanan KAS sonuçlarını tanımlamıştır.<sup>367,374</sup> Böyle bir strateji 30. günlerde daha düşük ölüm veya inme oranıyla (% 4) sonuçlanmıştır. Ancak KAS ile KABG öncesi veya eşzamanlı olarak KEA uygulanan çalışmalarda KABG sırasında, uzun vadede ölüm oranlarının öngördürücü faktörü olan kanama riski yaygın biçimde göz önüne alınmamıştır.

KAH hastalarında karotis darlığı tedavisine ilişkin daha fazla ayrıntı Ek 5'de verilmektedir.

#### KABG geçiren hastalarda karotis darlığı tedavisi için öneriler

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>
Bir nöroloğun da katıldığı çok uzmanlı bir ekiple konsültasyondan sonra karotis revaskülarizasyonu gerekliliği bireyselleştirilmelidir.	I	C
Karotis revaskülarizasyonu gereklirse karotis ve koroner girişimlerin zamanlamasına klinik tabloya, aciliyetin seviyesine, karotis hastalığı ve KAH'nin şiddet derecesine göre karar verilmelidir.	I	C

<sup>a</sup> Öneri sınıfı

<sup>b</sup> Kanıt düzeyi.

KABG = koroner atardamar baypas greftlemesi; KAH = koroner atardamar hastalığı.

### KABG uygulanan hastalarda karotis atardamarı revaskülarizasyon önerileri

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>
<b>Altı ay içinde GIA/inme ve karotis atardamarı hastalığı geçirmiş KABG uygulanan hastalarda</b>		
Karotis darlığı % 70-99 ise karotis revaskülarizasyonu önerilmektedir.	I	C
Hastaya özgü faktörler ve klinik tabloya bağlı olarak karotisi % 50-69 oranında daralmış olanlarda karotis revaskülarizasyonu düşünülebilir.	IIb	C
Karotis darlığı < % 50 ise karotis revaskülarizasyonu önerilmemektedir.	III	C
<b>Altı ay içinde GIA/inme geçirmemiş KABG uygulanan hastalarda</b>		
Her iki karotisi % 70-99 oranında daralmış veya bir karotisi % 70-99 oranında daralmışken diğer karotisi tıkalı erkeklerde karotis revaskülarizasyonu düşünülebilir.	IIb	C
Karotis darlığı % 70-99 olan ve önceden aynı tarafta sessiz serebral enfarkt geçirmiş erkeklerde karotis revaskülarizasyonu düşünülebilir.	IIb	C

<sup>a</sup> Öneri sınıfı

<sup>b</sup> Kanıt düzeyi.

KABG = koroner atardamar baypas greftlemesi; GIA = geçici iskemik atak.

#### 4.6.3.1.2 Koroner atardamar hastalığı belirtileri gösterenlerde böbrek atardamarı hastalığı

Çoğu kez kalp kateterizasyonu eşzamanlı renal anjiyografi yapılmasıyla KAH hastalarının % 10-20'sinde hemen hemen dörtte biri çift taraflı olan >% 50 BAD saptanmıştır.<sup>13,375-380</sup> Böbrek yetmezliği olgularında kontrast maddelerin kısıtlı kullanılması gerekmele birlikte bu çalışmalar üç damarı tutmuş koroner atardamar hastalarında daha yüksek oranların bildirildiği çalışmalar ve hipertansiyon veya böbrek yetmezliği olanlarda yapılan çalışmalarla uyum içindedir. Yinelenen kalp yetersizliği atakları ve/veya akciğer ödemi, ADE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör antagonistleri kullanılmasından sonra böbrek işlevleri kötüleşenlerde böbrek atardamarı hastalığı düşünülmelidir.

Böbrek atardamarı hastalığı kuşkusu olan KAH olgularında iyonize kontrast maddelerin kullanımını, radyasyon dozunu sınırlamak ve maliyeti düşürmek için kalp kateterizasyonu planlanmış olsa bile başka her hasta gibi ilk girişimsel olmayan görüntüleme testi olarak DUS çekilmelidir (bkz Bölüm 4.4.3)<sup>171,172</sup> BTA veya MRA genellikle ikinci basamak görüntüleme testleri olmalarına rağmen DUS sonrası (veya kalitesiz görüntüleme sonrası) böbrek atardamarı hastalığı kuşkusu varken koroner anjiyografi planlandığında, böbrek yetmezliği yoksa koroner anjiyografisi sırasında böbrek anjiyografisi de düşünülebilir.

KAH olgularında aynı zamanda önemli böbrek atardamarı hastalığının bulunması ihmal edilebilir oranlarda olmamasına rağmen bu hastaların tedavisini çok az etkilediği için böbrek atardamarı darlığı için sistematik bir taramanın makul bir yaklaşım olmadığı görünmektedir. Yakın zamanda ASTRAL çalışmasının<sup>191</sup> sonuçları (bkz Bölüm 4.4.5.2) sistematik renal anjiyoplas-

tisi kullanılmasını sorgulamıştır. Ayrıca aynı zamanda KAH'den rahatsız hastalara özgü veriler mevcut değildir. Benzer şekilde, ADE inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör antagonistleri sonrası oluşabilen böbrek yetmezliği dışında böbrek atardamarı hastalığının varlığı KAH tedavisini etkilememektedir. Ancak KAH olgularında böbrek atardamarı hastalığını araştırma gereklilikleri herhangi başka hastada olduğu gibidir.

### Koroner anjiyografi planlanmış hastalarda böbrek atardamarı darlığı araştırması

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>
Koroner anjiyografi planlanmış hastalarda böbrek atardamarı hastalığı kuşkusu varsa ilk önce DUS düşünülmelidir.	IIa	C
DUS sonrası böbrek atardamarı darlığı kuşkusu sebat ettiği takdirde kalp kateterizasyonu eşzamanlı böbrek anjiyografisi düşünülebilir.	IIb	C

<sup>a</sup> Öneri sınıfı

<sup>b</sup> Kanıt düzeyi.

DUS = dupleks ultrasonu; BAD = böbrek atardamarı darlığı.

#### 4.6.3.1.3 Koroner atardamar hastalığı belirtileri gösteren hastalarda alt ekstremite atardamarı hastalığı

KAH olgularında aynı zamanda AEAH'nin bulunması daha kötü bir prognozla ilişkilidir. REACH çalışması kayıtlarında 1 yıllık ölüm/miyokart enfarktüsü/inme/başka aterotrombotik olay (lar) nedeniyle hastaneye yatış oranları yalnızca KAH olanlarda %13 iken her iki hastalığa sahip olanlarda % 23,1 idi. Hastalar geniş ölçüde asemptomatik oldukları için sıklıkla AEAH gözden kaçmaktadır. Kısıtlı göğüs ağrısı olan hastalarda AEAH'nin atlanması bu hastaların aralıklı klodikasyonu uyuracak yoğunlukta egzersiz yapmalarına bağlanabilir. O halde ABKİ ölçümünden yararlanılan sistematik bir yaklaşım KAH olgularında AEAH'nin daha iyi tanımlanmasına yol açabilir.

Birinci basamak sağlık merkezlerinde gerçekleştirilmiş bir çapraz-kesitli çalışmada ABKİ ölçümleriyle 1340 KAH olgusunun % 26,6'sında AEAH saptanmış, vücudun başka bir yerinde aterotrombotik hastalığa rastlanmamıştır.<sup>381</sup> Diabetes mellitus hastalarında AEAH'nin prevalansı anlamlı derecede artmıştır. PARTNERS (Periferik Atardamar Hastalığı Farkındalığı, Riski ve Tedavisi: Sağlık için Yeni Kaynaklar) çalışması da benzer bulgular rapor etmiştir.<sup>382</sup>

Farklı çalışmalarda, KAH için hastaneye yatırılanların %25-40'ında ABKİ'nin 0,90'dan düşük olduğu hesaplanmıştır.<sup>383-385</sup> Halbuki klinik muayene bu hastaların yalnızca %10'dan azına KAH tanısı konacaktı.<sup>386-388</sup> Koroner hastalığı olanlar arasında ileri yaş, aralıklı klodikasyon veya atipik bacak ağrısı, sigara içimi, diyabet, kontrol altına alınamayan arteriyel hipertansiyon ve yüksek LDL kolesterol alt ekstremite atardamar hastalığını düşündürülen faktörler olarak tanımlanabilir.

KAH'nin herhangi bir evresinde AEAH varlığı daha ağır ve kötü bir prognozla ilişkilidir. Brevetti ve ark., koroner anjiyografi geçirmiş<sup>234</sup> ardışık hastalardan AEAH'si olanlarda birden çok damarı tutan KAH'nin daha yüksek oranlarda görüldüğünü saptamış (% 20'ye karşı % 60; P< 0,01), bu yüksek oranları artmış C-reaktif protein düzeyleriyle ilişkilendirmiştir.<sup>389</sup> GRACE (Koroner Olayların Global Kayıtları)<sup>389</sup> çalışmasında hastanede

yatan AEAH olgularında akut koroner sendromlardan (AKS'ler) ölüm ve kardiyojenik şok anlamlı derecede daha yüksek oranlarda görülmüştür. Altıncı aylarda AEAH'si olmayanlara (% 7,2) göre AEAH olgularında (% 14,6) önemli kardiyovasküler olaylar daha sık görülmüştü.<sup>390</sup> MONICA (Kalp-damar Hastalığında Eğilimler ve Belirleyicilerin İzlemi) çalışmasında AEAH'si olan ve olmayanlarda AKS'den ölüm oranları sırasıyla % 18,8 ve 13,1 idi.<sup>391</sup>

AEAH'nin varlığı yalnızca AKS hastalarında değil CASS (Koroner Atardamar Cerrahisi Çalışması) çalışmasında olduğu gibi kronik stabil anjinası olanlarda da daha kötü bir prognozla ilişkilirdi CASS çalışmasında 10 yıldan uzun süreli izlemde periferik atardamar hastalığı (PAH) olmayanlara göre olanlarda mortalite % 25 daha oranında daha yüksekti.<sup>386</sup>

Perkütan koroner girişimden (PKG) sonra AEAH olguları daha kötü bir prognoza sahiptir. Sekiz çalışmanın bir meta-analizinde, aynı zamanda alt ekstremite atardamar hastalığı (AEAH) olanlarda 30 gün, 6 ay ve 1 yıllık ölüm riski oranları sırasıyla 1.67, 1.76, and 1.46 (1.08-1.96) idi.<sup>392</sup> Benzer şekilde KABG'den sonra KAH olgularının prognozu aynı zamanda klinik ve subklinik AEAH'si olanlarda daha kötüydü.<sup>393,394</sup>

Özetle, KAH'nin eşlik ettiği AEAH olguları yalnızca KAH'ı olanlara göre iki kat daha yüksek bir risk altındadır. Ancak, bu konuya ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamış olduğundan AEAH birlikteliğinde koroner hasta tedavisinin farklı olup olmaması gerektiği belli değildir. Şimdiye kadar AEAH ve KAH birlikteliği yalnızca daha dikkatli hasta izlemine, risk faktörlerinin sıkıca kontrolüne ve koruyucu tedavilerin uygulanmasına yol açması gerekir. LDL kolesterol hedefinin 2,6'dan 1,8 mmol/L'ye düşürülmesi düşünülmelidir. Stabil KAH'da antitrombotik tedavi uygulamasına gelince, AEAH olgularında aspirine göre klopidogrelin daha fazla yarar sağladığı saptandığına göre uzun süreli tedavi için aspirinden ziyade klopidogrel düşünülebilir.<sup>38</sup> Bir post-hoc CHARISMA (Yüksek Aterotrombotik Risk ve İskemik Stabilizasyon, Tedavi ve Korunma için Klopidogrel) çalışmasında AEAH olgularında aspirin-klopidogrel kombinasyonu yararlı olmuştur.<sup>40</sup> Bu analiz bir post-hoc çalışma özelliği taşıdığından bu yaklaşımın sağladığı yararların doğrulanması gerekmektedir.

Alt ekstremitelere iyileşme sorunlarına yol açabildiği ve bacağın in situ venöz bapıpaslarında yararlanma olasılığı nedeniyle toplardamarın kullanılmasından sakınılması gerektiğinden KABG geçiren KAH olgularında ağır seyirli AEAH varlığında mümkün olduğu kadar venöz bapıpas girişiminden kaçınılmalıdır.

#### 4.6.3.2 Periferik atardamar hastalığı olanlarda koroner atardamar hastalığı için tarama ve tedavi

Karotis hastalığı belirtileri gösteren hastalarda KAH tedavisi aşağıda ele alınmıştır.

##### 4.6.3.2.1 Karotis atardamar hastalığı belirtileri gösterenlerde koroner atardamar hastalığı için tarama ve tedavi

Az sayıda çalışma karotis hastalığı olanlarda asemptomatik KAH'nin sıklığını tanımlamak için sistematik biçimde koroner anjiyografiyi kullanmıştır. Yirmi yıl önce gerçekleştirilmiş önemli bir çalışmada 200 hastanın % 40'ında hemodinamik açıdan anlamlı KAH varlığı gösterilmiş, hastaların yalnızca % 6'sının anjiyografisinde hastalık saptanmamıştır.<sup>398</sup> Elektif KAS uygulanan 300 hastanın güncel bir prospektif araştırmasında sistematik koroner anjiyografi hastaların % 17, 15, 22 ve 7'sinde sırasıyla tek, iki, üç damar ve sol ana koroner damar darlığının olduğu gösterilmiştir. Önemli koroner atardamar darlığı olan hastaların yalnızca % 39'unda kardiyak semptomlar mevcuttu.<sup>399</sup>

### AEAH ve eşlik eden koroner atardamar hastalığı olanların tedavisine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kay <sup>c</sup>
Damar cerrahisinin geciktirilemediği yaşamı veya bacağı riske sokan durumlar dışında kararsız KAH olgularında damar cerrahisi ertelenmeli, ilk önce KAH tedavi edilmelidir.	I	C	-
Klinik KAH ve AEAH tablosu ve eşlik eden rahatsızlıklar göz önüne alınarak KABG ve PKG arasındaki seçim bireyselleştirilmelidir.	I	C	-
Stabil KAH olgularında AEAH 'de uzun süreli antitrombotik tedavi için aspirine alternatif olarak klopidogrel düşünülmelidir.	Ila	B	38
KAH olgularında ABKİ ölçümüyle AEAH taraması düşünülmelidir.	Ila	C	-
Yaygın iskemi belirtileri sebat ederse veya yüksek bir kardiyak risk mevcutsa stabil hastalarda yüksek riskli damar cerrahisinden önce profilaktik miyokart revaskülarizasyonu düşünülebilir.	Ilb	B	47, 395-397

<sup>a</sup> Öneri sınıfı

<sup>b</sup> Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup> Kaynaklar

ABKİ = ayak bileği-kol indeksi; KABG = koroner atardamarı baypas greftleme; KAH = koroner atardamar hastalığı; AEAH = alt ekstremite atardamar hastalığı; PKG = perkütan koroner girişim

KEA geçiren hastaların tedavisine ilişkin tek çalışma koroner hastalık öyküsü olmayan, kalp ultrasonografileri ve elektrografileri normal 426 hastayı sistematik olarak koroner anjiyografi grubu (gerektiğinde revaskülarizasyon) veya koroner anjiyografi çekilmemiş gruba randomize etmiştir.<sup>400</sup> Koroner anjiyografi uygulanan hastalar arasında postoperatif miyokart iskemisi olayları gözlenmemiş, anjiyografi çekilmeyen grupta ise dokuz olay görülmüştür ( $P=0,01$ ).

