



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BUERGER HASTALARINDA ALT EKSTREMİTE ARTERİAL
OKLÜZİV-STENOTİK LEZYONLARINDA TİRBÜŞON
KOLLATERALLERİN RADYOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ**

DR. HÜSEYİN KURTDEMİR

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI:
DOÇ. DR. FATİH GÜLŞEN**

İSTANBUL, 2019

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince büyük özveride bulunan ve emekleri olan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim dalındaki tüm hocalarıma, tezimi hazırlarken bilgi ve deneyimlerinin yanında bana her zaman ve her konuda yardımını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Fatih GÜLŞEN'e ve kliniğimizde görevli diğer öğretim görevlilerine, asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum bölümümüzdeki asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca, uzmanlık eğitimi dönemim boyunca yardımlarından her zaman faydalandığım, Anabilim dalımızda görevli teknisyen, sekreter, hemŐire ve diğer tüm personelimize teşekkür ederim.

Tüm yaşamım boyunca, ilgi ve desteklerini benden esirgemeyerek bugünlere gelmemi sağlayan ve her zaman yanımda olan çok sevdiğim aileme ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Hüseyin KURTDEMİR - 2019

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Alt Ekstremitenin Arterial Anatomisi	3
2.1.1. Uylukta (Femoral Arterler).....	3
2.1.2. Diz Seviyesinde (Popliteusta).....	5
2.1.3. Bacakta	6
2.1.4. Ayakta.....	8
2.2. Periferel Arter Hastalığı	9
2.2.1. Periferel Arter Hastalığının Tanım ve Özellikleri	10
2.2.2. Epidemiyoloji	11
2.2.3. Semptom ve Bulgular	12
2.2.4. Etyolojisi ve Risk Faktörleri.....	14
2.2.5. Patofizyolojisi	17
2.2.6. Tanı.....	18
2.2.7. Tarama	23
2.2.8. Prognoz.....	23
2.2.9. Tedavi	24
A. Yaşam Tarzı Değişikliği	24
B. Medikal Tedaviler	24
C. Girişimsel Tedaviler; Cerrahi ve Endovasküler Metodlar (Revaskularizasyon ve Bypass Greftleme).....	25
D. Cerrahi Debridman ve Amputasyon	26
2.2.10. Araştırması Devam Eden Tedaviler	26

2.3. Thromboangiitis obliterans (Buerger Hastalığı)	26
2.3.1. Tarihçe	27
2.3.2. Epidemiyoloji	28
2.3.3. Patofizyoloji	29
2.3.4. Semptom ve Bulgular	30
2.3.5. Tanı ve Ayırıcı Tanılar	32
2.3.6. Prognoz	39
2.3.7. Tedavi	40
A. Sigarayı Bırakma	40
B. Medikal Tedaviler	40
C. Vasküler Cerrahi Tedavi	44
D. Sempatektomi	45
E. Epidural anestezi	46
F. Spinal Kord Stimulasyonu (SKS)	46
G. Debridman ve Amputasyon	47
2.3.8. Bu Hastalığa Sahip Olduğu Bilinen Bazı Ünlü Kişiler	48
2.4. Tirbüşon Kollateraller	48
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	52
3.1. Hasta Seçimi	52
3.2. Teknik Detaylar	52
3.3. İstatistiksel Analiz Metodu	65
4. BULGULAR	67
4.1. Hasta Demografisi ve Özellikleri	67
4.2. Sınıflandırma	67
4.3. Karşılaştırma	68
5. TARTIŞMA	77
6. SONUÇ	80
7. KAYNAKLAR	81

KISALTMALAR

KEİ	: Kritik Ekstremitte İskemisi
SKS	: Spinal Kord Stimülasyonu
TAO	: Tromboanjitis Obliterans
DSA	: Digital Subtraksiyon Anjiyografi
US	: Ultrasonografi
RDUS	: Renkli Doppler Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTA	: BT Anjiyografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRA	: MR Anjiyografi
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
EİA	: Eksternaliliak arter
İİA	: İnternaliliak arter
CİA	: Commoniliak arter
CFA	: Common (ana) femoral arter
DFA	: Derin femoral arter
SFA	: Superfisiyal (yüzeysel) femoral arter
ATA	: Anterior Tibial arter
PTA	: Posterior Tibial arter
ADP	: Arteria dorsalis pedis
PSH	: Pik sistolik hız

TABLULAR LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1: Hastaların cinsiyete göre dağılımlarını gösterir tablo	68
Tablo 2: Hastaların yaşa göre dağılımını gösterir tablo.....	68
Tablo 3: Hastalarda oklüzyonun izlendiği ekstremiteleri ve yüzdelerini gösterir tablo .	69
Tablo 4: Alt ekstremitelerde oklüzyon seviyelerinin oranlarını gösterir tablo	70
Tablo 5: Alt ekstremitelerde tırbüşon kollaterallerin seviyelerine göre dağılımlarını gösterir tablo	71
Tablo 6: Alt ekstremitelerde tırbüşon kollaterallerde spektral doppler US inceleme ile elde edilen peak sistolik hız değerlerini gösterir tablo	72
Tablo 7: Alt ekstremitelerde, tırbüşon kollateerallerin orijinine göre (vaza nervorum ya da vaza vazorum) sayı ve oranlarını gösterir tablo	72
Tablo 8: Alt ekstremitelerde, tırbüşon kollaterallerin çapa göre sayı ve oranlarını gösterir tablo	73
Tablo 9: Hastaların sigara-tütün kullanımını paket-yıl olarak gösterir tablo.....	74
Tablo 10: Alt ekstremitelerde amputasyon seviyelerinin oransal dağılımını gösterir tablo	74
Tablo 11: Alt ekstremitelerde amputasyonu olmayan hastalarda iskemik ülser durumunu gösterir tablo	75

