

## BÖLÜM 18

### PERİFERİK ARTER HASTALIĞINDA AĞRI YÖNETİMİ

**Bülent Barış GÜVEN<sup>1</sup>**  
**İsmail SELÇUK<sup>2</sup>**

Periferik arter hastalığı (PAH), toplumda oldukça yaygın görülen bir hastalık olup, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de yaklaşık 8,5 milyondan fazla insanı etkilemektedir <sup>(1)</sup>. PAH denilince genellikle kalp ve beyin damarları dışındaki arterlerde görülen obstrüktif nitelikteki hastalık kastedilmektedir. Hastalığın ilerlemesiyle etkilenen arterlerde değişik derecelerde darlık ve tıkanma oluşarak ekstremitelerde perfüzyon bozulur. Bu darlık ve tıkanmadan genellikle sistemik atheroskleroza neden olan faktörler sorumludur <sup>(2)</sup>.

Atheroskleroz, özellikle ileri yaşlarda arteriyal dolaşımı etkileyen, damarın intimal tabakasında oluşan plaklara bağlı olarak meydana gelen, ilerleyici, darlık ve tıkanmalara neden olan, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan, kronik inflamatuvar bir hastalıktır <sup>(3)</sup>. Kesin etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, atheroskleroz etiyojisinde çeşitli faktörlerin rolü olduğu bilinmektedir. Bunların başında genetik-herediter özellikler (homosisteinemi gibi), diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, tütün kullanımı, sedanter yaşam, obezite, enfeksiyon ajanları (C.pneumonia, virüsler gibi) ve kronik inflamatuvar hastalıklar (Romatoid artrit gibi) gibi etkenler gelmektedir <sup>(3,4)</sup>. Atheroskleroz endotel fonksiyon bozukluğuna yol açarak trombus, rüptür, fissür, ülserasyon veya sekonder kalsifikasyon gelişimini kolaylaştırır ve yerleştikleri arterde stenoz oluşturarak ilgili damarın beslediği organ ve dokularda akut veya kronik iske-mi sonucu fonksiyon bozukluklarına neden olabilir <sup>(5)</sup>. Atheroskleroz bedendeki tüm arter sistemini etkileyebilir. Koroner ve serebral arterler de değişen oranlarda hastalıktan etkilenir. Dolayısıyla PAH olan bireylerin birçoğu koroner arter ya da serebrovasküler hastalık nedeni ile %10' undan azı ise PAH nedeni ile ölmektedir.

PAH'a neden olan diğer nedenler ise, tromboanjitis obliterans, arterit ve tümörler, flebit, geçirilmiş cerrahi operasyonlar ve travmalardır. PAH tedavi edilebilir bir durumdur. Erken teşhis edildiğinde ve uygun şekilde yönetildiğinde, uzuv kaybına yol açabilecek komplikasyonlar en aza indirilebilir <sup>(3,6)</sup>.

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Sultan 2. Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü barguv@gmail.com

<sup>2</sup> Uzm. Dr., Sultan 2. Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümü ismailselcuk35@gmail.com

Periferik arter hastalığının bulguları 5P olarak özetlenebilir. Bunlar; pulselessness (nabız alamama), paralizi, parastezi, pain (ağrı), pallor (solukluk) bulgularının İngilizce başharfleridir. (Tablo.1). Ancak PAH'ı olan bireylerde yaşam kalitesinin bozulmasına neden olan en önemli bulgu ağrıdır. Bilindiği gibi ağrı, kişinin yaşam kalitesini bozan, fiziksel olarak kısıtlayan, üretici konumundan uzaklaştıran, psikolojik olarak zorlayan, uyku bozukluklarına neden olan fizyolojik bir sorundur <sup>(7,8)</sup>.