Sonuçta, karotis darlığı olan hastalarda, kardiyak semptomlar olmasa bile KAH'nin prevalansı yüksek olduğu gibi bu hastalar kardiyovasküler olay riski taşımaktadır. KEA'nın orta derecede riskli bir girişim olduğu düşünülmese rağmen stentleme eşliğinde karotis revaskülarizasyonu endarterektomi-revaskülarizasyon kombinasyonuna göre daha düşük kardiyak risk taşıyabilmektedir.<sup>79,98</sup> Koroner anjiyografi taraması ve gerektiğinde damar cerrahisinden önce koroner revaskülarizasyon açısından hiçbiri geniş çaplı olmayan mevcut dört randomize çalışmanın sonuçları<sup>395-397,400</sup> çelişkili sonuçlara varmıştır. Şu anda karotis revaskülarizasyonu geçiren hastalar için sağlam önerilerde bulunmak mümkün değildir.

#### 4.6.3.2. Alt ekstremité atardamar hastalığı belirtileri gösteren hastalarda koroner atardamar hastalığının araştırılması ve tedavisi

##### 4.6.3.2.2.1 Cerrahi tedavi geçiren alt ekstremité atardamar hastaları

Bu konu, kalp dışı cerrahide ameliyat öncesi kardiyak risk değerlendirilmesi ve perioperatif kardiyak tedaviye ilişkin ESC kılavuzlarında ele alınmıştır.<sup>47</sup> Kısaca, ameliyat öncesi taramanın hedefleri perioperatif dönemde kalbe ilişkin olumsuz olayların meydana gelmemesini güvence altına almak ve uzun vadede kötü prognozu olmakla birlikte tedavi ve risk faktörü modifikasyonunun sonuçları iyileştirebildiği PAH olgularını saptamayı içerir.

AEAH olgularında tarama aterosklerotik hastalığın ikincil profilaksisi için zamanında ilaç tedavisine başlama olanağı sunarak hem ameliyat sonrası sonuçları hem de uzun süreli sağ kalımı doğrudan iyileştirir. Tarama için AEAH olgularında göz önüne alınması gereken faktörler:

- Acil cerrahi: işlem sırasında uzun süre alınan kardiyovasküler ilaç tedavisine devam edilmeli, hastalar gecikmeksizin cerrahiye sevk edilmelidir.
- Değişken kardiyak koşullar işlemin ertelenmesi ve altta yatan hastalığın tedavisi önerilmektedir.
- Aterosklerozdan ikincil korunma için kardiyovasküler ilaçlara (beta blokerler, ADE inhibitörleri, aspirin) gerek olup olmadığını belirleyin.
- Koroner arter hastalığının varlığı ve yaygınlığını belirlemek için araştırmalar yapmaya gerek var mı?
- Perioperatif tedavi sonrası testlerin sonuçları nasıl çıktı?

İlk aşama acil tedavi gerektiren değişken kardiyak koşulları (AKS, kalp ritmi düzensizlikleri, dekompanse kalp yetersizliği, ağır kapak hastalığı) saptamaktır. Alt ekstremité atardamar hastalığı olanlar yüksek bir koroner arter hastalığı riski altındadır. Bin hastadan fazlasını kapsayan bir çalışmada hastaların yalnızca % 8'inin anjiyogramları normaldi.<sup>401</sup> Bu nedenle yüksek riskli cerrahiden önce aterosklerotik komplikasyonlar için düşük dozda, dozu ayarlanmış beta blokerler, statinler ve aspirini içeren ikincil korunma önerilmektedir. Sol ventrikül işlevleri azalmış hastalarda ESC kılavuzlarına göre ADE inhibitörleri önerilmektedir.<sup>47</sup> Genellikle ikinci adım cerrahi risk düzeyinin değerlendirilmesini içerir. Ancak periferik damar cerrahisi yüksek riskli cerrahi olarak sınıflandırılmaktadır. Üçüncü adım fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesidir. Hasta hastalık belirtileri olmaksızın dört veya daha fazla metabolik eşdeğeri gerçekleştirebilirse daha sonra cerrahiye başvurmak kabul edilebilir bir yaklaşımdır. Fonksiyonel kapasitesi dört metabolik eşdeğere azını yerine getirebilen hastalar daha yüksek bir risk altındadır. Dört metabolik eşdeğere azı iki kat merdiven çıkamama veya kısa mesafe koşamama denk gelir. Açıkçası, alt ekstremité adım yetersizliği olan hastalar için bu durumu değerlendirmek her zaman mümkün olmayabilmektedir. Fonksiyonel kapasitesi düşük hastalarda girişimin kardiyak riski de hesaba katılmalıdır (Tablo 11).

Alt ekstremité atardamar hastalarını kapsayan üç randomize çalışma damar cerrahisi planlanmış stabil hastalarda profilaktik koroner revaskülarizasyonun rolünü incelemiştir. İlk kez CARP (Koroner Atardamar Revaskülarizasyon Profilaksisi) çalışması önemli damar cerrahisinden önce stabil iskemi kalp hastalığı olanlarda revaskülarizasyonla (KABG veya PKG) kombine optimal tıbbi tedaviyi karşılaştırmıştır.<sup>396</sup> Tarama testlerinden geçirilmiş 5859 hastanın 510'u bu çalışmaya randomize edilmiştir.

**Tablo 11 Kalp dışı cerrahi işlemler için kardiyak risk sınıflandırması**

<b>Yüksek (bildirilen kardiyak risk sıklıkla % 5'den yüksek)</b>
Aort ve başka ana damarların cerrahisi
Periferik damar cerrahisi
<b>Orta derecede (bildirilen kardiyak risk genellikle %1-5)</b>
Intraperitoneal ve intratorasik cerrahi
Karotis endarterektomisi
Baş-boyun cerrahisi
Ortopedik cerrahi
Prostat cerrahisi
<b>Düşük (bildirilen kardiyak risk genellikle % 1'den düşük)</b>
Endoskopik işlemler
Yüzeysel işlemler
Katarakt cerrahisi
Meme cerrahisi
Günübirlik cerrahi

Poldermans ve ark.'nın izniyle<sup>47</sup>

Hastalar kardiyovasküler risk faktörlerinin ve girişimsel olmayan testlerde saptanan iskeminin birlikteliğine göre çalışmaya alınmıştır. Randomizasyondan 2,7 yıl sonra birincil sonnokta olan ölüm oranları açısından hiçbir farklılık yoktu (revaskülarizasyon grubunda % 22; girişim uygulanmayan grupta % 23). Ayrıca perioperatif miyokart enfarktüsü oranında da herhangi bir farklılık saptanamamıştır (sırasıyla %12 ve %14). Çalışmanın bir kısıtlaması olarak taranan hastaların yalnızca küçük bir bölümü (%8,9) randomize edilmiş, çalışma tasarımına göre sol ana koroner hastalığı olanlar randomizasyon protokolüne alınmamıştır.

DECREASE-V kesin bir tarama metodolojisi ve daha çağdaş bir perioperatif tıbbi tedavinin uygulandığı bir pilot çalışma idi.<sup>397</sup> Yüksek riskli hastalara dobutamin stres ekokardiyografisi veya nükleer stres testi uygulanmış ve yaygın iskemi varlığında revaskülarizasyonun uygulandığı veya uygulanmadığı iki kola randomize edilmişlerdir. Beta bloker tedaviye başlanmış hastaların tümünde cerrahi sırasında aspirine devam edilmiştir. Hastaların tümü (n=101) önceden miyokart enfarktüsü geçirmiş, % 51'inde göğüs ağrıları süregelmis, % 47'sinde ise konjestif kalp yetersizliği mevcuttu. Olguların % 75'inde üç damar veya sol ana damar hastalığı, % 43'ünde ≤ % 35 oranında ejeksiyon fraksiyonu mevcuttu. Her iki grupta 30. günlerde (revaskülarizasyon grubunda % 43, revaskülarizasyonsuz grupta % 33 P anlamlı değil) ve 1. yılda (sırasıyla % 43 ve 33) çok yüksek ölüm veya miyokart enfarktüsü oranları görülmüştür. Revaskülarizasyon koluna randomize edilmiş tüm hastaların zorunlu olarak revaskülarizasyona alınmış olduğu gerçeği, damar anatomisi PKG'ye uygun olmayan ve KABG için yüksek risk taşıyan hastaların revaskülarizasyon riskini artırmış olabilir.<sup>397</sup>

Cerrahi için orta veya yüksek risk taşıyan önemli damar hastalığı olan seçici cerrahi tedavi planlanmış 208 ardışık hastayı kapsayan üçüncü bir çalışma yürütülmüştür. Hastalar zorunlu olarak ameliyat öncesi koroner anjiyografiye ve gerektiğinde revaskülarizasyona veya girişimsel olmayan testlerin sonuçlarına göre yalnızca gerekli olduğunda anjiyografinin uygulandığı seçici strateji koluna randomize edilmiştir.<sup>395</sup> Revaskülarizasyon oranları sırasıyla % 58 ve % 40 idi (P = 0,01). Hastanede yatanlarda önemli olumsuz kardiyovasküler olay oranları iki grup

arasında farklılık göstermemiş olmakla birlikte ameliyat öncesi sistematik koroner anjiyografi uygulanmış hastaların ortalama 58 aylık izleminde, önemli kardiyovasküler olaylara maruz kalmama ve sağkalım açısından istatistiksel açıdan anlamlı yararlar sağlanmıştı.

Orta derecede risk taşıyan cerrahi planlanmış AEAH hastaları koroner atardamar hastalığı (KAH) için ek testlere tabi tutulmaksızın cerrahiye sevk edilebilir. Yüksek riskli cerrahi planlanmış hastalarda anjina pektoris, miyokart enfarktüsü, inme veya GİA, böbrek işlev bozukluğu (kreatinin > 177 mmol/L; 2 mg/dL) kalp yetersizliği ve diabetes mellitus gibi kalbe ilişkin birçok faktör göz önüne alınmalıdır. Üç veya daha fazla sayıda risk faktörleri olan hastalarda, tedaviyi değiştirecekse KAH'nin varlığı ve yaygınlığı için ek kardiyak testler önerilmektedir. Seçili olgularda hastaya öneri olarak ek kardiyak testler de sunulabilir. Kardiyak stres testlerinde hiçbir miyokart iskemisi kanıtı yoksa veya yalnızca hafif derecede miyokart iskemisi varsa ilave girişimsel testler önerilmemektedir. Ayrıca hastaların tümüne cerrahiden önce statinler düşük doza titre edilmiş beta blokerler ve aspirin reçetelendirilmeli, sistolik işlev bozukluğu olanlar ADE inhibitörleri almalıdır. Stresle tetiklenebilir yaygın miyokart iskemisi olan hastalar çok komplike bir grubu temsil etmektedir. Beta blokerler ve statinleri içeren optimal tıbbi tedavi kalbi yeterince koruyamayacaktır. Ancak girişim öncesi koruyucu koroner revaskülarizasyon genellikle bu hasta popülasyonunda iyileşmiş bir perioperatif sonuçla ilişkili değildir. Planlanmış cerrahi işlemin çok yüksek kardiyak riski ve cerrahi uygulamamanın olası zararları da (örn: karın aortu anevrizması olan hastalarda anevrizmanın yırtılma riski) göz önüne alınarak bu hastalar için bireyselleştirilmiş bir yaklaşım uygulanmalıdır. Çok uzmanlı bir konsültasyondan sonra ameliyat öncesinde revaskülarizasyon uygulama kararı verilirse, damar cerrahisi balon anjiyoplastisi için  $\geq 14$  gün, çıplak metal stent koroner stent yerleşimi için 3 ay ilaç salan koroner stent takılması için 12 ay sonraya ertelenmelidir.<sup>47</sup>

Özetle AEAH olanlarda sıklıkla perioperatif kardiyovasküler komplikasyonlar görülmekte ve kalp dışı cerrahi sonrası önemli morbiditeyle sonuçlanmaktadır. Hastaların hepsi, acil ve ilerde oluşacak riski tanımlamak ve minimal düzeye indirmek için, bin KAH olgusu veya KAH ve işlevsel kapasiteye özellikle odaklanılarak ameliyat öncesinde taramaya gerek duymaktadır. ESC 2009 Kılavuzları<sup>47</sup> girişimsel olan ve olmayan testlerin, test sonuçlarının hastanın tedavisini açıkça etkileyeceği veya aksi halde gerekli olacağı koşullarla sınırlandırılması konusunda kesin kararlıdır. Zaten tedavi altındaki hastalarda beta blokerler ve aspirin tedavisine devam edilmeli, orta veya yüksek riskli cerrahi geçiren PAH olgularında bu tedaviye başlanmalıdır.

#### 4.6.3.2.2 Cerrahi gerektirmeyen alt ekstremite atardamar hastalığı olanlar

AEAH olan kişinin damar cerrahisine alınacağı spesifik durumlar dışında KAH taramasının hedefi, tedavi ve risk faktörü değişiminin sonuçları iyileştirebildiği uzun vadede kötü prognozlu AEAH olgularını tanımlamaktır. Vücudun farklı bölgelerinde önemli damar lezyonlarının eşzamanlı varlığı hemen hemen her atardamarı etkileyebilen bir sistemik hastalık olan aterosklerozun sık görülen bir karakteristik özelliğidir.<sup>384,402-404</sup> Koroner atardamar hastalığında hızlı tanı ve tedavinin önemi tekrar tekrar vurgulanmıştır. Alt ekstremite atardamar hastalığı olanların yarısı kardiyovasküler komplikasyonlardan kaybedilmekte olup

AEAH olmayanlara göre tanı konduktan sonra 1 yıl gibi erken bir dönemde kardiyovasküler nedenlerden ölüm oranları 3,7 kat daha yüksektir.<sup>405</sup> PAH hastalarının üçte birinde önemli KAH lezyonları mevcuttur. Asemptomatik KAH'nin de bağımsız olarak klasik risk faktörleriyle ve aynı zamanda cerrahi endikasyonu olmayan AEAH ile ilişkili olması ilginç bir durumdur.