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1: Femoral arter ve dallarının anatomik seyri.....	5
Şekil 2: Uyluk posterioru ve gluteal bölgenin arterleri.....	6
Şekil 3: Popliteal arter ve dalları.....	7
Şekil 4: Anterior tibial arter ve Dorsalis pedis arteri	8
Şekil 5: Şiddetli PAH'lı bir hastada arterial yetmezlik ülseri.....	9
Şekil 6: Periferel arter hastasının ayak parmaklarındaki multiple nekrozları	12
Şekil 7: PAH'li bir hastada, plağa sekonder arterial stenoz ve neden olduğu semptomu ifade eden bir resim.....	13
Şekil 8:PAH'in alt ekstremitel arterlerine olan etkileri.	14
Şekil 9: Bir arterial segmentte, subendotelial alanda lipid birikimi ve damar lümeninde oluşturduğu daralma.	17
Şekil 10: Ankle-brakial indeks'in ölçümü	18
Şekil 11:Yoğun aterosklerotik bir hastada BT anjiyografi ve DSA görüntüleri.....	20
Şekil 12: PAH'li bir hastada BT anjiyografi görüntüleri.....	22
Şekil 13: Leo Buerger	27
Şekil 14: Bir thromboangiitis obliterans hastasındaki oklüzyon stenozlar	28
Şekil 15: Buerger hastasında fizik muayene ve radyolojik görüntüleme bulgularını gösteren resim.	31
Şekil 16: Buerger hastalığında ekstremitel distal bölümünde iskemiye bağlı meydana gelen değişiklikler.....	32
Şekil 17: Buerger hastasında alt ekstremitel için DSA ve Doppler US görüntüleri	34
Şekil 18: 38 yaşında Buerger Hastası bir erkekte, sağ alt ekstremitel DSA incelemesinde SFA distal segmentinde oklüzyon ve hemen distalindeki tırbuşon kollateraller.....	36
Şekil 19: Buerger hastasında, alt ekstremiteldeki darlık ve oklüzyonları ortaya koyan MR anjiyografi görüntüleri.....	38
Şekil 20: % 100 hiperbarik oksijen tedavi ünitesi	43
Şekil 21: Buerger hastalığında, ekstremitelerde meydana gelen tırbuşon kollaterallerin çaplarına göre tipleri, örnek görüntüler ve şekilleri.....	49
Şekil 22: Tırbuşon kollaterale ait bir renkli doppler US görüntüsü.....	49

Şekil 23: Siyatik sinir içindeki tırbüşon kollaterallerin (vaza nervorum) RDUS ve MR görüntüleri.....	50
Şekil 24: 57 yaşında, SFA ve popliteal arterde oklüzyonu bulunan bir erkek hastada, siyatik sinir içinde seyir gösteren bir tırbüşon kollateral (vaza nervorum).	51
Şekil 25: Tavana monte edilmiş, double sliding C-kollu anjiografi cihazı	56
Şekil 26: Buerger hastasında, bilateral krural arterlere yönelik yapılmış bir DSA görüntüsü.	59
Şekil 27:48 yaşındaki bir erkek hastada, tibial sinir proksimal bölümü içinde seyir gösteren bri tırbüşon kollateralin MR görüntüleri	60
Şekil 28: Uyluk distal seviyede siyatik sinirin, sonografik inceleme ile elde edilen gri skala görüntüleri	61
Şekil 29: 50 yaşındaki bir buerger hastası kadında, siyatik sinir trasesindeki tırbüşon kollateral damarların (vaza nervorum) renkli doppler ultrason ile elde edilmiş görüntüleri.....	62
Şekil 30: 45 yaşında, buerger hastası erkek hastada tibial sinir trasesindeki tırbüşon kollateraller (vaza nervorum).....	65
Şekil 31: Minitab programı (minitab-18 versiyonu) ile yapılan istatistiksel analizin basamaklarını gösteren resim.....	66

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı, Buerger hastalığında sıklıkla karşılaştığımız tirbuşon kollaterallerin kökenini (vaza vazorum veya vaza nervorum) belirlemek ve bu kollaterallerin radyolojik özellikleri (çap, pik sistolik hızı ve anatomik lokalizasyonu) ile hastaların klinik bulguları (alt ekstremitte ülser ve amputasyonu) arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma 2012-2018 yılları arasında girişimsel radyoloji bölümümüzde DSA yapılan Buerger hastalığı tanılı 47 hasta ile yapıldı. Bunlar arasında, 28 hastaya hastanemizde prospektif olarak arteriyel Doppler inceleme yapıldı. Hastaların klinik ve radyolojik özellikleri (tirbuşon kollateraller, arteriyel oklüzyonlar vs.) değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma, 43'ü erkek ve 4'ü kadın, toplam 47 hasta ile yapıldı. Hastaların çoğunda (44 hasta) alt ekstremitede arteriyel oklüzyon saptandı. Diğer 3 hastada oklüzyon saptanmamış olmakla birlikte çeşitli derecelerde darlıklar saptandı. Arterial oklüzyonlar en proksimaldeki seviyesine göre 3 sınıfa ayrıldı (suprapopliteal, popliteal ve infrapopliteal). Tirbuşon kollateraller lokalizasyonuna göre 2 sınıfa (popliteal-suprapopliteal ve infrapopliteal), orijinine göre 3 sınıfa (vaza vazorum, vaza nervorum ve orijini ayırt edilemeyen) ve çaplarına göre 4 sınıfa ayrıldı. Hastalar, klinik özellikler itibari ile amputasyon ve ülser varlığına göre 2 ana gruba ayrıldı. Oklüzyon ve darlıklar çoğunlukla bilateral olup, çoğunlukla darlık seviyesinde kollateral damar oluşumları eşlik etmektedir. Klinik değerlendirme imkanı bulduğumuz 30 hastanın 14'ünde, toplam 17 alt ekstremitede amputasyon mevcut idi. Amputasyonu olmayan 16 hastanın 6'sının, en az bir alt ekstremitesinde iskemik ülseri mevcut idi.

Yapılan istatistiksel analiz sonucuna göre, tirbuşon kollaterallerin büyük oranda vaza nervorum olduğu görüldü. Tirbuşon kollateral seviyesi ile amputasyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki izlenmiş olup ($p < 0,05$), popliteal-suprapopliteal kollaterale sahip hastalarda amputasyon oranı, infrapopliteal kollaterallere sahip olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

Tirbüşon kollateral seviyesi ile ampütasyon seviyesi ilişkili bulunmuş olup ($P < 0,05$), kollateral oluşumları daha proksimalde (uyluk seviyesinde) olan hastalarda ampütasyon oranı da daha yüksek bulundu.

Tirbüşon kollateral çapını baz alan sınıflandırmada, ampütasyon oranının tip 2 kollateralde en fazla, Tip 1 ve Tip 3'te benzer, Tip 4'te ise en az olduğu görüldü. Ayrıca, tirbüşon kollateral çapı daha geniş olan hastaların ampütasyon seviyesinin daha distal seviyede olduğu görüldü.

Arterial oklüzyon seviyesine göre en yüksek ampütasyon oranı, femoral arter oklüzyonu olan hastalarda bulundu.

Öte yandan hasta yaşı, paket-yıl cinsinden sigara tüketimi ve tirbüşon kollaterallerdeki pik sistolik akım hızları ile ampütasyon oranları ve ülser varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($P > 0,05$).

Sonuç: Yaptığımız çalışma, Buerger hastalarında, alt ekstremitte arterlerindeki oklüzyona sekonder olarak meydana gelen tirbüşon kollateral damarların, arterlerin vaza vazorumundan ziyade, siyatik ya da tibial sinirin vasa nervorumundan kaynaklandığını göstermektedir.