PAH'da bireylerin yaşadıkları şiddetli kronik ağrı, günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmesini sınırlandırmaktadır. Yapılan bir çalışmada, hastalar ağrıları için yanma, zonklama, basınç, bıçaklanma ve kramp gibi betimlemeler yaptıkları ve ağrıyı rahatlatmak için yatağın kenarından bacağı sarkıtma, havada bisiklet çevirme, masaj, TV seyretme, radyo dinleme gibi alternatif yollar deneyerek bir an olsun ağrıyı akıllarından uzaklaştırabildiklerini ve yan etkileri dolayısıyla (bulantı, baş dönmesi gibi) ilaç almayı istemedikleri saptanmıştır <sup>(9)</sup>. Ağrı yakınmaları ile hastanelere başvuran bireylerin ağrısının giderilmesine yönelik girişimlerin sınırlı ya da yetersiz olması hastaların yaşam kalitesinin düşmesine, hastanede kalış süresinin uzamasına ve mortalite oranının artmasına neden olabilmektedir <sup>(10)</sup>.

## ATHEROSKLEROZ İÇİN RİSK YÖNETİMİ

PAH'da en erken ve en sık görülen bulgu intermitten klaudikasyodur. Klaudikasyon diğer ağrılardan şu yönleriyle ayrılmaktadır; ağrının oluşabilmesi için mutlaka hareket edilmiş olması gerekir, istirahatle oluşmaz ve dinlenmekle geçer. Ağrı önce iskemik alandaki kas grubunda oluşur daha sonra diğer kas gruplarına yayılabilir. İntermitten klaudikasyonu olanlarda birinci amaç, damar tıkanıklığına neden olan faktörlerin ortadan kaldırılmasıdır. Bu amaçla ateroskleroz gelişiminde rol alan risk faktörlerini öncelikli olarak düşünmeliyiz. Başka bir deyişle bu hastalıkta,

- Sigara alışkanlığının bırakılması
- Diyabetes Mellitus (DM) hastalığının kontrol altında tutulması
- Hiperkolesteroleminin kontrol altında tutulması
- Hipertansiyonun tedavi edilmesi esastır.

Sigarayı bırakmanın klaudikasyon semptomlarının şiddetini azaltıp azaltmadığı net değildir. 343 hastanın sonuçlarını içeren bir çalışmada istirahat ağrısının sigarayı bırakan hastalarda ortaya çıkmadığı, ancak sigara içmeye devam eden hastaların ise %16'sında gözlemlendiği bildirilmiştir <sup>(11)</sup>.

## NON-FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Başlangıç tedavi rejiminin bir parçası olarak bir egzersiz tedavisi programı önerilmektedir. Egzersiz rehabilitasyonu ile bireylerin azalmış fiziksel fonksiyonlarını yeniden kazanmaları sağlanmakta ve ağrı semptomları azalmaktadır <sup>(12)</sup>.

Ağrının varlığında amaç her zaman iskeminin olduğu ekstremiteleri kalp seviyesinin altında ve olabildiğince uzağında tutmaktır. Böylece yerçekiminin de etkisiyle iskemik bölgenin arteriyel kan basıncı yükselir. Bu maksatla örneğin alt ekstremitenin iskemik ağrısını rahatlatmak için hastanın yatağın yanından ayağını sarkıtması ya da ayakta durması önerilmelidir. Ayrıca iskemik kas grubuna sıcak uygulamaların yapılması o bölgedeki vazokonstriksiyonu azalttığından dolayı iskemik ağrının azalmasında da fayda sağlamaktadır.

Klaudikasyon tanısı alan çoğu hasta, başlangıçta tıbbi bir tedavi rejimi ile de tedavi edilmelidir, çünkü PAH sistemik bir ateroskleroz hastalığının yansıması sonucu oluşur. Bu nedenle tedavi planları mutlaka egzersiz tedavisi ve farmakolojik tedaviyi içermelidir. Ağrı semptomlarının yönetiminde egzersiz tedavisini içeren bir medikal tedavi rejimi ile perkütan (anjyoplasti/stentleme) müdahalelerin uygulandığı olgular karşılaştırıldığında, egzersiz tedavisini içeren modalitelerin daha etkin olduğu gözlenmiştir <sup>(13,14)</sup>. Yakın zamanda çıkan bir sistematik derlemede de, intermitten klaudikasyonu olan hastalarda egzersiz tedavisinin değiştirilebilir kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde olumlu etkilerinin olduğu belirlenmiştir <sup>(15)</sup>.

## FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Yaşam tarzını sınırlayan klaudikasyonu olan hastalarda, özellikle risk modifikasyonu ve egzersiz tedavisinin etkili olmadığı ve revaskülarizasyonun önerilemediği veya hasta tarafından reddedildiği durumlarda semptomları iyileştirmek için farmakolojik tedavi tercih edilir. Ancak sigarayı bırakmayan ve egzersiz terapisi programına katılmayanlar için farmakolojik tedavinin daha az faydalı olduğunu belirtmek gerekir.

### 1. Silostazol

Trombosit agregasyonunu baskılayan ve doğrudan arteriyel vazodilatör olan bir fosfodiesteraz inhibitörüdür. İlacın tam etkinliği tedavinin başlamasından dört hafta sonra görülür. Silostazol (günde iki kez 100 mg), yemeklerden yarım saat önce veya iki saat sonra alınmalıdır, çünkü yağlı yemekler emilimi belirgin şekilde artırır. Diltiazem ve omeprazol gibi bazı ilaçların yanı sıra greyfurt suyu ile aynı anda alındığında silostazolün serum konsantrasyonları artabilir. Klinik çalışma-

larda silostazolün yan etkileri arasında baş ağrısı, ishal, baş dönmesi ve ventriküler taşikardi bildirilmiştir. Silostazolun kalp yetmezliğinde kullanımı kontrendikedir <sup>(16)</sup>. Silostazolü naftidrofuril ve pentoksifilin ile karşılaştıran bir sistematik derlemede silostazolün naftidrofurilden daha az etkili olduğu, ancak pentoksifilinden daha fazla etkili olduğu bildirilmiştir <sup>(17)</sup>.

## 2. Naftidrofuril

Şu anda Avrupa'da mevcut olan naftidrofuril (günlük oral yoldan 600 mg), klau-dikasyon tedavisi için kullanılabilir. Naftidrofuril silostazolden daha az yan etkiye sahiptir ve mümkünse ilk önce denenmelidir. Etki yeterli değilse, silostazole geçiş yapılabilir. Naftidrofuril, bir 5-hidroksitriptamin-2 reseptör antagonistidir. Bu ilacın etki mekanizmaları belirsizdir, ancak glikoz alımını teşvik ettiği ve adenosin trifosfat seviyelerini arttırdığı düşünülmektedir. Sistematik derlemeler, naftidrofuril tedavisinin başlatılmasından sonra yürüme mesafesinde ve ağrı semptomlarının azalmasında klinik olarak anlamlı iyileşmeler belirlemiştir <sup>(18)</sup>.

## 3. Pentoksifilin

Etki mekanizması olarak kanın viskozitesini düşürdüğü, trombosit agregasyonunu azalttığı ve fibrinojen düzeylerini düşürdüğü varsayılmaktadır. Böylece antitrombotik etkiler göstererek mikrodolaşım perfüzyonunu artırmaktadır. Klau-dikasyonun semptomatik tedavisi için ABD'de kullanım onayı almış bir ajandır. Ancak mevcut veriler, özellikle yukarıda tartışılan silostazol ve naftidrofuril gibi daha etkili tedavilerin ışığında, pentoksifilinin yararının marjinal olduğunu göstermektedir <sup>(17,19)</sup>.

## 4. Antiplatelet ajanlar

Halihazırda mevcut olan antiplatelet ajanlara ilişkin verilerin üstünlüğü, klau-dikasyon semptomlarında yalnızca orta düzeyde bir iyileşme veya hiçbir iyileşme beklenmediğini ve tek başına aspirin ile önemli bir fayda görülmeyebileceğini göstermektedir. Bu ajanlar, özellikle yukarıda tartışılan terapilerle (silostazol ve naftidrofuril) karşılaştırıldığında, yararlılıklarını sınırlayan birçok olumsuz yan etkileri de mevcuttur. Bu nedenle, antiplatelet tedavisinin ana endikasyonu, koroner kalp hastalığı ve inmede ikincil korunma olmaya devam etmektedir. Antiplatelet ajan olarak **Tiklopidin** kullanılan bir çalışmada plaseboya kıyasla ağrısız yürüme mesafesinin önemli ölçüde iyileştiği gözlenmiştir. Ancak Tiklopidin, en az üç ay boyunca yakın hematolojik izleme gerektiren, önemli ölçüde artmış lökopeni ve trombositopeni riski ile ilişkili bir ajandır <sup>(20,21)</sup>.