Halen ikincil korunma programlarında olan hastalarda klinik sonuçları iyileştirip iyileştirmeyebildiği sorusu yanıt beklemektedir. Önceden iskemik olaylar geçirmemiş stabil ateroskleroz hastalarının, çoklu atardamar hastalığından rahatsız oldukları takdirde anlamlı derecede daha fazla olay geçirmiş olmaları önemlidir.<sup>406</sup> Ancak, bu durum koruyucu amaçlı koroner revaskülarizasyon olgusunda herhangi bir prognostik iyileşmeyi engellememektedir. AEAH olgularında asemptomatik KAH' taraması, KAH'si olmayan AEAH hastaları için önerilenden farklı bir tedaviye yol açtığı takdirde ilgi çekici olacaktır. Koroner revaskülarizasyonun optimal tıbbi tedaviye üstün olduğunu gösterememiş COURAGE (Klinik Sonuçların Kullanımı: Revaskülarizasyon ve Agresif İlaç Değerlendirmesi)<sup>407</sup> çalışmasının olumsuz sonuçları göz önüne alındığında, tanımlamaya göre alt ekstremite atardamar hastalığı olanlarda asemptomatik KAH, koroner revaskülarizasyon gerekliliğinin tartışmalı olduğu stabil bir patolojidir. Ancak bu çalışma revaskülarizasyonun gerekli olduğunun düşünüldüğü durumları, özellikle düşük ejeksiyon fraksiyonları ve sol ana koroner atardamar darlığı (> % 50) olan hastaları hesaba katmamıştır. Ağır seyreden ve yaygın AEAH'sine sıklıkla çoklu damar hastalığının eşlik ettiği hastalarda sözü geçen olgular hiç de seyrek görülmemektedir. AEAH olgularında herhangi bir spesifik çalışma olmadığından her bir olgunun birden çok uzmanla tartışılmasından sonra KAH için tarama ve tedavi düşünülebilir.

## 5. Kanıtlardaki açıklar

Periferik atardamar hastalığı (PAH) tedavisinin birçok yönüne ilişkin sağlam kanıtlara hâlâ gerek vardır. Sayısız durumda yeterli çalışmalar olmadığı gibi bazen PAH tedavisi KAH'ye ilişkin verilere göre düzenlenmektedir. Girişimsel tedavi alanında mevcut terapötik tekniklerde hızlı değişiklikler klinik uygulamanın randomize çalışma kanıtları olmaksızın teknik gelişmeleri izleme eğiliminde olan bir ortam yaratmıştır. Ayrıca, teknik gelişme ve katılımcıların deneyimindeki artış nedeniyle randomize çalışmalar sıklıkla çelişkili sonuçlar vermektedir. Yine PAH birçok bölgeyi etkileyebilen sistematik biçimde araştırılması zor çok sayıda klinik senaryo yaratmaktadır. Bu hususların tümü, kanıtlarda çoğu aşağıda sıralanmış geniş yelpazedeki açıklara katkıda bulunmaktadır.

Koroner atardamar hastalığı

- Semptomatik karotis darlığı hastalarında statinlerin yararları SPARCL çalışmasının altgrup analizinden sağlanmaktadır. LDL kolesterol düzeyleri açıkça tanımlanamamaktadır. Hatta asemptomatik karotis darlığında statinlerin yararlarına ait daha az sayıda veri bulunmaktadır.
- Karotis hastalığında, özellikle en sık rastlanan karotis plağı olmayan önemsiz darlıklarda örn: antitrombotik ilaçlar ve ADE inhibitörleri gibi diğer koruyucu tedavilerin yararları iyice değerlendirilmemiştir.
- Tıbbi tedavinin hemen hemen mevcut olmadığı modern kardiyovasküler profilaksi çağından önce 80 yaş üstü has-

olar ekarte edilerek asemptomatik hastalarda yürütülmüş RKÇ'lerde KEA'nın yararları kanıtlanmıştır. O halde, özellikle yaşlı hastalara odaklanarak hem KEA hem de KAS'nin güncel optimal tıbbi tedaviyle karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi gerekir.

- (iv) Karotis atardamarının stentlenmesi (KAS) sırasında emboliden koruyucu cihazların (EKC'ler) etkinliği yeterince güçlendirilmiş RKÇ'lerde incelenmemiş olup mevcut kanıtlar çelişkilidir.
- (v) KAS'den sonra ikili antitrombotik tedavinin optimal süresi iyice belirlenmemiştir.

#### Vertebral atardamar hastalığı

- (i) Semptomatik VA darlığında revaskülarizasyonun klinik yararı ile cerrahi ve endovasküler revaskülarizasyon arasında karşılaştırmaya ilişkin hemen hemen hiçbir veri yoktur.

#### Üst ekstremitate atardamar hastalığı

- (i) Semptomatik subklavyen atardamar darlığı/tıkanıklığında revaskülarizasyonun klinik yararı ile cerrahi ve endovasküler revaskülarizasyonun karşılaştırmasına ilişkin hemen hemen hiçbir veri mevcut değildir.
- (ii) ÜEAH'nin doğal seyri hakkında az bilgi sahibiyiz.

#### Mezenterik atardamar hastalığı

- (i) Semptomatik mezenterik atardamar hastalığında cerrahi ve endovasküler revaskülarizasyona ait karşılaştırmalı veriler yoktur.
- (ii) İki veya daha fazla sayıda ana içorgan damarını etkileyen asemptomatik mezenterik atardamar hastalığında revaskülarizasyonun potansiyel yararlarına ilişkin hiçbir veri yoktur.

#### Böbrek atardamarı hastalığı

- (i) Böbrek atardamarı hastalığının farklı klinik belirtileri olan kişilerde böbrek atardamarı stentlemesinin potansiyel yararlarını açıklığa kavuşturmak için halen geniş çaplı çalışmalara gerek vardır.
- (ii) Böbrek atardamarı stentleri içinde yeniden darlık oluşumunun uygun tedavisi henüz tanımlanmamış olmakla birlikte bu konuda birkaç çalışma yürütülmektedir.

#### Alt ekstremitate atardamar hastalığı

- (i) AEAH olanlarda statinlerin yararları başlıca küçük çaplı çalışmalardan veya koroner atardamar hastalarına odaklanmış geniş çaplı RKÇ'lerin altgrup analizlerinden elde edilmiştir. O halde AEAH olgularında LDL düzeylerinin

tedavi hedefleri açıkça tanımlanamamaktadır.

- (ii) 'Gözetim altında egzersiz' ve tıbbi tedavi kombinasyonunun yararlarına ilişkin veriler mevcut değildir.
- (iii) Aralıklı klodikasyonda endovasküler revaskülarizasyonun gözetim altında egzersiz üzerine potansiyel yararına ilişkin veriler sınırlıdır.
- (iv) Aortoiliyak hastalıkta gereğinde stentlemeye karşın birincil stentlemenin rolünün değerlendirilmesi gerekir.
- (v) Yüzeysel femoral atardamarın TASC II tip C lezyonlarında birincil stentlemenin rolü, uzun yüzeysel femoral atardamar tıkanıklıkları için kaplı stentlerin potansiyel yararı ve stent içi yeniden daralmanın optimal tedavisinin araştırılması gerekmektedir.
- (vi) Yüzeysel femoral atardamar içinde ve diz altı girişimlerde ilaç salan stentler ve ilaç salan balonların rolü belirlenmelidir.
- (vii) Popliteal atardamar darlığında optimal tedavinin ele alınması gerekir.
- (viii) Diz altı girişimler için kendiliğinden genişleyen stentlerin rolü belli değildir.
- (ix) Kritik bacak iskemisinde beta blokerlerin yararları ve/veya olumsuz etkileri daha ayrıntılı değerlendirilmelidir.
- (x) İlerlemiş kritik bacak iskemisi hastalarında AEAH'nin stentlemesi sonrası ikili antitrombotik tedavinin optimal süresi ve uzun süreli ikili antiagregan tedavinin potansiyel yararı daha fazla araştırılmalıdır.
- (xi) Kritik bacak iskemisinde gen veya kök hücre tedavisinin rolü ileri çalışmalara gerek göstermektedir.

#### Çoklu damar hastalığı

- (i) KABG planlanmış asemptomatik karotis darlığı hastalarında profilaktik karotis revaskülarizasyonun gereksinmesi hâlâ belli değildir.
- (ii) Karotis revaskülarizasyonun tercih edilen zamanlaması (eş zamanlı veya aşamalı) halen belli değildir.
- (iii) İlerki çalışmalar KABG geçiren hastalarda karotis revaskülarizasyonunun yararlarını doğruladığı takdirde en uygun tedavi yönteminin belirlenmesi (KAS'ye karşın KEA) gerekir.

## Teşekkürler

Mükemmel teknik yardımları için Nathalie Cameron, Veronica Dean, Catherine Després, Jennifer Franke, Sanne Hoeks, Tomasz Jadczyk, Radoslaw Parma, Wojciech Wanha ve Piotr Wiczorek'e teşekkür ederiz.

CME'nin 'Periferik atardamar hastalıklarının tanı ve tedavisine' ESC Kılavuzları Kardiyolojide Avrupa Akreditasyon Kurulu (EBAC) tarafından akredite edilmiştir. EBAC, Avrupa Tıp Uzmanları Derneğinin bir kuruluşu olan Avrupa Sürekli Tıp Eğitimi Akreditasyon Kurulu'nun kalite standartlarıyla uyum içinde çalışmaktadır. Bu programa katılan yazarların tümü EBAC/EACCME kılavuzlarıyla uyum içinde, makalede yanlılığa neden olabilen potansiyel çıkar çatışmalarını açıklamıştır. Organizasyon Komitesi, yazarların programla ilişkili potansiyel çıkar çatışmalarının CME aktivitelerinden önce açıklamalarını temin etmektен sorumludur.

Bu makale için CME soruları European Heart Journal dergisinin ([http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oupcom\\_node;ehj](http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oupcom_node;ehj)) ve Avrupa Kardiyoloji Derneğinin (<http://www.escardio.org/guidelines>) sitesinde bulunabilir.



## Kaynaklar

- Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Rother J, Liau CS, Hirsch AT, Mas JL, Ikeda Y, Pencina MJ, Goto S. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;**297**:1197–1206.
- Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;**326**:381–386.
- Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Andersson B, Persson E, Wahlberg E. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg* 2007;**45**:1185–1191.
- Kroger K, Stang A, Kondratieva J, Moebus S, Beck E, Schmermund A, Mohlenkamp S, Dragano N, Siegrist J, Jockel KH, Erbel R. Prevalence of peripheral arterial disease—results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur J Epidemiol* 2006;**21**:279–285.
- Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 1985;**33**:13–18.
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;**45**:S5–S67.
- Ingolfsson IO, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Thorgeirsson G, Sigfusson N. A marked decline in the prevalence and incidence of intermittent claudication in Icelandic men 1968–1986: a strong relationship to smoking and serum cholesterol—the Reykjavik Study. *J Clin Epidemiol* 1994;**47**:1237–1243.
- Murabito JM, Evans JC, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Kannel WB. Temporal trends in the incidence of intermittent claudication from 1950 to 1999. *Am J Epidemiol* 2005;**162**:430–437.
- Bots ML, Breslau PJ, Briet E, de Bruyn AM, van Vliet HH, van den Ouweland FA, de Jong PT, Hofman A, Grobbee DE. Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam Elderly Study. *Hypertension* 1992;**19**:717–720.
- Mathiesen EB, Joakimsen O, Bonna KH. Prevalence of and risk factors associated with carotid artery stenosis: the Tromso Study. *Cerebrovasc Dis* 2001;**12**:44–51.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK Jr, Bommer W, Price TR, Gardin JM, Savage PJ. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992;**23**:1752–1760.
- Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, Cherr GS, Jackson SA, Appel RG, Burke GL, Dean RH. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg* 2002;**36**:443–451.
- de Mast Q, Beutler JJ. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. *J Hypertens* 2009;**27**:1333–1340.
- Valentine RJ, Martin JD, Myers SI, Rossi MB, Clagett GP. Asymptomatic celiac and superior mesenteric artery stenoses are more prevalent among patients with unsuspected renal artery stenoses. *J Vasc Surg* 1991;**14**:195–199.
- Shadman R, Criqui MH, Bundens WP, Fronek A, Denenberg JO, Gamst AC, McDermott MM. Subclavian artery stenosis: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:618–623.
- Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, Ruckley CV. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 1992;**135**:331–340.
- Criqui MH. Peripheral arterial disease—epidemiological aspects. *Vasc Med* 2001;**6**:3–7.
- Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, Kaiser V, Knottnerus JA. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol* 1996;**25**:282–290.
- Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;**18**:185–192.
- Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;**285**:2481–2485.
- Chrysochou C, Kalra PA. Epidemiology and natural history of atherosclerotic renovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;**52**:184–195.
- English JA, Carell ES, Guidera SA, Tripp HF. Angiographic prevalence and clinical predictors of left subclavian stenosis in patients undergoing diagnostic cardiac catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;**54**:8–11.
- Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, Atwood JE. Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis. *Lancet* 2008;**371**:1587–1594.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Scholte op Reimer W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007;**28**:2375–2414.
- Reiner Z, Catapano A, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Perrone Filardi P, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;**32**:1769–1818.
- Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, Sandercock PA, Fox KA, Lowe GD, Murray GD. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;**303**:841–848.
- Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, Ix JH, Burke GL, Liu K, Shea S. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:1506–1512.
- Ruehm SG, Goyen M, Barkhausen J, Kroger K, Bosk S, Ladd ME, Debatin JF. Rapid magnetic resonance angiography for detection of atherosclerosis. *Lancet* 2001;**357**:1086–1091.
- Goyen M, Quick HH, Debatin JF, Ladd ME, Barkhausen J, Herborn CU, Bosk S, Kuehl H, Schleputz M, Ruehm SG. Whole-body three-dimensional MR angiography with a rolling table platform: initial clinical experience. *Radiology* 2002;**224**:270–277.
- Gohde SC, Goyen M, Forsting M, Debatin JF. [Prevention without radiation—a strategy for comprehensive early detection using magnetic resonance tomography]. *Radiologe* 2002;**42**:622–629.
- Fenchel M, Scheule AM, Stauder NI, Kramer U, Tomaschko K, Nagele T, Bretschneider C, Schlemmer HP, Claussen CD, Miller S. Atherosclerotic disease: whole-body cardiovascular imaging with MR system with 32 receiver channels and total-body surface coil technology—initial clinical results. *Radiology* 2006;**238**:280–291.
- Fowler B, Jamrozik K, Norman P, Allen Y. Prevalence of peripheral arterial disease: persistence of excess risk in former smokers. *Aust N Z J Public Health* 2002;**26**:219–224.
- Smith FB, Lowe GD, Lee AJ, Rumley A, Leng GC, Fowkes FG. Smoking, hemorheologic factors, and progression of peripheral arterial disease in patients with claudication. *J Vasc Surg* 1998;**28**:129–135.
- Steinberg MB, Greenhaus S, Schmelzer AC, Bover MT, Foulds J, Hoover DR, Carson JL. Triple-combination pharmacotherapy for medically ill smokers: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;**150**:447–454.
- Aboyans V, Thomas D, Lacroix P. The cardiologist and smoking cessation. *Curr Opin Cardiol* 2010;**25**:469–477.
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;**361**:2005–2016.
- Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;**373**:1849–1860.
- A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;**348**:1329–1339.
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;**354**:1706–1717.
- Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J* 2009;**30**:192–201.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-

- Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Adamopoulos S, Bertomeu V, Clement D, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, O'Brien E, Ponikowski P, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462–1536.
42. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruizlope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A; European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121–2158.
  43. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–153.
  44. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.
  45. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991;151:1769–1776.
  46. Aronow WS, Ahn C. Effect of beta blockers on incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and symptomatic peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2001;87:1284–1286.
  47. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, Gorenek B, Hennerici MG, Lung B, Kelm M, Kjeldsen KP, Kristensen SD, Lopez-Sendon J, Pelosi P, Philippe F, Pierard L, Ponikowski P, Schmid JP, Sellevold OF, Sicari R, Van den Berghe G, Vermassen F, Hoeks SE, Vanhorebeek I. Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in noncardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2009;30:2769–2812.
  48. Hobbs SD, Bradbury AW. Smoking cessation strategies in patients with peripheral arterial disease: an evidence-based approach. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26:341–347.
  49. Grau AJ, Weimar C, Bugge F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32:2559–2566.
  50. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998;339:1415–1425.
  51. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379–1387.
  52. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, Sharpe BL, Chan RK, Meldrum HE, Barnett HJ. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 2000;342:1693–1700.
  53. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995;273: 1421–1428.
  54. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491–1502.
  55. Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke* 2009;40:e573–e583.
  56. Schneider PA, Naylor AR. Transatlantic debate. Asymptomatic carotid artery stenosis—medical therapy alone versus medical therapy plus carotid endarterectomy or stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40:274–281.
  57. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, Lovelock CE, Redgrave JN, Warlow CP, Mehta Z. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet* 2005;366:29–36.
  58. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, Carroll BA, Eliasziw M, Gocke J, Hertzberg BS, Katanick S, Needleman L, Pellerito J, Polak JF, Rholl KS, Wooster DL, Zierler RE. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis—Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology* 2003;229:340–346.
  59. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, De Nigris E, Thomas S, Gillard J, Berry E, Young G, Rothwell P, Roditi G, Gough M, Brennan A, Bamford J, Best J. Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess* 2006;10:iii–iv, ix–x, 1–182.
  60. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silllesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355: 549–559.
  61. Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG, Callahan A, Goldstein LB, Zivin J, Messig M, Welch KM. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2008;39:3297–3302.
  62. Bond R, Rerkasem K, AbuRahma AF, Naylor AR, Rothwell PM. Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD000160.
  63. Mannheim D, Weller B, Vahadim E, Karmeli R. Carotid endarterectomy with a polyurethane patch versus primary closure: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 2005;41:403–407; discussion 407–408.
  64. Cao PG, de Rango P, Zannetti S, Giordano G, Ricci S, Celani MG. Eversion versus conventional carotid endarterectomy for preventing stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD001921.
  65. Lewis SC, Warlow CP, Bodenham AR, Colam B, Rothwell PM, Torgerson D, Dellagrammaticas D, Horrocks M, Liapis C, Banning AP, Gough M, Gough MJ. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:2132–2142.
  66. Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, Pan H, Peto R, Potter J, Rahimi K, Rau A, Robertson S, Streifler J, Thomas D. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;376:1074–1084.
  67. McKeivitt FM, Randall MS, Cleveland TJ, Gaines PA, Tan KT, Venables GS. The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:522–527.
  68. Dalainas I, Nano G, Bianchi P, Stegheer S, Malacrida G, Tealdi DG. Dual antiplatelet regime versus acetyl-acetic acid for carotid artery stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29:519–521.
  69. Roffi M, Sievert H, GrayWA, White CJ, Torsello G, Cao P, Reimers B, Mathias K, Setacci C, Schonholz C, Clair DG, Schillinger M, Grunwald I, Bosiers M, Abou-Chebl A, Moussa ID, Mudra H, Iyer SS, Scheinert D, Yadav JS, van Sambeek MR, Holmes DR, Cremonesi A. Carotid artery stenting versus surgery: adequate comparisons? *Lancet Neurol* 2010;9:339–341.
  70. Barbato JE, Dillavou E, Horowitz MB, Jovin TG, Kanal E, David S, Makaroun MS. A randomized trial of carotid artery stenting with and without cerebral protection. *J Vasc Surg* 2008;47:760–765.
  71. Macdonald S, Evans DH, Griffiths PD, McKeivitt FM, Venables GS, Cleveland TJ, Gaines PA. Filter-protected versus unprotected carotid artery stenting: a randomised trial. *Cerebrovasc Dis* 2010;29:282–289.
  72. Kastrup A, Nagele T, Groschel K, Schmidt F, Vogler E, Schulz J, Ernemann U. Incidence of new brain lesions after carotid stenting with and without cerebral protection. *Stroke* 2006;37:2312–2316.
  73. Garg N, Karagiorgos N, Pisimisis GT, Sohal DP, Longo GM, Johanning JM, Lynch TG, Pipinos II. Cerebral protection devices reduce periprocedural strokes during carotid angioplasty and stenting: a systematic review of the current literature. *J Endovasc Ther* 2009;16:412–427.
  74. Zahn R, Mark B, Niedermaier N, Zeymer U, Limbourg P, Ischinger T, Haerten K, Hauptmann KE, Leitner ER, Kasper W, Tebbe U, Senges J. Embolic protection devices for carotid artery stenting: better results than stenting without protection? *Eur Heart J* 2004;25:1550–1558.
  75. Cremonesi A, Manetti R, Setacci F, Setacci C, Castriota F. Protected carotid stenting: clinical advantages and complications of embolic protection devices in 442 consecutive patients. *Stroke* 2003;34:1936–1941.
  76. Jansen O, Fiehler J, Hartmann M, Bruckmann H. Protection or nonprotection in carotid stent angioplasty: the influence of interventional techniques on outcome data from the SPACE Trial. *Stroke* 2009;40:841–846.
  77. Bonati LH, Jongen LM, Haller S, Flach HZ, Dobson J, Nederkoorn PJ, Macdonald S, Gaines PA, Waaijjer A, Stierli P, Jager HR, Lyrer PA,



- Kappelle LJ, Wetzel SG, van der Lugt A, Mali WP, Brown MM, van der Worp HB, Engelter ST. New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *Lancet Neurol* 2010;9:353–362.
78. Massop D, Dave R, Metzger C, Bachinsky W, Solis M, Shah R, Schultz G, Schreiber T, Ashchi M, Hibbard R. Stenting and angioplasty with protection in patients at high-risk for endarterectomy: SAPHIRE Worldwide Registry first 2,001 patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:129–136.
  79. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11–23.
  80. Stabile E, Salemme L, Sorropago G, Tesorio T, Nammias W, Miranda M, Popusoi G, Cioppa A, Ambrosini V, Cota L, Petroni G, Della Pietra G, Ausania A, Fontanelli A, Biamino G, Rubino P. Proximal endovascular occlusion for carotid artery stenosis: results from a prospective registry of 1,300 patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1661–1667.
  81. Hobson RW 2nd, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, Wright CB. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993;328: 221–227.
  82. Roffi M, Mukherjee D, Clair DG. Carotid artery stenting vs. endarterectomy. *Eur Heart J* 2009;30:2693–2704.
  83. Gray WA, Yadav JS, Verta P, Scicli A, Fairman R, Wholey M, Hopkins LN, Atkinson R, Raabe R, Barnwell S, Green R. The CAPTURE registry: results of carotid stenting with embolic protection in the post approval setting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:341–348.
  84. Katzen BT, Criado FJ, Ramee SR, Massop DW, Hopkins LN, Donohoe D, Cohen SA, Mauri L. Carotid artery stenting with emboli protection surveillance study: thirty-day results of the CASES-PMS study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70:316–323.
  85. Theiss W, Hermanek P, Mathias K, Ahmadi R, Heuser L, Hoffmann FJ, Kerner R, Leisch F, Sievert H, von Sommoggy S. Pro-CAS: a prospective registry of carotid angioplasty and stenting. *Stroke* 2004;35:2134–2139.
  86. Sidawy AN, Zwolak RM, White RA, Siami FS, Schermerhorn ML, Sicard GA. Risk-adjusted 30-day outcomes of carotid stenting and endarterectomy: results from the SVS Vascular Registry. *J Vasc Surg* 2009;49:71–79.
  87. Gray WA, Chaturvedi S, Verta P. Thirty-day outcomes for carotid artery stenting in 6320 patients from 2 prospective, multicenter, high-surgical-risk registries. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:159–166.
  88. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, Lovelock CE, Binney LE, Bull LM, Cuthbertson FC, Welch SJ, Bosch S, Alexander FC, Silver LE, Gutnikov SA, Mehta Z; Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370:1432–1442.
  89. Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM. Effect of urgent treatment for transient ischaemic attack and minor stroke on disability and hospital costs (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet Neurol* 2009;8:235–243.
  90. Naylor AR. The importance of initiating 'best medical therapy' and intervening as soon as possible in patients with symptomatic carotid artery disease: time for a radical rethink of practice. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2009;50:773–782.
  91. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, Colling C, Eskridge J, Deykin D, Winn HR. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA* 1991;266:3289–3294.
  92. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361: 107–116.
  93. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915–924.
  94. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1729–1737.
  95. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, Larrue V, Lieve M, Leys D, Bonneville JF, Watelet J, Pruvo JP, Albuquer JF, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touze E, Giroud M, Hosseini H, Pillet JC, Favrole P, Neau JP, Ducrocq X. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355: 1660–1671.
  96. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, Lo TH, Gaines P, Dorman PJ, Macdonald S, Lyrer PA, Hendriks JM, McCollum C, Nederkoorn PJ, Brown MM. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375: 985–997.
  97. Fiehler J, Jansen O, Berger J, Eckstein HH, Ringleb PA, Stinglele R. Differences in complication rates among the centres in the SPACE study. *Neuroradiology* 2008; 50:1049–1053.
  98. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Sneed DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493–1501.
  99. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Ansel G, Strickman NE, Wang H, Cohen SA, Massaro JM, Cutlip DE. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;358:1572–1579.
  100. Ederle J, Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Gaines PA, Beard JD, Venables GS, Markus HS, Clifton A, Sandercock P, Brown MM. Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 2009;8:898–907.
  101. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stinglele R, Zeumer H, Hacke W. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:1239–1247.
  102. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, Hennerici M, Stinglele R, Fiehler J, Zeumer H, Jansen O. Results of the Stent- Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7:893–902.
  103. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B. Carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection: clinical alert from the Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial. *Stroke* 2004;35:e18–e20.
  104. Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albuquer JF, Rousseau H, Viguier A, Bossay JP, Denis B, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touze E, Julia P, Giroud M, Krause D, Hosseini H, Becquemin JP, Hinzelin G, Houdart E, Henon H, Neau JP, Bracard S, Onnient Y, Padovani R, Chatellier G. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2008; 7:885–892.
  105. Economopoulos KP, Sergentanis TN, Tsvigoulis G, Mariolis AD, Stefanadis C. Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: a comprehensive meta-analysis of short-term and long-term outcomes. *Stroke* 2011;42:687–692.
  106. Marquardt L, Kuker W, Chandratheva A, Geraghty O, Rothwell PM. Incidence and prognosis of  $\geq 50\%$  symptomatic vertebral or basilar artery stenosis: prospective population-based study. *Brain* 2009;132:982–988.
  107. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988;19:1083–1092.
  108. Bogousslavsky J, Regli F. Borderzone infarctions distal to internal carotid artery occlusion: prognostic implications. *Ann Neurol* 1986;20:346–350.
  109. Wityk RJ, Chang HM, Rosengart A, Han WC, DeWitt LD, Pessin MS, Caplan LR. Proximal extracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol* 1998;55:470–478.
  110. Caplan LR, Wityk RJ, Glass TA, Tapia J, Pazdera L, Chang HM, Teal P, Dashe JF, Chaves CJ, Breen JC, Vemmos K, Amarenco P, Tettenborn B, Leary M, Estol C, Dewitt LD, Pessin MS. New England Medical Center Posterior Circulation registry. *Ann Neurol* 2004;56:389–398.
  111. Khan S, Cloud GC, Kerry S, Markus HS. Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1218–1225.
  112. Bergerer R, Flynn LM, Kline RA, Caplan L. Surgical reconstruction of the extracranial vertebral artery: management and outcome. *J Vasc Surg* 2000;31:9–18.
  113. Aboyan V, Criqui MH, McDermott MM, Allison MA, Denenberg JO, Shadman R, Fronck A. The vital prognosis of subclavian stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1540–1545.