Hasta yaşı, paket-yıl cinsinden sigara tüketim miktarı ve tirbüşon kollaterallerdeki peak sistolik hız değerlerinin ampütasyon ve ülser ile ilişkisi ortaya konulamamış olup, bu iki klinik tablonun, özellikle oklüzyon seviyesi ve tirbüşon kollaterallerin çapı ile ilişkili olduğu görüldü. Her iki alt ekstremitede, kollateral çapı ile ampütasyon varlığı arasındaki ilişkiyi ele aldığımızda, ampütasyon oranlarının tip 2'de en fazla, Tip 1 ve Tip 3'te benzer, Tip 4'te ise en az olduğu görüldü. Çapı daha geniş (tip 1 ve tip 2) tirbüşon kollaterale sahip ampute hastalarda ampütasyon seviyesinin diğer gruplara göre daha distal seviyede olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Periferik arter hastalığı, Tromboanjitis obliterans, Buerger hastalığı, Tütün, Sigara, Tirbüşon kollateral, Vaza Vazorum, Vaza Nervorum.

ABSTRACT

Aim: The purpose of our study is to determine the origin of the corkscrew collaterals (vasa vasorum or vasa nervorum) which frequently occur in Buerger's disease and to explore the relationship between the clinical outcomes and radiologic characteristics of these vessels (diameter, peak systolic velocity and anatomic location).

Material and Method: 47 patients with Buerger's disease who underwent DSA at our interventional radiology department between 2012-2018 years were enrolled in this study. Among these, 28 patients were re-called and had arterial Doppler examination performed prospectively. Arterial occlusions of the patients and accompanying corkscrew collateral vessels were evaluated.

Results: 47 patients (43 male, 4 female) were enrolled. 44 patients had total occlusion in the lower extremity arteries. The other 3 patients had various degrees of stenosis in the lower extremity arteries. Arterial occlusions were classified into 3 classes according to the most proximal lesion (suprapopliteal, popliteal and infrapopliteal). The corkscrew collateral vessels were divided into 2 classes according to their level (popliteal-suprapopliteal and infrapopliteal), into 3 classes according to their origin (vasa vasorum, vasa nervorum and indeterminate origin), and into 4 classes according to their diameters. Patients were classified according to their clinical features (e.g. amputation, ulcers). Occlusion and stenosis mostly occurred bilaterally and they were accompanied by collateral vessels. Thirty of the 47 patients were evaluated clinically. Fourteen patients had amputations (17 lower extremities in 14 patients). Six of the 16 patients who had no amputation had ischemic ulcers in at least one lower extremity.

A large proportion of corkscrew collaterals in our study were vasa nervorum in origin. The assessment of these collaterals showed a significant relationship between the presence of corkscrew collaterals and the level of lower extremity amputation ($p < 0.05$). Amputation rate in patients with popliteal-suprapopliteal collaterals, was significantly higher than those with infrapopliteal collaterals.

Corkscrew collaterals in suprapopliteal location were associated with more leg amputation rates ($p < 0.05$).

A statistically significant correlation was demonstrated between leg amputation and corkscrew collaterals. Amputation rates were highest in type 2 and least in type 4 corkscrew collaterals. No statistically significant difference was found in amputation rates between type 1 and type 3 corkscrew collaterals. However, corkscrew collaterals with larger diameter were associated with more distal leg amputations.

Higher amputation rates were associated with occlusion of the femoral arteries.

Patients' age, cigarette consumption in pack-years and peak systolic velocity of the corkscrew collaterals were not associated with amputation rates and the presence of ischemic ulcers.

Discussion: In this study we demonstrated that corkscrew collaterals of Buerger's disease originate from vasa nervorum of the sciatic or tibial nerves rather than the vasa vasorum of arteries in the lower limb. Patient age, amount of cigarette consumption (in pack-years) and peak systolic velocity values in corkscrew collateral vessels were not associated with amputation and ischemic ulcers. However, amputation and ischemic ulcers were associated with the diameter of the collaterals and the level of arterial occlusion

Amputation rates were highest in type 2 and least in type 4 corkscrew collaterals. No statistically significant difference we found in amputation rates between type 1 and type 3 corkscrew collaterals. However, corkscrew collaterals with larger diameter were associated with more distal leg amputations.

Key Words: Peripheral artery disease, Thromboangiitis obliterans, Buerger's disease, tobacco, cigarette, corkscrew collateral, Vasa Vasorum, Vasa Nervorum.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tromboanjiitis Obliterans, etiyojisi bilinmeyen, non-aterosklerotik, inflamatuvar bir hastalıktır. Tütün ile güçlü bir ilişki vardır. Bu hastalık, bilindiği üzere alt ve üst ekstremitelerin arter, ven ve sinir yapılarını sıklıkla beraber tutmakta ve özellikle orta ve küçük boy damar tutulumları baskınlık göstermektedir. Hastalık her zaman tütün kullanımıyla ilişkili bulunmuş olup (çoğunlukla sigara içiciliği) günlük tüketilen sigara miktarından ziyade sigara kullanım süresinin, hastalığın oluşum ve progresyonunda daha önemli olduğu, yapılan klinik ve radyolojik değerlendirmelerle ortaya konulmuştur. Zira yapılan pek çok çalışmada, tütün kullanımının bırakılması durumunda, hastalığın klinik seyrinde düzelme veya ilerlemenin durması görülmüş olmakla birlikte, tütün kullanımının azaltılması hastalığın progresyonunu engellememektedir.

Mekanizması tam olarak anlaşılmasa da, daha çok genetik bir yatkınlık zemininde, tütün içeriğindeki birtakım maddeler tarafından tetiklenen ve damar yapılarına karşı gelişmiş bir otoinflamatuvar hadise olduğu görüşü ağır basmaktadır. Özellikle erkek cinsiyette baskın olan bu hastalıkta, tütün kullanımına devam edilmesi durumunda, sebep olduğu gangren ve bu zemininde meydana gelen enfeksiyonlar nedeniyle, pek çok hastada klinik süreç, bir veya 2 ekstremitenin amputasyonuna dek giden sonuçlar doğurabilmektedir.

Anjiyografide tirbuşon kollateral görüntüsü, Buerger hastalığı için tanısal kriterlerden biridir. Bu çalışmanın amacı, Buerger hastalarında, Dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) ile tespit edilen, oklüde alt ekstremitte arterleri çevresindeki tirbuşon kollaterallerin ve orijinlerinin (özellikle vaza vazorum-vaza nervorum açısından), renkli ve spektral doppler US inceleme ile tespiti ve değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda, daha önce (2012-2018 tarihleri arası) bölümümüzde DSA (Dijital Substraksiyon Anjiyografi) yapılan 47 hastanın 28'i, tekrar bölümümüze davet edilip, Renkli Doppler ve Spektral Ultrason incelemeleri ile, öncelikle her iki alt ekstremitte arterial yapılarının oklüzyon ve stenozlarının lokalizasyonlarıyla beraber tespit edilmesi ve eşlik eden tirbuşon kollaterallerin orijin, seyir, çap ve spektral akım hız ve formlarının değerlendirilmesi, hastaların klinik semptom ve şikayetleri ile beraber radyolojik bulgularının karşılaştırılması ve tirbuşon kollaterallerin belli özellikleri ile

beraber (lokalizasyon, çap ve akım hızı) hastaların klinik bulgularının (ampütasyon, ülser) varlığı ve şiddeti arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

Buerger hastalığı olarak da bilinen Tromboanjiitis Obliterans (TAO), Buerger tarafından, 1908'de yayınlanan bir makalede ve daha sonra 1924'teki kitabında tanımlanmıştır (1).