## 5. Iloprost

Bir prostasiklin analogu olan Iloprost, iyi bir vazodilatör ajandır ve Avrupa ve Asya ülkelerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Oral prostaglandin lezyonların iyileş-

mesi için etkili görünmediği için intravenöz yoldan iloprost kullanılır. İntravenöz iloprost'un yararlı olabileceğini öne süren randomize veriler olsa da, klinik çalışmalarda hastalara 28 gün boyunca her gün altı saatlik infüzyon uygulanmış ve tüm bu süre boyunca hastaneye yatırılmış oldukları için pratikliği sınırlı kalmıştır. Bu nedenle, PAH'da hastaları tedavi etmek için rutin olarak intravenöz iloprost kullanmıyoruz. İloprostun ana faydası, şiddetli iskemisi olan hastaların ilk sigarayı bırakma sürecini atlatmasına yardımcı olması olabilir <sup>(22,23)</sup>.

## **6. Ağrı kesici ajanlar**

İskemik ağrının non-opioid ajanlar ile rahatlama çok düşük olasılıklardır. Bu nedenle bu tip ağrılarda sıklıkla intravenöz yoldan uygulanan tramadol (0.5-1 mg/kg), fentanyl (0.5-1 µg/kg) veya meperidin (0.25-1 mg/kg) gibi opioid ajanlar daha etkilidir. Ancak bu tür opioid ajanların uygulamalarında solunum depresyonu açısından hastaların yakın takibi gerekebilir. Aynı zamanda opioidlerin bulantı, kusma, baş dönmesi, kaşıntı, bradikardi ve alerjik reaksiyonlar gibi yan etkilerini de göz ardı etmemek gerekir.

### **A. Sempatektomi**

Vasküler tıkaçıcı hastalıklarda sempatik sinir sistemi bloke edilerek ağrı kontrolü sağlanabilir. Literatürde alt ve üst ekstremitelerde PAH için sempatektomi yapılmıştır. Sempatektomi cerrahi veya farmakolojik olarak tercih edilebilir. Özellikle obez olmayan hastalarda cerrahi sempatektomi sonuçları daha yüz güldürücüdür. Sempatektomi bazı bireylere anekdot olarak fayda sağlasa da hasta seçimine rehberlik edebilecek kadar yeterli veri yoktur <sup>(24,25)</sup>.

### **B. Revaskülarizasyon**

Perkütan (balon anjiyoplasti/stent), cerrahi baypas veya bunların bir kombinasyonu (hibrid) şeklinde yapılabilir. Cerrahi baypas da greft seçiminde birinci öncelik otojen greft olan büyük safen vendir. Büyük safen venin çap (< 5mm) veya kalite (fibrotik) olarak kullanıma uygun olmadığı durumlarda sentetik greftler (Dacron veya Politetrafloroetilen) tercih edilir. Klaudikasyonu olan hastalar için perkütan veya cerrahi revaskülarizasyonun tipinin belirlenmesinde, lezyonun yeri ve yaygınlığı ile hastanın mevcut riskine bağlıdır.