114. Sixt S, Rastan A, Schwarzwald U, Burgelin K, Noory E, Schwarz T, Beschorner U, Frank U, Muller C, Hauk M, Leppanen O, Hauswald K, Brantner R, Nazary T, Neumann FJ, Zeller T. Results after balloon angioplasty or stenting of atherosclerotic subclavian artery obstruction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;**73**:395–403.
115. De Vries JP, Jager LC, Van den Berg JC, Overtoom TT, Ackerstaff RG, Van de Pavoordt ED, Moll FL. Durability of percutaneous transluminal angioplasty for obstructive lesions of proximal subclavian artery: long-term results. *J Vasc Surg* 2005;**41**:19–23.
116. Cina CS, Safar HA, Lagana A, Arena G, Clase CM. Subclavian carotid transposition and bypass grafting: consecutive
117. Hughes K, Hamdan A, Schermerhorn M, Giordano A, Scovell S, Pomposelli F Jr. Bypass for chronic ischemia of the upper extremity: results in 20 patients. *J Vasc Surg* 2007;**46**:303–307.
118. Bakken AM, Palchik E, Saad WE, Hart JP, Singh MJ, Rhodes JM, Waldman DL, Davies MG. Outcomes of endoluminal therapy for ostial disease of the major branches of the aortic arch. *Ann Vasc Surg* 2008;**22**:388–394.
119. Lee AD, Agarwal S, Sadhu D. A 7-year experience with thoracoscopic sympathectomy for critical upper limb ischemia. *World J Surg* 2006;**30**:1644–1647.
120. Thomas JH, Blake K, Pierce GE, Hermreck AS, Seigel E. The clinical course of asymptomatic mesenteric arterial stenosis. *J Vasc Surg* 1998;**27**:840–844.
121. van Bockel JH, Geelkerken RH, Wasser MN. Chronic splanchnic ischaemia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;**15**:99–119.
122. Babu SC, Shah PM. Celiac territory ischemic syndrome in visceral artery occlusion. *Am J Surg* 1993;**166**:227–230.
123. Liberski SM, Koch KL, Atnipt RG, Stern RM. Ischemic gastroparesis: resolution after revascularization. *Gastroenterology* 1990;**99**:252–257.
124. Taylor LM Jr, Moneta GL. Intestinal ischemia. *Ann Vasc Surg* 1991;**5**:403–406.
125. Ghosh S, Roberts N, Firmin RK, Jameson J, Spyt TJ. Risk factors for intestinal ischaemia in cardiac surgical patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;**21**:411–416.
126. Wilson DB, Mostafavi K, Craven TE, Ayerdi J, Edwards MS, Hansen KJ. Clinical course of mesenteric artery stenosis in elderly Americans. *Arch Intern Med* 2006;**166**:2095–2100.
127. Mensink PB, van Petersen AS, Geelkerken RH, Otte JA, Huisman AB, Kolkman JJ. Clinical significance of splanchnic artery stenosis. *Br J Surg* 2006;**93**:1377–1382.
128. Moawad J, Gewertz BL. Chronic mesenteric ischemia. Clinical presentation and diagnosis. *Surg Clin North Am* 1997;**77**:357–369.
129. Pellerito JS, Revzin MV, Tsang JC, Greben CR, Naidich JB. Doppler sonographic criteria for the diagnosis of inferior mesenteric artery stenosis. *J Ultrasound Med* 2009;**28**:641–650.
130. Moneta GL, Lee RW, Yeager RA, Taylor LM Jr, Porter JM. Mesenteric duplex scanning: a blinded prospective study. *J Vasc Surg* 1993;**17**:79–84; discussion 85–76.
131. Armstrong PA. Visceral duplex scanning: evaluation before and after artery intervention for chronic mesenteric ischemia. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2007;**19**:386–392; discussion 393–384.
132. Dietrich CF, Jedrzejczyk M, Ignee A. Sonographic assessment of splanchnic arteries and the bowel wall. *Eur J Radiol* 2007;**64**:202–212.
133. Zwolak RM. Can duplex ultrasound replace arteriography in screening for mesenteric ischemia? *Semin Vasc Surg* 1999;**12**:252–260.
134. Cademartiri F, Palumbo A, Maffei E, Martini C, Malago R, Belgrano M, La Grutta L, Bartolotta TV, Luccichenti G, Midiri M, Raaijmakers R, Mollet N, Zompatori M, Crisi G. Noninvasive evaluation of the celiac trunk and superior mesenteric artery with multislice CT in patients with chronic mesenteric ischaemia. *Radiol Med* 2008;**113**:1135–1142.
135. Horton KM, Fishman EK. Multidetector CT angiography in the diagnosis of mesenteric ischemia. *Radiol Clin North Am* 2007;**45**:275–288.
136. Hellinger JC. Evaluating mesenteric ischemia with multidetector-row CT angiography. *Tech Vasc Interv Radiol* 2004;**7**:160–166.
137. Laghi A, Iannaccone R, Catalano C, Passariello R. Multislice spiral computed tomography angiography of mesenteric arteries. *Lancet* 2001;**358**:638–639.
138. Otte JA, Huisman AB, Geelkerken RH, Kolkman JJ. Jejunal tonometry for the diagnosis of gastrointestinal ischemia. Feasibility, normal values and comparison of jejunal with gastric tonometry exercise testing. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;**20**:62–67.
139. Cleveland TJ, Nawaz S, Gaines PA. Mesenteric arterial ischaemia: diagnosis and therapeutic options. *Vasc Med* 2002;**7**:311–321.
140. Cognet F, Ben Salem D, Dransart M, Cercueil JP, Weiller M, Tatou E, Boyer L, Krause D. Chronic mesenteric ischemia: imaging and percutaneous treatment. *Radiographics* 2002;**22**:863–879; discussion 879–880.
141. Laissy JP, Trillaud H, Douek P. MR angiography: noninvasive vascular imaging of the abdomen. *Abdom Imaging* 2002;**27**:488–506.
142. Schermerhorn ML, Giles KA, Hamdan AD, Wyers MC, Pomposelli FB. Mesenteric revascularization: management and outcomes in the United States, 1988–2006. *J Vasc Surg* 2009;**50**:341–348.
143. Davies RS, Wall ML, Silverman SH, Simms MH, Vohra RK, Bradbury AW, Adam DJ. Surgical versus endovascular reconstruction for chronic mesenteric ischemia: a contemporary UK series. *Vasc Endovascular Surg* 2009;**43**:157–164.
144. Lee RW, Bakken AM, Palchik E, Saad WE, Davies MG. Long-term outcomes of endoluminal therapy for chronic atherosclerotic occlusive mesenteric disease. *Ann Vasc Surg* 2008;**22**:541–546.
145. Zerbib P, Lebuffe G, Sergeant-Baudson G, Chamatan A, Massouille D, Lions C, Chambon JP. Endovascular versus open revascularization for chronic mesenteric ischemia: a comparative study. *Langenbecks Arch Surg* 2008;**393**:865–870.
146. AbuRahma AF, Stone PA, Bates MC, Welch CA. Angioplasty/stenting of the superior mesenteric artery and celiac trunk: early and late outcomes. *J Endovasc Ther* 2003;**10**:1046–1053.
147. Zeller T, Rastan A, Schwarzwald U, Schwarz T, Frank U, Burgelin K, Sixt S, Muller C, Rothenpieler U, Flugel PC, Neumann FJ. Endovascular therapy of chronic mesenteric ischaemia. *EuroIntervention* 2007;**2**:444–451.
148. Schaefer PJ, Schaefer FK, Hinrichsen H, Jahnke T, Charalambous N, Heller M, Mueller-Huelsbeck S. Stent placement with the monorail technique for treatment of mesenteric artery stenosis. *J Vasc Interv Radiol* 2006;**17**:637–643.
149. Mell MW, Acher CW, Hoch JR, Tefera G, Turnipseed WD. Outcomes after endarterectomy for chronic mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2008;**48**:1132–1138.
150. Biehl M, Oldenburg WA, Paz-Fumagalli R, McKinney JM, Hakaim AG. Surgical and interventional visceral revascularization for the treatment of chronic mesenteric ischemia—when to prefer which? *World J Surg* 2007;**31**:562–568.
151. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;**344**:431–442.
152. Neymark E, LaBerge JM, Hirose R, Melzer JS, Kerlan RK Jr, Wilson MW, Gordon RL. Arteriographic detection of renovascular disease in potential renal donors: incidence and effect on donor surgery. *Radiology* 2000;**214**:755–760.
153. De Bruyne B, Manoharan G, Pijls NH, Verhamme K, Madaric J, Bartunek J, Vanderheyden M, Heyndrickx GR. Assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1851–1855.
154. Rimmer JM, Gennari FJ. Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. *Ann Intern Med* 1993;**118**:712–719.
155. Caps MT, Zierler RE, Polissar NL, Bergelin RO, Beach KW, Cantwell-Gab K, Casadei A, Davidson RC, Strandness DE Jr. Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int* 1998;**53**:735–742.
156. Gloviczki ML, Glockner JF, Lerman LO, McKusick MA, Misra S, Grande JP, Textor SC. Preserved oxygenation despite reduced blood flow in poststenotic kidneys in human atherosclerotic renal artery stenosis. *Hypertension* 2010;**55**:961–966.
157. Fatica RA, Port FK, Young EW. Incidence trends and mortality in end-stage renal disease attributed to renovascular disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2001;**37**:1184–1190.
158. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;**351**:1296–1305.
159. Hostetter TH. Chronic kidney disease predicts cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;**351**:1344–1346.
160. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1989;**110**:101–107.
161. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;**322**:1561–1566.
162. Wright JR, Shurrab AE, Cooper A, Kalra PR, Foley RN, Kalra PA. Left ventricular morphology and function in patients with atherosclerotic renovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;**16**:2746–2753.
163. Greco BA, Breyer JA. The natural history of renal artery stenosis: who should be evaluated for suspected ischemic nephropathy? *Semin Nephrol* 1996;**16**:2–11.
164. Schreiber MJ, Pohl MA, Novick AC. The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. *Urol Clin North Am* 1984;**11**:383–392.
165. Zierler RE, Bergelin RO, Davidson RC, Cantwell-Gab K, Polissar NL, Strandness DE Jr. A prospective study of disease progression in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Hypertens* 1996;**9**:1055–1061.
166. Jaarsveld vanBC, Krijnen P, Pieterman H, Derkx FH, Deinum J, Postma CT, Dees A, Woittiez AJ, Bartelink AK, Man in't Veld AJ, Schalekamp MA. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 2000;**342**:1007–1014.
167. Connolly JO, Higgins RM, Walters HL, Mackie AD, Drury PL, Hendry BM, Scoble JE. Presentation, clinical features and outcome in different patterns

- of atherosclerotic renovascular disease. *QJM* 1994;**87**:413–421.
168. White CJ, Jaff MR, Haskal ZJ, Jones DJ, Olin JW, Rocha-Singh KJ, Rosenfield KA, Rundback JH, Linas SL. Indications for renal arteriography at the time of coronary arteriography: a science advisory from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology, and the Councils on Cardiovascular Radiology and Intervention and on Kidney in Cardiovascular Disease. *Circulation* 2006;**114**: 1892–1895.
  169. Drieghe B, Madaric J, Sarno G, Manoharan G, Bartunek J, Heyndrickx GR, Pijls NH, De Bruyne B. Assessment of renal artery stenosis: side-by-side comparison of angiography and duplex ultrasound with pressure gradient measurements. *Eur Heart J* 2008;**29**:517–524.
  170. AIUM practice guideline for the performance of renal artery duplex sonography. *J Ultrasound Med* 2009;**28**:120–124.
  171. Zeller T, Bonvini RF, Sixt S. Color-coded duplex ultrasound for diagnosis of renal artery stenosis and as follow-up examination after revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;**71**:995–999.
  172. Zeller T, Frank U, Spath M, Roskamm H. [Color duplex ultrasound imaging of renal arteries and detection of hemodynamically relevant renal artery stenoses]. *Ultraschall Med* 2001;**22**:116–121.
  173. Radermacher J, Weinkove R, Haller H. Techniques for predicting a favourable response to renal angioplasty in patients with renovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;**10**:799–805.
  174. Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, Maki JH, Leiner T, Beek FJ, Korst MB, Flobbe K, de Haan MW, van Zwam VH, Postma CT, Hunink MG, de Leeuw PW, van Engelsehoven JM, Renal Artery Diagnostic Imaging Study in Hypertension (RADISH) Study Group. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 2004;**141**:674–682; discussion 682.
  175. Kribben A, Witzke O, Hillen U, Barkhausen J, Daul AE, Erbel R. Nephrogenic systemic fibrosis: pathogenesis, diagnosis, and therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009; **53**:1621–1628.
  176. Kapoor N, Fahsah I, Karim R, Jevans AJ, Leesar MA. Physiological assessment of renal artery stenosis: comparisons of resting with hyperemic renal pressure measurements. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;**76**:726–732.
  177. Mangiacapra F, Trana C, Sarno G, Davidavicius G, Protasiewicz M, Muller O, Ntalianis A, Misonis N, Van Vlem B, Heyndrickx GR, De Bruyne B. Translesional pressure gradients to predict blood pressure response after renal artery stenting in patients with renovascular hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;**3**: 537–542.
  178. Jaarsveld vanBC, Krijnen P, Derckx FH, Oei HY, Postma CT, Schalekamp MA. The place of renal scintigraphy in the diagnosis of renal artery stenosis. Fifteen years of clinical experience. *Arch Intern Med* 1997;**157**:1226–1234.
  179. Mailloux LU, Napolitano B, Bellucci AG, Vernace M, Wilkes BM, Mossey RT. Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes: a 20-year clinical experience. *Am J Kidney Dis* 1994;**24**: 622–629.
  180. Zeller T, Muller C, Frank U, Burgelin K, Schwarzwald U, Horn B, Roskamm H, Neumann FJ. Survival after stenting of severe atherosclerotic ostial renal artery stenoses. *J Endovasc Ther* 2003;**10**:539–545.
  181. Hackam DG, Duong-Hua ML, Mamdani M, Li P, Tobe SW, Spence JD, Garg AX. Angiotensin inhibition in renovascular disease: a population-based cohort study. *Am Heart J* 2008;**156**:549–555.
  182. Plouin PF. Stable patients with atherosclerotic renal artery stenosis should be treated first with medical management. *Am J Kidney Dis* 2003;**42**:851–857.
  183. Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, Loose H, Main J, Padfield P, Russell IT, Walker B, Watson M, Wilkinson R. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens* 1998; **12**:329–335.
  184. Nordmann AJ, Logan AG. Balloon angioplasty versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery obstruction. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;**3**: CD002944.
  185. Balk E, Raman G, Chung M, Ip S, Tatsioni A, Alonso A, Chew P, Gilbert SJ, Lau J. Effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: a systematic review. *Ann Intern Med* 2006;**145**:901–912.
  186. Gray BH, Olin JW, Childs MB, Sullivan TM, Bacharach JM. Clinical benefit of renal artery angioplasty with stenting for the control of recurrent and refractory congestive heart failure. *Vasc Med* 2002;**7**:275–279.
  187. Kane GC, Xu N, Mistrik E, Roubicek T, Stanson AW, Garovic VD. Renal artery revascularization improves heart failure control in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;**25**:813–820.
  188. Kalra PA. Renal revascularization for heart failure in patients with atherosclerotic renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010;**25**:661–663.
  189. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. *Hypertension* 1998; **31**:823–829.
  190. Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2003;**114**:44–50.
  191. Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, Carr S, Chalmers N, Eadington D, Hamilton G, Lipkin G, Nicholson A, Scoble J. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;**361**: 1953–1962.
  192. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WP, Buskens E, Beek FJ, Braam B, Huysmans FT, Schultze Kool LJ, Rutten MJ, Doorenbos CJ, Aarts JC, Rabelink TJ, Plouin PF, Raynaud A, van Montfrans GA, Reekers JA, van den Meiracker AH, Pattynama PM, van de Ven PJ, Vroegindewij D, Kroon AA, de Haan MW, Postma CT, Beutler JJ. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;**150**:840–848, W150–W841.
  193. Kalra PA, Chrysochou C, Green D, Cheung CM, Khavandi K, Sixt S, Rastan A, Zeller T. The benefit of renal artery stenting in patients with atheromatous renovascular disease and advanced chronic kidney disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;**75**:1–10.
  194. Krishnamurthi V, Novick AC, Myles JL. Atheroembolic renal disease: effect on morbidity and survival after revascularization for atherosclerotic renal artery stenosis. *J Urol* 1999;**161**:1093–1096.
  195. Scolari F, Tardanico R, Zani R, Pola A, Viola BF, Movilli E, Maiorca R. Cholesterol crystal embolism: a recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000;**36**: 1089–1109.
  196. Cooper CJ, Haller ST, Colyer W, Steffes M, Burket MW, Thomas WJ, Safian R, Reddy B, Brewster P, Ankenbrandt MA, Virmani R, Dippel E, Rocha-Singh K, Murphy TP, Kennedy DJ, Shapiro JJ, D'Agostino RD, Pencina MJ, Khuder S. Embolic protection and platelet inhibition during renal artery stenting. *Circulation* 2008;**117**:2752–2760.
  197. Bloch MJ, Trost DW, Pickering TG, Sos TA, August P. Prevention of recurrent pulmonary edema in patients with bilateral renovascular disease through renal artery stent placement. *Am J Hypertens* 1999;**12**:1–7.
  198. Symonides B, Chodakowska J, Januszewicz A, Lapinski M, Januszewicz M, Rowinski O, Szmidi J, Kuch-Wocial A, Kurzyna M, Malek G, Berent H, Szmigielski C, Januszewicz W. Effects of the correction of renal artery stenosis on blood pressure, renal function and left ventricular morphology. *Blood Press* 1999;**8**:141–150.
  199. Zeller T, Rastan A, Schwarzwald U, Muller C, Frank U, Burgelin K, Sixt S, Schwarz T, Noory E, Neumann FJ. Regression of left ventricular hypertrophy following stenting of renal artery stenosis. *J Endovasc Ther* 2007;**14**:189–197.
  200. Schwarzwald U, Hauk M, Zeller T. RADAR—a randomised, multi-centre, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with haemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis. *Trials* 2009;**10**:60.
  201. Sos TA, Pickering TG, Sniderman K, Saddekni S, Case DB, Silane MF, Vaughan ED Jr, Laragh JH. Percutaneous transluminal renal angioplasty in renovascular hypertension due to atheroma or fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 1983;**309**:274–279.
  202. Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 2004;**350**:1862–1871.
  203. Davies MG, Saad WE, Peden EK, Mohiuddin IT, Naoum JJ, Lumsden AB. The long-term outcomes of percutaneous therapy for renal artery fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg* 2008;**48**:865–871.
  204. Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, Gagnon N, Plouin PF. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2010;**56**:525–532.
  205. van de Ven PJ, Kaatee R, Beutler JJ, Beek FJ, Woittiez AJ, Buskens E, Koomans HA, Mali WP. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 1999;**353**:282–286.
  206. Rastan A, Krankenberg H, Muller-Hulsbeck S, Sixt S, Tubler T, Muller C, Schwarzwald U, Frank U, Schwarz T, Leppanen O, Neumann FJ, Zeller T. Improved renal function and blood pressure control following renal artery angioplasty: the renal artery angioplasty in patients with renal insufficiency and hypertension using a dedicated renal stent device study (PRECISION). *EuroIntervention* 2008;**4**:208–213.
  207. Lederman RJ, Mendelsohn FO, Santos R, Phillips HR, Stack RS, Crowley JJ. Primary renal artery stenting: characteristics and outcomes after 363 procedures. *Am Heart J* 2001;**142**:314–323.