Bu hastalık, ekstremitelerin orta ve küçük boy damarlarını etkileyen, etyolojisi bilinmeyen, non-aterosklerotik inflamatuvar bir bozukluktur ve sigara içimiyle kuvvetli bir ilişkisi ve birlikteliği bulunmaktadır (2,3).

Hastalık, çoğunlukla 25-35 yaş arasındaki erkekleri etkileyen, kol ve bacakların arter, ven ve sinirlerini tutan bir panarterit tablosudur (1).

Hastalığın gastrointestinal, serebrovasküler, koroner ve renal arterleri tutan olağandışı prezentasyonları da mevcuttur (4,5).

Hastalık, ekstremitte arterlerini ağırlıklatutması nedeniyle, periferik arter hastalıklarının bir alt tipi olarak sınıflandırılmaktadır.

2.1. Alt Ekstremitenin Arterial Anatomisi

2.1.1. Uylukta (Femoral Arterler)

Alt ekstremitenin ana arteri **femoral arter**dir. Abdominal aortanın terminal dalı olan iliak arterlerin devamıdır. Eksternal iliak arter, inguinal ligamanın altından geçip femoral üçgene girdiğinde **ana femoral arter (common femoral arter; CFA)** adını alır.

Femoral üçgende, femoral arterin posterolateralinden **arteria profunda femoris** ayrılır. Arteria profunda femoris, posteriora ve distale-inferiora doğru ilerler ve üç ana dalı verir:

- **Perforan Dallar;** Aduktor magnusu delerek, uyluk medial ve posterior bölümündeki kasların beslenmesine katkıda bulunan üç veya dört arterden oluşur.
- **Lateral femoral sirkumfleks arter;** Femurun anterior ve lateral yüzünü sarar, uyluğun lateral tarafındaki kasların bir kısmını besler.

- **Medial femoral sirkumfleks arter;** Femurun arka tarafını sarar, femur boynunu ve başını besler. Femur boynu kırıklarında bu arter kolayca hasar görebilir ve femur başının avasküler nekrozu oluşabilir.

CFA, A. profunda femorisi verdikten sonra **yüzeysel (superficial) femoral arter (SFA)** olarak devam eder. Superficial femoral arter, femoral üçgünden çıktıktan sonra, adduktor kanal olarak bilinen bir tünel vasıtasıyla, uyluğun ön yüzeyinden aşağıya doğru devam eder. Distale doğru seyri boyunca ön uyluk kaslarını besler.

Adduktor kanal, adductor magnus'taki **adductor hiatus** adı verilen bir açıklıktan sona ermektedir. Femoral arter bu açıklıktan geçer ve diz proksimalinde, uyluğun arka bölümünde **popliteal arter** ismini alır.

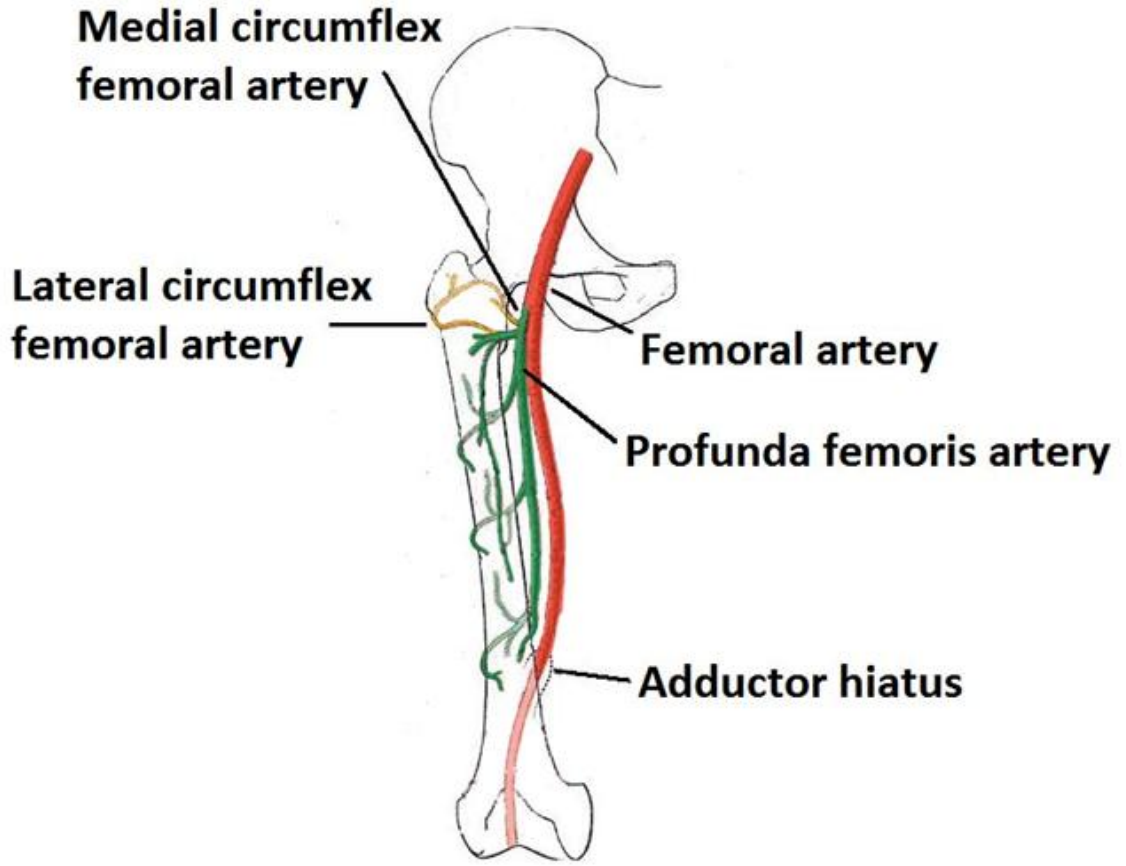
Femoral artere ek olarak, alt ekstremitiyi besleyen başka damarlar da vardır.

Arteria obturatorius, pelvik bölgedeki internal iliak arterden orijin alır. Obturator kanaldan geçerek uyluk medial bölümüne uzanırken iki dala ayrılır:

- **Ön dal;** Bu dal, pektinius, obturator externus, eklem kasları ve gracilisi besler.
- **Arka dal;** Bu dal, derin gluteal kasların bir kısmını besler.

Gluteal bölge büyük ölçüde **superior ve inferior gluteal arterlerden** beslenir. Bu arterler internal iliak arterlerden orijin alır büyük siyatik foramenden geçip gluteal bölgeye ulaşır.