## **SONUÇ**

PAH'a bağlı klaudikasyon hastalarının yaşam kalitesi ve konforunu olumsuz yönde etkilemektedir. Erken dönemde tanı ve damardaki darlığın derecesine göre uygun tedavi seçeneği hastaların ağrı şikayetlerini azaltmakta ve hayat kalitesini artırmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:921.
2. Oka KR, Altman M, BS, Giacomini CJ, Szuba A, Cooke PJ (2004) Exercise Patterns and Cardiovascular Fitness of Patients with Peripheral Arterial Disease, *Journal of Vascular Nursing*, 22: 109-14.
3. Schorr EN, Treat-Jacobson D. Methods of symptom evaluation and their impact on peripheral artery disease (PAD) symptom prevalence: a review. *Vasc Med* 2013; 18:95.
4. Wang JC, Criqui MH, Denenberg JO, et al. Exertional leg pain in patients with and without peripheral arterial disease. *Circulation* 2005; 112:3501.
5. Heper C. Multidisipliner Kardiyoloji, Nobel Güneş Tıp Kitapevi, 2.Baskı, Bursa. 2004; 251-252, 301-302
6. Van Zitteren M, Vriens PW, Heyligers JM, et al. Self-reported symptoms on questionnaires and anatomic lesions on duplex ultrasound examinations in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2012; 55:1025.
7. Fried RE. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2002;287(3):315-316
8. Schorr EN, Treat-Jacobson D. Methods of symptom evaluation and their impact on peripheral artery disease (PAD) symptom prevalence: a review. *Vasc Med* 2013; 18:95.
9. Wann-Hansson C, Hallberg IR, Klevsgård R, Andersson E. Patients' experiences of living with peripheral arterial disease awaiting intervention: a qualitative study. *Int J Nurs Stud*. 2005;42(8):851-862
10. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006;113(11):e463-e654
11. Jonason T, Bergström R. Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. Effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality. *Acta Med Scand*. 1987;221(3):253-260
12. Nordanstig J, Taft C, Hensäter M, Perlander A, Osterberg K, Jivegård L. Improved quality of life after 1 year with an invasive versus a noninvasive treatment strategy in claudicants: one-year results of the Invasive Revascularization or Not in Intermittent Claudication (IRONIC) Trial. *Circulation*. 2014;130(12):939-947.
13. Mazari FA, Gulati S, Rahman MN, et al. Early outcomes from a randomized, controlled trial of supervised exercise, angioplasty, and combined therapy in intermittent claudication. *Ann Vasc Surg*. 2010;24(1):69-79.
14. Fakhry F, Rouwet EV, den Hoed PT, Hunink MG, Spronk S. Long-term clinical effectiveness of supervised exercise therapy versus endovascular revascularization for intermittent claudication from a randomized clinical trial. *Br J Surg*. 2013;100(9):1164-1171.
15. Jansen SCP, Hoorweg BBN, Hoeks SE, et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of supervised exercise therapy on modifiable cardiovascular risk factors in intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2019;69(4):1293-1308.e2.
16. 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(5):1226-1234

17. Stevens JW, Simpson E, Harnan S, et al. Systematic review of the efficacy of cilostazol, nifedipine, pentoxifylline and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. *Br J Surg*. 2012;99(12):1630-1638.
18. de Backer TL, Vander Stichele R, Leheret P, Van Bortel L. Nifedipine for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12(12):CD001368. Published 2012 Dec 12
19. Hood SC, Moher D, Barber GG. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 1996;155(8):1053-1059.
20. Wong PF, Chong LY, Mikhailidis DP, Robless P, Stansby G. Antiplatelet agents for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(11):CD001272. Published 2011 Nov 9.
21. Arcan JC, Blanchard J, Boissel JP, Destors JM, Panak E. Multicenter double-blind study of ticlopidine in the treatment of intermittent claudication and the prevention of its complications. *Angiology*. 1988;39(9):802-811
22. Oral iloprost in the treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. The European TAO Study Group [published correction appears in *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998 Nov;16(5):456]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1998;15(4):300-307.
23. Bozkurt AK, Köksal C, Demirbas MY, et al. A randomized trial of intravenous iloprost (a stable prostacyclin analogue) versus lumbar sympathectomy in the management of Buerger's disease. *Int Angiol*. 2006;25(2):162-168.
24. De Giacomo T, Rendina EA, Venuta F, et al. Thoracoscopic sympathectomy for symptomatic arterial obstruction of the upper extremities. *Ann Thorac Surg*. 2002;74(3):885-888.
25. Talwar S, Prasad P. Single-stage lumbar sympathectomy and omentopexy: a new surgical approach towards patients with Buerger's disease. *Trop Doct*. 2001;31(2):73-75.