208. Zahringer M, Sapoval M, Pattynama PM, Rabbia C, Vignali C, Maleux G, Boyer L, Szczerbo-Trojanowska M, Jaschke W, Hafsaht G, Downes M, Beregi JP, Veeger NJ, Stoll HP, Talen A. Sirolimus-eluting versus bare-metal low-profile stent for renal artery treatment (GREAT Trial): angiographic follow-up after 6 months and clinical outcome up to 2 years. *J Endovasc Ther* 2007;**14**:460–468.
209. Misra S, Thatipelli MR, Howe PW, Hunt C, Mathew V, Barsness GW, Pflueger A, Textor SC, Bjarnason H, McKusick MA. Preliminary study of the use of drug-eluting stents in atherosclerotic renal artery stenoses 4 mm in diameter or smaller. *J Vasc Interv Radiol* 2008;**19**:833–839.
210. Zeller T, Rastan A, Schwarzwald U, Mueller C, Schwarz T, Frank U, Burgelin K, Sixt S, Noory E, Beschornor U, Hauswald K, Branzan D, Neumann FJ. Treatment of in-stent restenosis following stent-supported renal artery angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;**70**:454–459.
211. N'Dandu ZM, Badawi RA, White CJ, Grise MA, Reilly JP, Jenkins JS, Collins TJ, Ramee SR. Optimal treatment of renal artery in-stent restenosis: repeat stent placement versus angioplasty alone. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;**71**:701–705.
212. Patel PM, Eisenberg J, Islam MA, Maree AO, Rosenfield KA. Percutaneous revascularization of persistent renal artery in-stent restenosis. *Vasc Med* 2009;**14**: 259–264.
213. Davies MG, SaadWA, Bismuth JX, Peden EK, Naoum JJ, Lumsden AB. Outcomes of endoluminal reintervention for restenosis after percutaneous renal angioplasty and stenting. *J Vasc Surg* 2009;**49**:946–952.
214. Novick AC, Ziegelbaum M, Vidt DG, Gifford RW Jr, Pohl MA, Goormastic M. Trends in surgical revascularization for renal artery disease. Ten years' experience. *JAMA* 1987;**257**:498–501.
215. Clair DG, Belkin M, Whittemore AD, Mannick JA, Donaldson MC. Safety and efficacy of transaortic renal endarterectomy as an adjunct to aortic surgery. *J Vasc Surg* 1995;**21**:926–933; discussion 934.
216. Cambria RP, Brewster DC, L'Italien GJ, Moncure A, Darling RC Jr, Gertler JP, La Muraglia GM, Atamian S, Abbott WM. The durability of different reconstructive techniques for atherosclerotic renal artery disease. *J Vasc Surg* 1994;**20**:76–85; discussion 86–77.
217. Senekowitsch C, Assadian A, Wlk MV, Assadian O, Ptakovsky H, Hagmuller GW. Renal artery surgery in the era of endovascular intervention. *Vasa* 2004;**33**:226–230.
218. Balzer KM, Pfeiffer T, Rossbach S, Voiculescu A, Modder U, Godehardt E, Sandmann W. Prospective randomized trial of operative vs interventional treatment for renal artery ostial occlusive disease (RAOOD). *J Vasc Surg* 2009;**49**: 667–674; discussion 674–665.
219. Hollenberg NK. Medical therapy of renovascular hypertension: efficacy and safety of captopril in 269 patients. *Cardiovasc Rev Rep* 1983;**4**:852–876.
220. Dorros G, Prince C, Mathiak L. Stenting of a renal artery stenosis achieves better relief of the obstructive lesion than balloon angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993;**29**:191–198.
221. Zeller T, Frank U, Muller C, Burgelin K, Sinn L, Horn B, Flugel PC, Schwarzwald U, Roskamm H, Neumann FJ. Stent-supported angioplasty of severe atherosclerotic renal artery stenosis preserves renal function and improves blood pressure control: long-term results from a prospective registry of 456 lesions. *J Endovasc Ther* 2004;**11**:95–106.
222. Zeller T, Frank U, Muller C, Burgelin K, Sinn L, Bestehorn HP, Cook-Brunns N, Neumann FJ. Predictors of improved renal function after percutaneous stent-supported angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis. *Circulation* 2003;**108**:2244–2249.
223. Korsakas S, Mohaupt MG, Dinkel HP, Mahler F, Do DD, Voegelé J, Baumgartner I. Delay of dialysis in end-stage renal failure: prospective study on percutaneous renal artery interventions. *Kidney Int* 2004;**65**:251–258.
224. Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol* 1992;**45**:1101–1109.
225. 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;**286**:1599–1606.
226. Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JJ, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol* 1996;**22**: 391–398.
227. Stoffers HE, Kester AD, Kaiser V, Rinkens PE, Kitslaar PJ, Knottnerus JA. The diagnostic value of the measurement of the ankle-brachial systolic pressure index in primary health care. *J Clin Epidemiol* 1996;**49**:1401–1405.
228. Baker JD, Dix DE. Variability of Doppler ankle pressures with arterial occlusive disease: an evaluation of ankle index and brachial-ankle pressure gradient. *Surgery* 1981;**89**:134–137.
229. Schroder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, Lawall H, Diehm C. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2006;**44**: 531–536.
230. Stein R, Hriljac I, Halperin JL, Gustavson SM, Teodorescu V, Olin JW. Limitation of the resting ankle-brachial index in symptomatic patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2006;**11**:29–33.
231. Aboyns V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg* 2008;**48**:1197–1203.
232. Hiatt WR, Cox L, Greenwalt M, Griffin A, Schechter C. Quality of the assessment of primary and secondary endpoints in claudication and critical leg ischemia trials. *Vasc Med* 2005;**10**:207–213.
233. Ouriel K, McDonnell AE, Metz CE, Zarins CK. Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Surgery* 1982;**91**:686–693.
234. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000;**31**:S1–S296.
235. Regensteiner JG, Gardner A, Hiatt WR. Exercise testing and exercise rehabilitation for patients with peripheral arterial disease: status in 1997. *Vasc Med* 1997;**2**: 147–155.
236. Koelmay MJ, den Hartog D, Prins MH, Kromhout JG, Legemate DA, Jacobs MJ. Diagnosis of arterial disease of the lower extremities with duplex ultrasonography. *Br J Surg* 1996;**83**:404–409.
237. Visser K, Hunink MG. Peripheral arterial disease: gadolinium-enhanced MR angiography versus color-guided duplex US—a meta-analysis. *Radiology* 2000;**216**:67–77.
238. Collins R, Cranny G, Burch J, Aguiar-Ibanez R, Craig D, Wright K, Berry E, Gough M, Kleijnen J, Westwood M. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess* 2007;**11**:iii–iv, xi–xiii, 1–184.
239. Winter-Warnars HA, van der Graaf Y, Mali WP. Interobserver variation in duplex sonographic scanning in the femoropopliteal tract. *J Ultrasound Med* 1996;**15**:421–428; discussion 329–430.
240. Koelmay MJ, Legemate DA, van Gorp JA, de Vos H, Balm R, Jacobs MJ. Interobserver variation of colour duplex scanning of the popliteal, tibial and pedal arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;**21**:160–164.
241. Bandyk DF, Chauvapun JP. Duplex ultrasound surveillance can be worthwhile after arterial intervention. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2007;**19**:354–359; discussion 360–351.
242. Ferris BL, Mills JL Sr, Hughes JD, Durrani T, Knox R. Is early postoperative duplex scan surveillance of leg bypass grafts clinically important? *J Vasc Surg* 2003;**37**:495–500.
243. Ouwendijk R, de Vries M, Stijnen T, Pattynama PM, van Sambeek MR, Buth J, Tielbeek AV, van der Vliet DA, SchutzeKool LJ, Kitslaar PJ, de Haan MW, van Engelshoven JM, Hunink MG. Multicenter randomized controlled trial of the costs and effects of noninvasive diagnostic imaging in patients with peripheral arterial disease: the DIPAD trial. *AJR Am J Roentgenol* 2008;**190**:1349–1357.
244. Hingorani A, Ascher E, Marks N. Preprocedural imaging: new options to reduce need for contrast angiography. *Semin Vasc Surg* 2007;**20**:15–28.
245. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelmay MJ. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;**301**:415–424.
246. Poon E, Yucel EK, Pagan-Marin H, Kayne H. Iliac artery stenosis measurements: comparison of two-dimensional time-of-flight and three-dimensional dynamic gadolinium-enhanced MR angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1997;**169**: 1139–1144.
247. Ho KY, de Haan MW, Kessels AG, Kitslaar PJ, van Engelshoven JM. Peripheral vascular tree stenoses: detection with subtracted and nonsubtracted MR angiography. *Radiology* 1998;**206**:673–681.
248. Quinn SF, Sheley RC, Semonsen KG, Leonardo VJ, Kojima K, Szumowski J. Aortic and lower-extremity arterial disease: evaluation with MR angiography versus conventional angiography. *Radiology* 1998;**206**:693–701.
249. Nelemans PJ, Leiner T, de Vet HC, van Engelshoven JM. Peripheral arterial disease: meta-analysis of the diagnostic performance of MR angiography. *Radiology* 2000;**217**:105–114.
250. Koelmay MJ, Lijmer JG, Stoker J, Legemate DA, Bossuyt PM. Magnetic resonance angiography for the evaluation of lower extremity arterial disease: a meta-analysis. *JAMA* 2001;**285**:1338–1345.
251. Barnes RW. Noninvasive diagnostic assessment of peripheral vascular disease. *Circulation* 1991;**83**:120–127.
252. Clement DL, Van Maele GO, De Pue NY. Critical evaluation of venous occlusion plethysmography in the diagnosis of occlusive arterial diseases in the lower limbs. *Int Angiol* 1985;**4**:69–74.