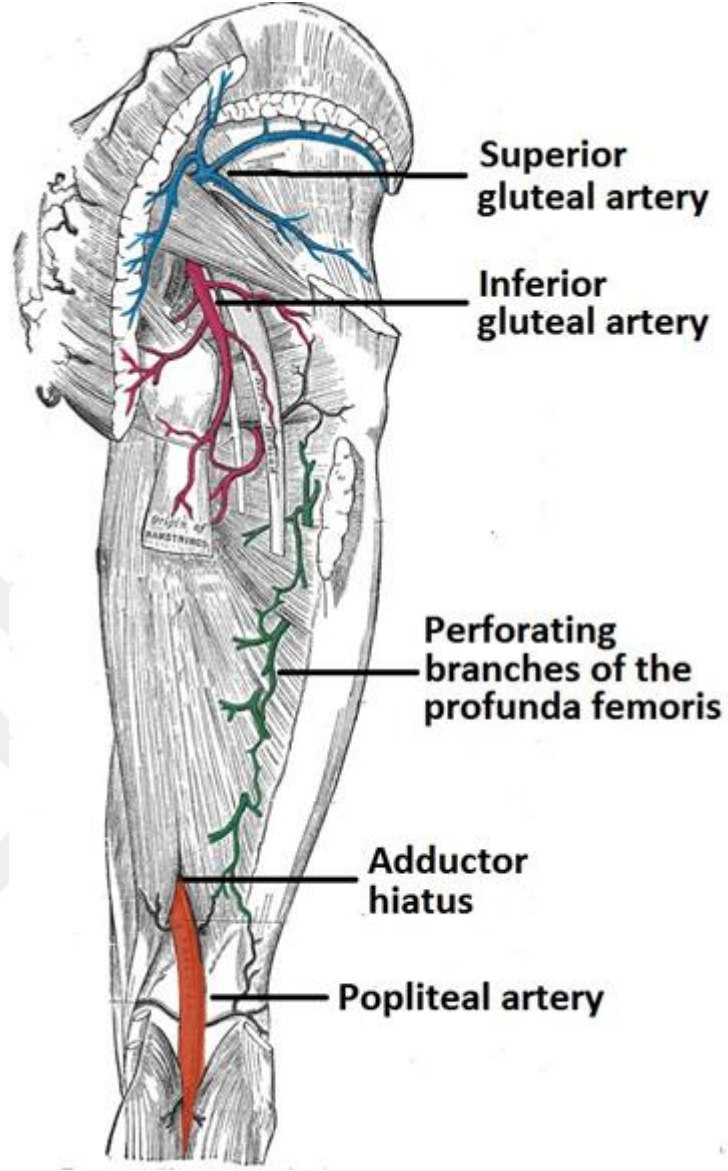
Superior gluteal arter, foramen suprapiriformisten geçerek gluteal bölgeye ulaşır. Inferior gluteal arter, gluteal kaslara ek olarak, uyluğun arka bölümündeki yapıların da beslenmesine katkıda bulunur.



Şekil 1: Femoral arter ve dallarının anatomik seyri

2.1.2. Diz Seviyesinde (Popliteusta)

Popliteal arter, uyluk posteriorundan aşağı uzanırken diz eklemine besleyen **genicular dallar** verir. Diz eklemi seviyesinde, gastrokinemius ve popliteus kasları arasında yer alan popliteal fossada uzanır.



Şekil 2: Uyluk posterioru ve gluteal bölgenin arterleri

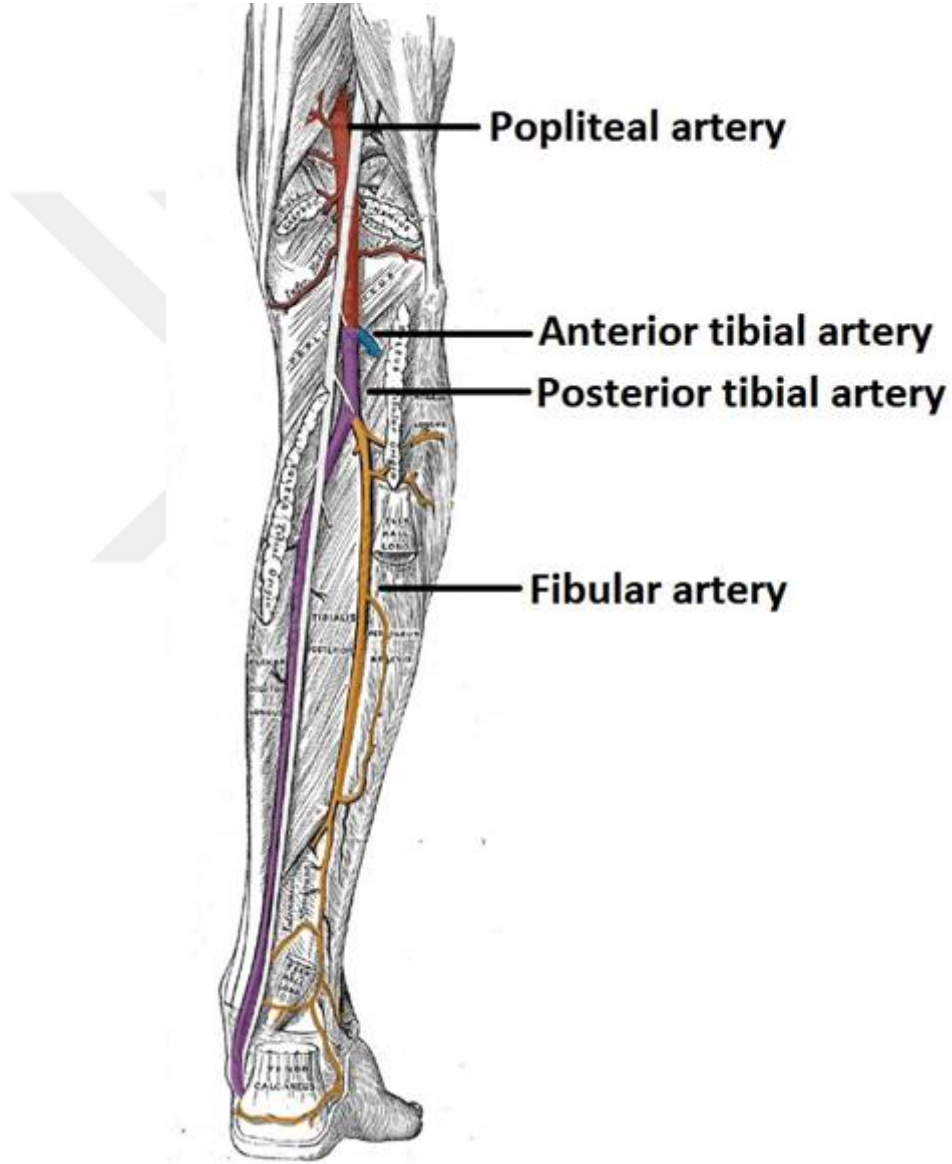
2.1.3. Bacakta

Popliteal arter, popliteusun distal sınırında, **anterior tibial arter** ve **tibioperoneal trunkus**'a ayrılarak sonlanır. Tibioperoneal trunkus, **posterior tibial** ve **fibular (peroneal) arterlere** bifürke olur:

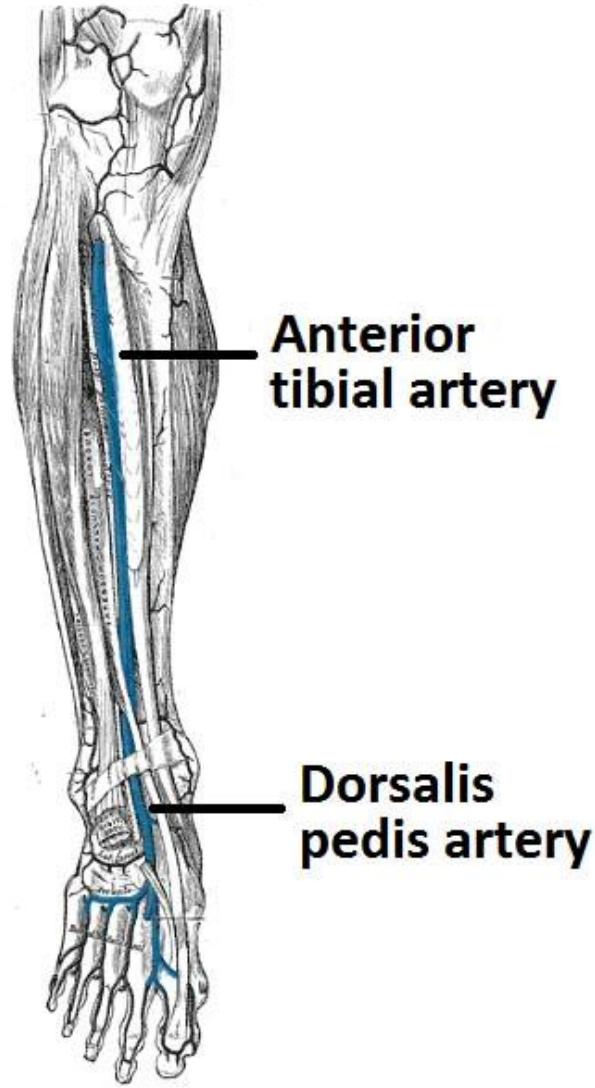
Posterior tibial arter; derin posterior bacak kaslarının yüzeyi boyunca (tibialis posterior kası gibi) distale doğru devam eder. Tibial sinire eşlik ederek seyrini sürdürür ve ayak bileği seviyesinde tarsal tüneli katederek ayak tabanına uzanır.

Fibüler (peroneal) arter; bacağın arka bölümünde, fibula posteriorunda uzanır. Bacağın lateral bölümündeki kasları beslemek için intermuskuler septumu delerek bu kaslara uzanan perforan dallar verir.

Anterior tibial arter; tibia ve fibula arasındaki interosseöz membrandaki bir delikten anteriora geçer. Daha sonra distale doğru hareket eder. Bacağın tüm seyri boyunca uzanır ve ayak seviyesinde **dorsalis pedis arteri** adını alır.



Şekil 3: Popliteal arter ve dalları



Şekil 4: Anterior tibial arter ve Dorsalis pedis arteri

2.1.4. Ayakta

Ayağın arteriyel beslemesi iki arter yoluyla olur:

- Dorsalis pedis (anterior tibial arterin devamı)
- Posterior tibial arter

Arteria dorsalis pedis, anterior tibial arterin ayağa giriş seviyesinde başlar. Tarsal kemiklerin dorsalinden geçer, daha sonra öne ve aşağı doğru, ayağın tabanına doğru hareket eder. Daha sonra lateral plantar arter ile anastomoz yapar. Dorsalis pedis arteri, tarsal kemikleri ve metatarsallerin dorsal bölümünü besler. Derin plantar arkus sayesinde, ayak parmaklarının beslenmesine de katkıda bulunur.

Posterior tibial arter, ayak tabanına tarsal tünelden geçerek ulaşır. Daha sonra **lateral ve medial plantar arterlere** ayrılır. Bu arterler, ayağın plantar tarafını besler ve derin plantar arkus vasıtasıyla ayak parmaklarının beslenmesine katkıda bulunur.

2.2. Periferal Arter Hastalığı

Periferal Arter Hastalığı (PAH)	
Sinonimleri	Periferal vasküler hastalık (PVH), periferal arterlerin oklüziv hastalığı, periferal obliteratif arteriopati
	
	Şekil 5: Şiddetli PAH'lı bir hastada arterial yetmezlik ülseri
Semptom	İntermittan kladikasyo, cilt ülserleri, ciltte morarma, ciltte soğukluk
Komplikasyon	enfeksiyon, amputasyon
Sebepler	aterosklerozis, arterial spazm, TAO, Vaskülitler
Risk faktörleri	Sigara içimi, Diyabet, KBY, HT
Diagnostik metod	Ankle-brakial indeks < 0.90, dupleks ultrasonografi, anjiografi
Tedavi	Sigarayı bırakma, egzersiz terapileri, cerrahi
Medikasyon	Statinler, ACE inhibitörleri, silostazol
Frekans	155 million (2015)
Ölüm	52,500 (2015)

2.2.1. Periferik Arter Hastalığının Tanım ve Özellikleri

Periferik arter hastalığı (PAH), kalbi veya beyni besleyenlerin dışında kalan arterlerin anormal şekilde daralmasıdır (6). Bu patoloji kalp damarlarında meydana geldiğinde, buna koroner arter hastalığı denir. Beyinde meydana geldiğinde ise, serebrovasküler hastalık olarak adlandırılır (7). Periferik arter hastalığı en sık olarak bacakları etkiler, ancak diğer arterler de tutulabilir (7). Klasik semptom, intermittan kladikasyon olarak bilinen ve istirahatle azalan-gerileyen, yürümekle yada egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısıdır (8). Diğer belirtiler arasında cilt ülserleri, ciltte mavimsi renk değişikliği ve soğukluk veya etkilenen ekstremitede anormal tırnak ve saç büyümesi sayılabilir (9). Komplikasyonlar; amputasyon gerektirebilecek bir enfeksiyon veya doku ölümünü içerir. Ayrıca bu hastalarda koroner arter hastalığı ve inme riski de artmış olup ölüm özellikle bu 2 hastalığa bağlıdır (7). PAH'li kişilerin yaklaşık % 50'sinde semptom yoktur

PAH için en büyük risk faktörü, sigara içmektir (7). Diğer risk faktörleri; diyabet, hipertansiyon, böbrek hastalığı ve hiperkolesterolemidir (10, 11). Periferik arter hastalığının altında yatan en yaygın mekanizma, özellikle 40 yaş üstü bireylerde, aterosklerozdur (12, 13). Diğer mekanizmalar arasında arter spazmı, arterial tromboz, travma, fibromusküler displazi ve vaskülit vardır (6, 11). PAH'nin klinik tanısı, tipik olarak ankle-brakiyal indeksin (ABI) 0.90'dan düşük olmasıyla konulur. ABI; ayak bileğinde ölçülen sistolik kan basıncının kolda ölçülen sistolik kan basıncı değerine bölünmesiyle bulunur (14). Tanı için Dupleks ultrasonografi ve anjiyografi de kullanılabilir (14, 15). Radyolojik tetkikler içinde anjiyografi daha hassastır ve ayrıca tedaviye de izin verir; ancak, bazı riskleri bulunmaktadır (14).