253. Watson L, Ellis B, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4:CD000990.
254. Gardner AV, Poehlmann ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA* 1995;274:975–980.
255. Bendermacher BL, Willigendael EM, Teijink JA, Prins MH. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD005263.
256. Hiatt WR, Wolfel EE, Meier RH, Regensteiner JG. Superiority of treadmill walking exercise versus strength training for patients with peripheral arterial disease. Implications for the mechanism of the training response. *Circulation* 1994;90:1866–1874.
257. Hodges LD, Sandercock GR, Das SK, Brodie DA. Randomized controlled trial of supervised exercise to evaluate changes in cardiac function in patients with peripheral atherosclerotic disease. *Clin Physiol Funct Imaging* 2008;28:32–37.
258. Claeys R, Bogaert M, Clement D. Study on the non-drug, conservative treatment of intermittent claudication. *T Geneeskunde* 1982;38:585–588.
259. Treat-Jacobson D, Bronas UG, Leon AS. Efficacy of arm-ergometry versus treadmill exercise training to improve walking distance in patients with claudication. *Vasc Med* 2009;14:203–213.
260. Pande RL, Hiatt WR, Zhang P, Hittel N, Creager MA, McDermott M. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. *Vasc Med* 2010;15:181–188.
261. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:463–474.
262. O'Donnell ME, Badger SA, Sharif MA, Young IS, Lee B, Soong CV. The vascular and biochemical effects of cilostazol in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2009;49:1226–1234.
263. Lehert P, Comte S, Gamand S, Brown TM. Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;23 Suppl 3:S48–S52.
264. De Backer T, Vander Stichele R, Lehert P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data. *BMJ* 2009; 338:b603.
265. Spengel F, Clement D, Boccalon H, Liard F, Brown T, Lehert P. Findings of the Naftidrofuryl in Quality of Life (NIQOL) European study program. *Int Angiol* 2002;21:20–27.
266. Brevetti G, Diehm C, Lambert D. European multicenter study on propionyl-L-carnitine in intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol* 1999;34: 1618–1624.
267. Hiatt WR, Regensteiner JG, Creager MA, Hirsch AT, Cooke JP, Olin JW, Gorbunov GN, Isner J, Lukjanov YV, Tsiatsiashvili MS, Zabelskaya TF, Amato A. Propionyl-L-carnitine improves exercise performance and functional status in patients with claudication. *Am J Med* 2001;110:616–622.
268. Leizorovicz A, Becker F. Oral buflomedil in the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral arterial obstructive disease: a randomized, placebo-controlled, 4-year study. *Circulation* 2008;117:816–822.
269. de Backer TL, Bogaert M, Vander Stichele R. Buflomedil for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD000988.
270. De Backer TL, Vander Stichele RH, Van Bortel LM. Bias in benefit–risk appraisal in older products: the case of buflomedil for intermittent claudication. *Drug Saf* 2009;32:283–291.
271. De Buyzere ML, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;50:238–263.
272. Shahin Y, Mazari F, Chetter I. Do angiotensin converting enzyme inhibitors improve walking distance in patients with symptomatic lower limb arterial disease? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Surg* 2011;9:209–213.
273. Bogaert MG, Clement DL. Lack of influence of propranolol and metoprolol on walking distance in patients with chronic intermittent claudication. *Eur Heart J* 1983;4:203–204.
274. Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:66–70.
275. Nicolai SP, Kruidenier LM, Bendermacher BL, Prins MH, Teijink JA. Ginkgo biloba for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2: CD006888.
276. Labropoulos N, Wierks C, Suffoletto B. Intermittent pneumatic compression for the treatment of lower extremity arterial disease: a systematic review. *Vasc Med* 2002;7:141–148.
277. de Haro J, Acin F, Florez A, Bleda S, Fernandez JL. A prospective randomized controlled study with intermittent mechanical compression of the calf in patients with claudication. *J Vasc Surg* 2010;51:857–862.
278. Diehm N, Baumgartner I, Jaff M, Do DD, Minar E, Schmidli J, Diehm C, Biamino G, Vermassen F, Scheinert D, van Sambeek MR, Schillinger M. A call for uniform reporting standards in studies assessing endovascular treatment for chronic ischaemia of lower limb arteries. *Eur Heart J* 2007;28:798–805.
279. Spronk S, Bosch JL, den Hoed PT, Veen HF, Pattynama PM, Hunink MG. Intermittent claudication: clinical effectiveness of endovascular revascularization versus supervised hospital-based exercise training—randomized controlled trial. *Radiology* 2009;250:586–595.
280. Klein WM, van der Graaf Y, Seegers J, Moll FL, Mali WP. Long-term cardiovascular morbidity, mortality, and reintervention after endovascular treatment in patients with iliac artery disease: The Dutch Iliac Stent Trial Study. *Radiology* 2004;232:491–498.
281. Bosch JL, Hunink MG. Meta-analysis of the results of percutaneous transluminal angioplasty and stent placement for aortoiliac occlusive disease. *Radiology* 1997; 204:87–96.
282. Kashyap VS, Pavkov ML, Bena JF, Sarac TP, O'Hara PJ, Lyden SP, Clair DG. The management of severe aortoiliac occlusive disease: endovascular therapy rivals open reconstruction. *J Vasc Surg* 2008;48:1451–1457.
283. Grenacher L, Rohde S, Ganger E, Deutsch J, Kauffmann GW, Richter GM. In vitro comparison of self-expanding versus balloon-expandable stents in a human ex vivo model. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29:249–254.
284. Tetteroo E, van der Graaf Y, Bosch JL, van Engelen AD, Hunink MG, Eikelboom BC, Mali WP. Randomised comparison of primary stent placement versus primary angioplasty followed by selective stent placement in patients with iliac-artery occlusive disease. Dutch Iliac Stent Trial Study Group. *Lancet* 1998;351:1153–1159.
285. Schillinger M, Sabeti S, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, Schlager O, Loewe C, Cejna M, Lammer J, Minar E. Sustained benefit at 2 years of primary femoropopliteal stenting compared with balloon angioplasty with optional stenting. *Circulation* 2007;115:2745–2749.
286. Dick P, Wallner H, Sabeti S, Loewe C, Mlekusch W, Lammer J, Koppensteiner R, Minar E, Schillinger M. Balloon angioplasty versus stenting with nitinol stents in intermediate length superficial femoral artery lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74:1090–1095.
287. Scheinert D, Scheinert S, Sax J, Piorkowski C, Braunlich S, Ulrich M, Biamino G, Schmidt A. Prevalence and clinical impact of stent fractures after femoropopliteal stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:312–315.
288. Duda SH, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, Oliva V, Tielbeek A, Anderson J, Wiesinger B, Tepe G, Lansky A, Jaff MR, Mudde C, Tielemans H, Beregi JP. Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial. *J Endovasc Ther* 2006;13:701–710.
289. Tepe G, Zeller T, Albrecht T, Heller S, Schwarzwaldner U, Beregi JP, Claussen CD, Oldenburg A, Scheller B, Speck U. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med* 2008;358: 689–699.
290. Kedora J, Hohmann S, Garrett W, Munschaur C, Theune B, Gable D. Randomized comparison of percutaneous Viabahn stent grafts vs prosthetic femoral–popliteal bypass in the treatment of superficial femoral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 2007;45:10–16.
291. Laird JR, Katzen BT, Scheinert D, Lammer J, Carpenter J, Buchbinder M, Dave R, Ansel G, Lansky A, Cristea E, Collins TJ, Goldstein J, Jaff MR; RESILIENT Investigators. Nitinol stent implantation versus balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral artery and proximal popliteal artery: twelve-month results from the RESILIENT randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:267–276.
292. Ferraresi R, Centola M, Ferlini M, Da Ros R, Caravaggi C, Assaloni R, Sganzeroli A, Pomidossi G, Bonanomi C, Danzi GB. Long-term outcomes after angioplasty of isolated, below-the-knee arteries in diabetic patients with critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:336–342.
293. Conrad MF, Kang J, Cambria RP, Brewster DC, Watkins MT, Kwolek CJ, LaMuraglia GM. Infrapopliteal balloon angioplasty for the treatment of chronic occlusive disease. *J Vasc Surg* 2009;50:799–805.
294. Siablis D, Karnabatidis D, Katsanos K, Diamantopoulos A, Spiliopoulos S, Kagadis GC, Tsolakis J. Infrapopliteal application of sirolimus-eluting versus bare metal stents for critical limb ischemia: analysis of long-term angiographic and clinical outcome. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:1141–1150.
295. Chiu KW, Davies RS, Nightingale PG, Bradbury AW, Adam DJ. Review of direct anatomical open surgical management of atherosclerotic aorto-iliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:460–471.
296. Twine CP, McLain AD. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD001487.
297. Griffiths GD, Nagy J, Black D, Stonebridge PA. Randomized clinical trial of distal anastomotic interposition vein cuff in infrainguinal polytetrafluoroethylene bypass grafting. *Br J Surg* 2004;91:560–562.
298. SCAMICOS. PTFE bypass to below-knee arteries: distal vein collar or not? A prospective randomised multicentre study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*

- 2010;**39**: 747–754.
299. Takagi H, Goto SN, Matsui M, Manabe H, Umemoto T. A contemporary meta-analysis of Dacron versus polytetrafluoroethylene grafts for femoropopliteal bypass grafting. *J Vasc Surg* 2010;**52**:232–236.
  300. Johnson WC, Lee KK. A comparative evaluation of polytetrafluoroethylene, umbilical vein, and saphenous vein bypass grafts for femoral–popliteal aboveknee revascularization: a prospective randomized Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Vasc Surg* 2000;**32**:268–277.
  301. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab GM; BASIL TrialParticipants. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: an intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. *J Vasc Surg* 2010;**51**:S5–17S.
  302. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab G, Storker H. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:1925–1934.
  303. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab GM; BASIL TrialParticipants. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: a survival prediction model to facilitate clinical decision making. *J Vasc Surg* 2010;**51**:S25–68S.
  304. Diehm N, Schillinger M, Minar E, Gretener S, Baumgartner I. TASC II section E3 on the treatment of acute limb ischemia: commentary from European interventionalists. *J Endovasc Ther* 2008;**15**:126–128.
  305. Bandyk DF. Surveillance after lower extremity arterial bypass. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2007;**19**:376–383.
  306. Davies AH, Hawdon AJ, Sydes MR, Thompson SG; VGSTParticipants. Is duplex surveillance of value after leg vein bypass grafting? Principal results of the Vein Graft Surveillance Randomised Trial (VGST). *Circulation* 2005;**112**:1985–1991.
  307. Brumberg RS, Back MR, Armstrong PA, Cuthbertson D, Shames ML, Johnson BL, Bandyk DF. The relative importance of graft surveillance and warfarin therapy in infrainguinal prosthetic bypass failure. *J Vasc Surg* 2007;**46**:1160–1166.
  308. Brown J, Lethaby A, Maxwell H, Wawrzyniak AJ, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;**4**:CD000535.
  309. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet* 2000;**355**:346–351.
  310. Johnson WC, Williford WO; Department of Veterans Affairs Cooperative Study #362. Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 2002;**35**:413–421.
  311. Sarac TP, Huber TS, Back MR, Ozaki CK, Carlton LM, Flynn TC, Seeger JM. Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure. *J Vasc Surg* 1998;**28**:446–457.
  312. Belch JJ, Dormandy J, CASPAR Writing Committee, Biasi BM, Cairois M, Diehm C, Eikelboom B, Gollidge J, Jawien A, Lepantalo M, Norgren L, Hiatt WR, Becquemini JP, Bergqvist D, Clement D, Baumgartner I, Minar E, Stonebridge P, Vermassen F, Matyas L, Leizorovicz A. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg* 2010;**52**:825–833, 833 e821–822.
  313. Dagher NN, Modrall JG. Pharmacotherapy before and after revascularization: anticoagulation, antiplatelet agents, and statins. *Semin Vasc Surg* 2007;**20**: 10–14.
  314. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda U, Shintani S, Masaki H, Amano K, Kishimoto Y, Yoshimoto K, Akashi H, Shimada K, Iwasaka T, Imaizumi T. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;**360**:427–435.
  315. Kusumanto YH, van Weel V, Mulder NH, Smit AJ, van den Dungen JJ, Hooymans JM, Sluiter WJ, Tio RA, Quax PH, Gans RO, Dullaart RP, Hoppers GA. Treatment with intramuscular vascular endothelial growth factor gene compared with placebo for patients with diabetes mellitus and critical limb ischemia: a double-blind randomized trial. *Hum Gene Ther* 2006;**17**: 683–691.
  316. Nikol S, Baumgartner I, Van Belle E, Diehm C, Visona A, Capogrossi MC, Ferreira-Maldent N, Gallino A, Wyatt MG, Wijesinghe LD, Fusari M, Stephan D, Emmerich J, Pompilio G, Vermassen F, Pham E, Grek V, Coleman M, Meyer F. Therapeutic angiogenesis with intramuscular NVIFGF improves amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *Mol Ther* 2008;**16**:972–978.
  317. Shigematsu H, Yasuda K, Iwai T, Sasajima T, Ishimaru S, Ohashi Y, Yamaguchi T, Ogihara T, Morishita R. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of hepatocyte growth factor plasmid for critical limb ischemia. *Gene Ther* 2010;**17**:1152–1161.
  318. Rajagopalan S, Mohler ER 3rd, Lederman RJ, Mendelsohn FO, Saucedo JF, Goldman CK, Blebea J, Macko J, Kessler PD, Rasmussen HS, Annex BH. Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease: a phase II randomized, double-blind, controlled study of adenoviral delivery of vascular endothelial growth factor 121 in patients with disabling intermittent claudication. *Circulation* 2003;**108**:1933–1938.
  319. Grossman PM, Mendelsohn F, Henry TD, Hermiller JB, Litt M, Saucedo JF, Weiss RJ, Kandzari DE, Kleiman N, Anderson RD, Gottlieb D, Karlsberg R, Snell J, Rocha-Singh K. Results from a phase II multicenter, double-blind placebocontrolled study of Del-1 (VLTS-589) for intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. *Am Heart J* 2007;**153**:874–880.
  320. Huang PP, Yang XF, Li SZ, Wen JC, Zhang Y, Han ZC. Randomised comparison of G-CSF-mobilized peripheral blood mononuclear cells versus bone marrow mononuclear cells for the treatment of patients with lower limb arteriosclerosis obliterans. *Thromb Haemostasis* 2007;**98**:1335–1342.
  321. Sprengers RW, Moll FL, Verhaar MC. Stem cell therapy in PAD. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;**39** Suppl 1:S38–S43.
  322. Belch J, Hiatt WR, Baumgartner I, Driver IV, Nikol S, Norgren L, Van Belle E; on behalf of the TAMARIS Committees and Investigators. Effect of fibroblast growth factor NVIFGF on amputation and death: a randomized placebocontrolled trial of gene therapy in critical limb ischaemia. *Lancet* 2011;**377**: 1929–1937.
  323. Whyman MR, Fowkes FG, Kerracher EM, Gillespie IN, Lee AJ, Housley E, Ruckley CV. Is intermittent claudication improved by percutaneous transluminal angioplasty? A randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 1997;**26**:551–557.
  324. Greenhalgh RM, Belch JJ, Brown LC, Gaines PA, Gao L, Reise JA, Thompson SG. The adjuvant benefit of angioplasty in patients with mild to moderate intermittent claudication (MIMIC) managed by supervised exercise, smoking cessation advice and best medical therapy: results from two randomised trials for stenotic femoropopliteal and aortoiliac arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;**36**: 680–688.
  325. Murphy TP, Hirsch AT, Ricotta JJ, Cutlip DE, Mohler E, Regensteiner JG, Comerota AJ, Cohen DJ; CLEVER Steering Committee. The Claudication: Exercise Vs. Endoluminal Revascularization (CLEVER) study: rationale and methods. *J Vasc Surg* 2008;**47**:1356–1363.
  326. Diehm C, Lange S, Darius H, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, Haberl RL, Allenberg JR, Dasch B, Trampisch HJ. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur Heart J* 2006;**27**:1743–1749.
  327. Slovut DP, Sullivan TM. Critical limb ischemia: medical and surgical management. *Vasc Med* 2008;**13**:281–291.
  328. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, Jones DN. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997;**26**:517–538.
  329. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007;**45**:645–654.
  330. Catalano M, Born G, Peto R. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. *J Intern Med* 2007;**261**:276–284.
  331. Dick F, Diehm N, Galimanis A, Husmann M, Schmidli J, Baumgartner I. Surgical or endovascular revascularization in patients with critical limb ischemia: influence of diabetes mellitus on clinical outcome. *J Vasc Surg* 2007;**45**:751–761.
  332. Lawrence PF, Chandra A. When should open surgery be the initial option for critical limb ischaemia? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;**39** Suppl 1:S32–S37.
  333. Van Damme H, Zhang L, Baguet E, Creemers E, Albert A, Limet R. Crural artery bypass with the autogenous greater saphenous vein. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;**26**:635–642.
  334. Pomposelli FB, Kansal N, Hamdan AD, Belfield A, Sheahan M, Campbell DR, Skillman JJ, Logerfo FW. A decade of experience with dorsalis pedis artery bypass: analysis of outcome in more than 1000 cases. *J Vasc Surg* 2003;**37**: 307–315.
  335. Conte MS, Geraghty PJ, Bradbury AW, Hevelone ND, Lipsitz SR, Moneta GL, Nehler MR, Powell RJ, Sidawy AN. Suggested objective performance goals and clinical trial design for evaluating catheter-based treatment of critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2009;**50**:1462–1473.
  336. Wolfe JH, Wyatt MG. Critical and subcritical ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;**13**:578–582.
  337. Taylor SM, Cull DL, Kalbaugh CA, Cass AL, Harmon SA, Langan EM 3rd, Youker JR. Critical analysis of clinical success after surgical bypass