Semptomu olmayan kişilerde periferik arter hastalığı taramasının gerekliliği net değildir. Zira hastalar açısından faydalı olduğunu gösterir bir veri bulunmamaktadır (13, 16, 17). İntermittan kladikasyonu olan PAH'li hastalarda, sigaranın bırakılması ve egzersiz terapileri, hastalık açısından sonuçları iyileştirmektedir (18, 19). Statinler, ACE inhibitörleri ve silostazol gibi ilaçlar da hastalığın tedavisinde yardımcı etkilere sahiptir (19, 20). Hafif hastalığı olanlarda aspirin tedavisinin olumlu bir etkisi gösterilememiştir. Ancak, artmış kalp krizi riski nedeniyle, daha ileri hastalığı olanlarda kullanılması genellikle tavsiye edilir (13, 21, 22). Varfarin gibi antikoagulanların faydalı olduğuna

dair bir veri ortaya konulamamıştır (23). Hastalığın tedavisi için kullanılan invaziv yöntemler; bypass greft, anjiyoplasti ve aterektomidir (24).

2015 yılında, dünya çapında yaklaşık 155 milyon kişinin PAH'li olduğu bildirilmektedir (25). Hastalığın prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir (26). Hastalık, gelişmiş ülkelerde, 45-50 yaş arasında nüfusun yaklaşık % 5,3'ünü ve 85-90 yaş arasında % 18,6'sını etkiler (10). Gelişmekte olan ülkelerde ise bu oran sırasıyla % 4,6 ve 15'tir (10). Gelişmiş ülkelerde PAH, erkekler ve kadınlar arasında eşit sıklıkta iken, gelişmekte olan ülkelerde kadınlar hastalıktan daha sık etkilenir (10). PAH'den ölenlerin sayısı, 1990 yılında 16.000 iken bu sayı 2015 yılında 52.500'e çıkmıştır (27, 28).

2.2.2. Epidemiyoloji

Genel popülasyonda PAH prevalansı % 12–14'tür. Hastalık, 70 yaş üzerindeki bireylerin % 20'sini etkiler (29). Etkilenen bireylerin % 70-80'i asemptomatiktir; sadece küçük bir bölümünde, revaskülarizasyonu veya amputasyonu gerekli kılacak klinik tablo gelişir. Periferik arter hastalığı, 50 yaşın üzerindeki diyabet hastalarının üçte birini etkilemektedir. ABD'de 65 yaş ve üstü bireylerin yüzde 12-20'sini etkiler. Yaklaşık 10 milyon Amerikalı PAH'na sahiptir. Prevalansına ve kardiyovasküler hastalıklar üzerinde risk artışına neden olmasına rağmen, PAH hastalarının sadece % 25'i tedavi görmektedir.

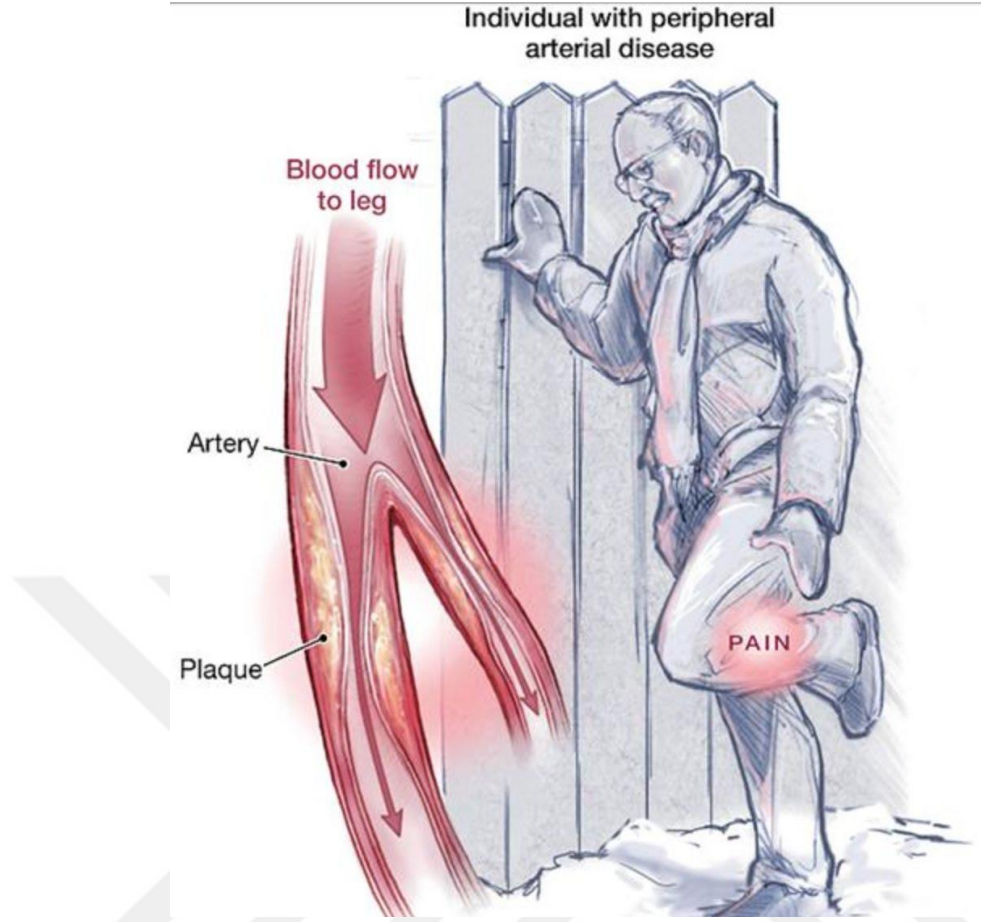
Semptomatik PAH insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Erkeklerde 40-55 yaş arasında insidans yıllık % 0,3 iken, 75 yaşın üzerinde bu oran yıllık % 1'e kadar çıkmaktadır. PAH prevalansı, PAH'nin nasıl tanımlandığına ve çalışılan popülasyonun yaşına bağlı olarak önemli ölçüde değişir. PAH'li insanlar dört ila beş kat daha yüksek kalp krizi veya serebrovasküler hastalık riski taşıdığından, hastalığın tanı alması önemlidir.

2.2.3. Semptom ve Bulgular



Şekil 6: Periferik arter hastasının ayak parmaklarındaki multiple nekrozları görmektesiniz.