- for lowerextremity ischemic tissue loss using a standardized definition combining multiple parameters: a new paradigm of outcomes assessment. *J Am Coll Surg* 2007;**204**: 831–838.
338. Dormandy JA. Prostanoid drug therapy for peripheral arterial occlusive disease—the European experience. *Vasc Med* 1996;**1**:155–158.
339. Creutzig A, Lehmacher-W, Elze M. Meta-analysis of randomised controlled prostaglandin E1 studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and IV. *Vasa* 2004;**33**:137–144.
340. Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;**1**:CD006544.
341. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;**3**:CD004001.
342. Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;**133**:815S–843S.
343. Ouriel K, Shortell CK, DeWeese JA, Green RM, Francis CW, Azodo MV, Gutierrez OH, Manzione JV, Cox C, Marder VJ. A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. *J Vasc Surg* 1994;**19**:1021–1030.
344. Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. The STILE trial. *Ann Surg* 1994;**220**: 251–266.
345. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. *N Engl J Med* 1998;**338**:1105–1111.
346. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlat C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schlij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, Alfieri O, Dunning J, Elia S, Kappetein P, Lockowandt U, Sarris G, Vouhe F, von Segesser L, Agewall S, Aladashvili A, Alexopoulos D, Antunes MJ, Atalar E, Brutel de la Riviere A, Doganov A, Eha J, Fajadet J, Ferreira R, Garot J, Halcox J, Hasin Y, Janssens S, Kervinen K, Lauffer G, Legrand V, Nashef SA, Neumann FJ, Niemela K, Nihoyannopoulos P, Noc M, Piek JJ, Pirk J, Rozenman Y, Sabate M, Starc R, Thielmann M, Wheatley DJ, Windecker S, Zembala M. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;**31**:2501–2555.
347. Cupples LA, Gagnon DR, Wong ND, Ostfeld AM, Kannel WB. Preexisting cardiovascular conditions and long-term prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. *Am Heart J* 1993;**125**:863–872.
348. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, Ohman EM, Hirsch AT, Rother J, Salette G, Goto S, Smith SC Jr, Liao CS, Wilson PW, Steg PG; REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J* 2009;**30**:2318–2326.
349. Ferrieres J, Cambou JP, Gayet JL, Herrmann MA, Leizorovicz A. Prognosis of patients with atherothrombotic disease: a prospective survey in a non-hospital setting. *Int J Cardiol* 2006;**112**:302–307.
350. Aboyans V, Lacroix P. Indications for carotid screening in patients with coronary artery disease. *Presse Med* 2009;**38**:977–986.
351. Blacker DJ, Flemming KD, Link MJ, Brown RD Jr. The preoperative cerebrovascular consultation: common cerebrovascular questions before general or cardiac surgery. *Mayo Clin Proc* 2004;**79**:223–229.
352. Aboyans V, Lacroix P, Guilloux J, Rolle F, Le Guyader A, Cautres M, Cornu E, Laskar M. A predictive model for screening cerebrovascular disease in patient undergoing coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005;**4**:90–95.
353. Brown KR, Kresowik TF, Chin MH, Kresowik RA, Grund SL, Hendel ME. Multistate population-based outcomes of combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass. *J Vasc Surg* 2003;**37**:32–39.
354. Selim M. Perioperative stroke. *N Engl J Med* 2007;**356**:706–713.
355. Naylor R, Cuffe RL, Rothwell PM, Loftus IM, Bell PR. A systematic review of outcome following synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass: influence of surgical and patient variables. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;**26**:230–241.
356. Kolh PH, Comte L, Tchana-Sato V, Honore C, Kerzmann A, Mauer M, Limet R. Concurrent coronary and carotid artery surgery: factors influencing perioperative outcome and long-term results. *Eur Heart J* 2006;**27**:49–56.
357. Hill MD, Shrive FM, Kennedy J, Feasby TE, Ghali WA. Simultaneous carotid endarterectomy and coronary artery bypass surgery in Canada. *Neurology* 2005;**64**:1435–1437.
358. Dubinsky RM, Lai SM. Mortality from combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass surgery in the US. *Neurology* 2007;**68**:195–197.
359. Byrne J, Darling RC 3rd, Roddy SP, Mehta M, Paty PS, Kreienberg PB, Chang BB, Ozsvath KJ, Shah DM. Combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting in patients with asymptomatic high-grade stenoses: an analysis of 758 procedures. *J Vasc Surg* 2006;**44**:67–72.
360. Char D, Cuadra S, Ricotta J, Biffinger T, Giron F, McLarty A, Krukenkamp I, Saltman A, Seifert F. Combined coronary artery bypass and carotid endarterectomy: long-term results. *Cardiovasc Surg* 2002;**10**:111–115.
361. Cywinski JB, Koch CG, Krajewski LP, Smedira N, Li L, Starr NJ. Increased risk associated with combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass graft surgery: a propensity-matched comparison with isolated coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;**20**:796–802.
362. Ricotta JJ, Wall LP, Blackstone E. The influence of concurrent carotid endarterectomy on coronary bypass: a case-controlled study. *J Vasc Surg* 2005;**41**: 397–401; discussion 401–392.
363. Timaran CH, Rosero EB, Smith ST, Valentine RJ, Modrall JG, Clagett GP. Trends and outcomes of concurrent carotid revascularization and coronary bypass. *J Vasc Surg* 2008;**48**:355–361.
364. Ziada KM, Yadav JS, Mukherjee D, Lauer MS, Bhatt DL, Kapadia S, Roffi M, Vora N, Tiong I, Bajzer C. Comparison of results of carotid stenting followed by open heart surgery versus combined carotid endarterectomy and open heart surgery (coronary bypass with or without another procedure). *Am J Cardiol* 2005;**96**:519–523.
365. Kovacic JC, Roy PR, Baron DW, Muller DW. Staged carotid artery stenting and coronary artery bypass graft surgery: initial results from a single center. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;**67**:142–148.
366. Randall MS, McKevitt FM, Cleveland TJ, Gaines PA, Venables GS. Is there any benefit from staged carotid and coronary revascularization using carotid stents? A single-center experience highlights the need for a randomized controlled trial. *Stroke* 2006;**37**:435–439.
367. Mendiz O, Fava C, Valdivieso L, Dulbecco E, Raffaelli H, Lev G, Favaloro R. Synchronous carotid stenting and cardiac surgery: an initial single-center experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;**68**:424–428.
368. Van der Heyden J, Suttorp MJ, Bal ET, Ernst JM, Ackerstaff RG, Schaap J, Kelder JC, Schepens M, Plokker HW. Staged carotid angioplasty and stenting followed by cardiac surgery in patients with severe asymptomatic carotid artery stenosis: early and long-term results. *Circulation* 2007;**116**:2036–2042.
369. Ghosh J, Murray D, Khwaja N, Murphy MO, Walker MG. The influence of asymptomatic significant carotid disease on mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;**29**: 88–90.
370. Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM. A systematic review and meta-analysis of 30-day outcomes following staged carotid artery stenting and coronary bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;**37**:379–387.
371. Van der Heyden J, Lans HW, van Werkum JW, Schepens M, Ackerstaff RG, Suttorp MJ. Will carotid angioplasty become the preferred alternative to staged or synchronous carotid endarterectomy in patients undergoing cardiac surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;**36**:379–384.
372. Guzman LA, Costa MA, Angiolillo DJ, Zenni M, Wludyka P, Silliman S, Bass TA. A systematic review of outcomes in patients with staged carotid artery stenting and coronary artery bypass graft surgery. *Stroke* 2008;**39**:361–365.
373. Wiesmann M, Schopf V, Jansen O, Bruckmann H. Stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in patients with carotid artery stenosis: meta-analysis of randomized trial data. *Eur Radiol* 2008;**18**:2956–2966.
374. Versaci F, Reimers B, Del Giudice C, Schofer J, Giacomini A, Sacca S, Gandini R, Albiero R, Pellegrino A, Bertoldo F, Simonetti G, Chiariello L. Simultaneous hybrid revascularization by carotid stenting and coronary artery bypass grafting: the SHARP study. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;**2**:393–401.
375. Park S, Jung JH, Seo HS, Ko YG, Choi D, Jang Y, Chung N, Cho SY, Shim WH. The prevalence and clinical predictors of atherosclerotic renal artery stenosis in patients undergoing coronary angiography. *Heart Vessels* 2004;**19**:275–279.
376. Zhang Y, Ge JB, Qian JY, Ye ZB. Prevalence and risk factors of atherosclerotic renal artery stenosis in 1,200 Chinese patients undergoing coronary angiography. *Nephron Clin Pract* 2006;**104**:c185–c192.
377. Harding MB, Smith LR, Himmelstein SI, Harrison K, Phillips HR, Schwab SJ, Hermiller JB, Davidson CJ, Bashore TM. Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. *J Am Soc Nephrol* 1992;**2**:1608–1616.
378. Gross CM, Kramer J, Waigand J, Luft FC, Dietz R. Relation between

- arteriosclerosis in the coronary and renal arteries. *Am J Cardiol* 1997;**80**:1478–1481.
379. Przewlocki T, Kablak-Ziemicka A, Tracz W, Kozanecki A, Kopec G, Rubis P, Kostkiewicz M, Roslawiecka A, Rzeznik D, Stompor T. Renal artery stenosis in patients with coronary artery disease. *Kardiologia Pol* 2008;**66**:856–862; discussion 863–854.
380. Tumelero RT, Duda NT, Tognon AP, Thiesen M. Prevalence of renal artery stenosis in 1,656 patients who have undergone cardiac catheterization. *Arq Bras Cardiol* 2006;**87**:248–253.
381. Kownator S, Cambou JP, Cacoub P, Leger P, Luizy F, Herrmann MA, Priollet P. Prevalence of unknown peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease: data in primary care from the IPSILON study. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;**102**:625–631.
382. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM, Hiatt WR. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;**286**:1317–1324.
383. Agnelli G, Cimminiello C, Meneghetti G, Urbinati S; Polyvascular Atherothrombosis Observational Survey Investigators. Low ankle-brachial index predicts an adverse 1-year outcome after acute coronary and cerebrovascular events. *J Thromb Haemost* 2006;**4**:2599–2606.
384. Poredos P, Jug B. The prevalence of peripheral arterial disease in high risk subjects and coronary or cerebrovascular patients. *Angiology* 2007;**58**:309–315.
385. Hayoz D, Bounameaux H, Canova CR. Swiss Atherothrombosis Survey: a field report on the occurrence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. *J Intern Med* 2005;**258**:238–243.
386. Eagle KA, Rihal CS, Foster ED, Mickel MC, Gersh BJ. Long-term survival in patients with coronary artery disease: importance of peripheral vascular disease. The Coronary Artery Surgery Study (CASS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1994;**23**:1091–1095.
387. Behar S, Zion M, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E, Goldbourt U. Short- and long-term prognosis of patients with a first acute myocardial infarction with concomitant peripheral vascular disease. SPRINT Study Group. *Am J Med* 1994;**96**: 15–19.
388. Makowsky MJ, McAlister FA, Galbraith PD, Southern DA, Ghali WA, Knudtson ML, Tsuyuki RT; Alberta Provincial Program for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Lower extremity peripheral arterial disease in individuals with coronary artery disease: prognostic importance, care gaps, and impact of therapy. *Am Heart J* 2008;**155**:348–355.
389. Brevetti G, Oliva G, Silvestro A, Scopacasa F, Chiariello M. Prevalence, risk factors and cardiovascular comorbidity of symptomatic peripheral arterial disease in Italy. *Atherosclerosis* 2004;**175**:131–138.
390. Mukherjee D, Eagle KA, Kline-Rogers E, Feldman LJ, Juliard JM, Agnelli G, Budaj A, Avezum A, Allegrone J, FitzGerald G, Steg PG. Impact of prior peripheral arterial disease and stroke on outcomes of acute coronary syndromes and effect of evidence-based therapies (from the Global Registry of Acute Coronary Events). *Am J Cardiol* 2007;**100**:1–6.
391. Leger P, Ferrieres J, Cantie P, Cambou JP, Ruidavets JB, Tarabbia P, Berdague P, Boccalon H. [Chronic obliterative arterial disease of the lower limbs in the coronary patient: prevalence and prognostic incidence. The Monica Toulouse register]. *Rev Med Interne* 1999;**20**:404–407.
392. Saw J, Bhatt DL, Moliterno DJ, Brenner SJ, Steinhilb SR, Lincoff AM, Tchong JE, Harrington RA, Simoons M, Hu T, Sheikh MA, Kereiakes DJ, Topol EJ. The influence of peripheral arterial disease on outcomes: a pooled analysis of mortality in eight large randomized percutaneous coronary intervention trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1567–1572.
393. Rihal CS, Sutton-Tyrrell K, Guo P, Keller NM, Jandova R, Sellers MA, Schaff HV, Holmes DR Jr. Increased incidence of periprocedural complications among patients with peripheral vascular disease undergoing myocardial revascularization in the bypass angioplasty revascularization investigation. *Circulation* 1999;**100**:171–177.
394. Aboyans V, Lacroix P, Postif A, Guilloux J, Rolle F, Cornu E, Laskar M. Subclinical peripheral arterial disease and incompressible ankle arteries are both long-term prognostic factors in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:815–820.
395. Monaco M, Stassano P, Di Tommaso L, Pepino P, Giordano A, Pinna GB, Iannelli G, Ambrosio G. Systematic strategy of prophylactic coronary angiography improves long-term outcome after major vascular surgery in medium- to high-risk patients: a prospective, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**: 989–996.
396. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, Pierpont G, Santilli S, Rapp J, Hattler B, Shunk K, Jaenicke C, Thottapurathu L, Ellis N, Reda DJ, Henderson WG. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004;**351**:2795–2804.
397. Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R, Bax JJ, Thomson IR, Hoeks SE, Feringa HH, Dunkelgrun M, de Jaegere P, Maat A, van Sambeek MR, Kertai MD, Boersma E; DECREASE Study Group. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**: 1763–1769.
398. Hertzner NR, Young JR, Beven EG, Graor RA, O'Hara PJ, Ruschhaupt WF 3rd, deWolfe VG, Maljovec LC. Coronary angiography in 506 patients with extracranial cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 1985;**145**:849–852.
399. Hofmann R, Kypta A, Steinwender C, Kerschner K, Grund M, Leisch F. Coronary angiography in patients undergoing carotid artery stenting shows a high incidence of significant coronary artery disease. *Heart* 2005;**91**:1438–1441.
400. Illuminati G, Ricco JB, Greco C, Mangieri E, Calio F, Ceccanei G, Pacile MA, Schiariti M, Tanzilli G, Barilla F, Paravati V, Mazzesi G, Miraldi F, Tritapepe L. Systematic preoperative coronary angiography and stenting improves postoperative results of carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease: a randomised controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;**39**:139–145.
401. Hertzner NR, Beven EG, Young JR, O'Hara PJ, Ruschhaupt WF 3rd, Graor RA, Dewolfe VG, Maljovec LC. Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg* 1984;**199**:223–233.
402. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Richard AJ, Rother J, Wilson PW; REACH REGISTRY Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;**295**:180–189.
403. Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women. *Am J Cardiol* 1994;**74**:64–65.
404. Ness J, Aronow WS. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, ischemic stroke, and peripheral arterial disease in older persons, mean age 80 years, in an academic hospital-based geriatrics practice. *J Am Geriatr Soc* 1999;**47**:1255–1256.
405. Lange S, Trampisch HJ, Haberl R, Darius H, Pittrow D, Schuster A, von Stritzky B, Tepohl G, Allenberg JR, Diehm C. Excess 1-year cardiovascular risk in elderly primary care patients with a low ankle-brachial index (ABI) and high homocysteine level. *Atherosclerosis* 2005;**178**:351–357.
406. Bhatt D, Eagle K, Ohman EM, Hirsch AT, S? G, Wislon PFW, D'Agostino R, Liao CS, Mas JL, Rother J, Smith SC, Salette G, Constant CF, Massaro JM, Steg PG. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010;**304**: 1350–1357.
407. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;**356**:1503–1516.