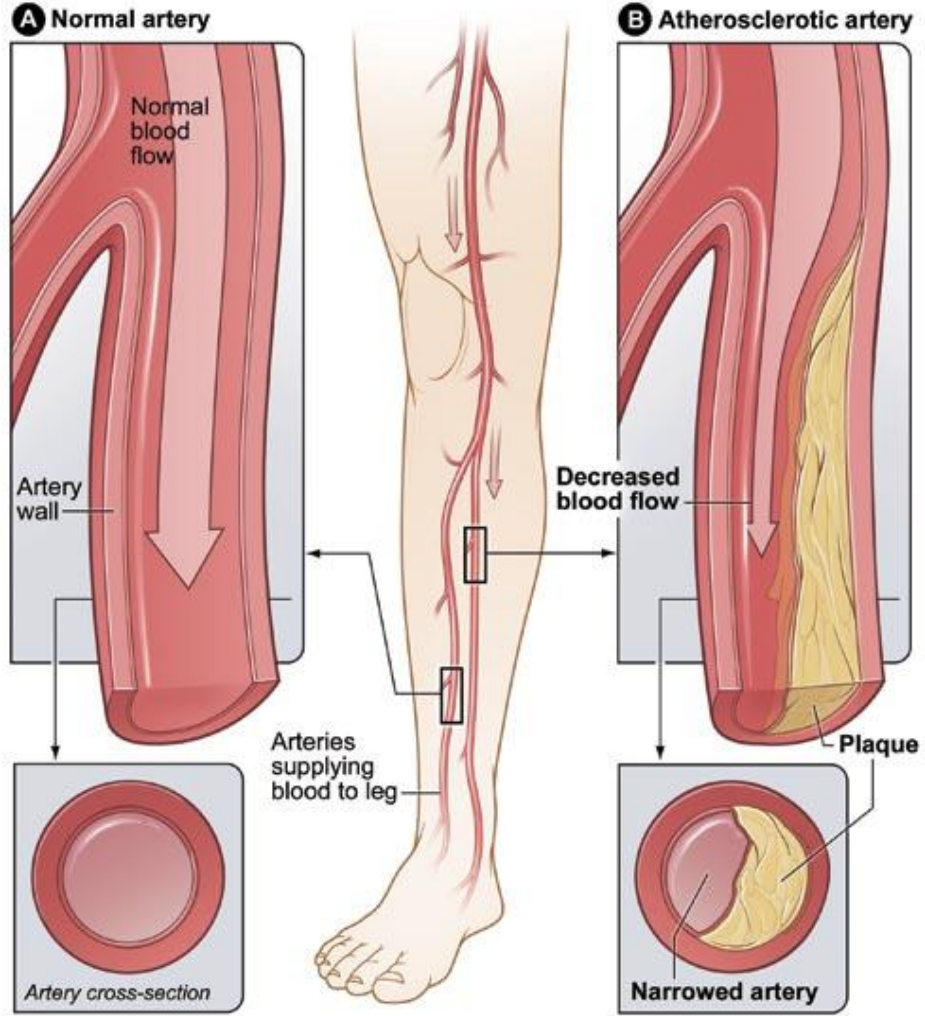
Periferik arter hastalığının bulgu ve semptomları, vücudun hangi kısmının hastalıktan etkilendiğine bağlı olarak değişir. PAH'den etkilenen hastaların yaklaşık % 66'sında semptom yoktur veya atipik semptomlar vardır (11). En sık görülen semptom, intermittan kladikasyondur ki, bu, yürümekle veya egzersizle ortaya çıkan ağrı ve şiddetli krampa neden olur. Ağrı, genellikle etkilenen bacağın baldır kaslarında olur ve dinlenmekle azalır yada tamamen geçer. Bunun nedeni, egzersiz sırasında bacak kaslarının daha fazla oksijene ihtiyaç duyması ve damardaki daralmaya bağlı olarak arterlerin, kasların artan oksijen talebini karşılayamamasıdır.



Şekil 7: PAH'li bir hastada, plağa sekonder arterial stenoz ve neden olduğu septomu ifade eden bir resim

Ciddi PAH'ı olan kişilerde, hastalığın komplikasyonları olarak kritik ekstremite iskemisi ve doku nekrozu ortaya çıkabilir. Kritik ekstremite iskemisi, arterdeki obstrüksiyon-oklüzyon oranı, istirahat sırasında dahi dokunun ihtiyaç duyduğu kan ve dolayısıyla oksijen ve besin desteğini yeterince sağlayamadığı noktaya geldiğinde oluşur. Bu durumda, hastalarda, genelde istirahatte ağrı, üşüme hissi veya etkilenen ayak ve ayak parmaklarında uyuşma şikayetleri olur. Şiddetli PAH'ın diğer komplikasyonları; alt ekstremite doku kaybını, arteriyel yetmezlik ülserlerini, erektil disfonksiyonu ve gangreni içerir (30). Diyabet hastaları, ayak gangreni açısından, nondiyabetik nüfustan 30 kat daha yüksek artmış risk taşımaktadır. Tariflenen bu ciddi komplikasyonların çoğu, irreversibledir.

2.2.4. Etiyolojisi ve Risk Faktörleri



Şekil 8: Şekil, PAH'in bacadaki arterlere olan etkilerini göstermektedir. Şekil A, normal kan akışına sahip normal bir arter göstermektedir. Hemen altındaki çizim, normal bir arterin enine kesitini göstermektedir. Şekil B, kısmen kan akışını bloke eden plak gelişmiş bir arteri göstermektedir. Hemen altındaki çizim ise, daralmış arterin enine kesitini göstermektedir.

A. Risk Faktörleri

PAH riskini artıran faktörler, ateroskleroz riskini artıranlarla benzerdir (31, 32). Bunlar; yaş, cinsiyet ve etnik kökendir (33). PAH, erkeklerde kadınlardan iki kat daha sık görülür. Etnik köken açısından ele aldığımızda ise PAH, renkli insanlarda, beyazlara oranla 2 kat daha yaygındır.

Hastalık açısından başlıca risk faktörlerinden kısaca bahsetmek gerekirse;

- **Sigara içmek (daha genel anlamda tütün kullanımı):** Periferik arter hastalığı için en büyük risk faktörüdür. Sigara içenlerde, içmeyenlere göre PAH riski 10 kat artmıştır (32). Sigara dumanına maruz kalmanın (pasif içicilik) da ateroskleroz riskini artırdığı gösterilmiştir. Sigara içenlerde, alt ekstremitelerde PAH gelişme ihtimalinin, koroner arter hastalığından 2-3 kat daha fazla olduğu görülmüştür (34). Alt ekstremitelerde periferik arter hastalığı olan hastaların % 80 -90'ından fazlası, mevcut veya eski sigara içicilerdir (35). Günlük içilen sigara sayısı ve içilen yıl sayısı arttıkça PAH riski artar (36, 37).

- **Yüksek kan şekeri - Diabetes mellitus:** PAH riskini 2-4 kat artırdığı gösterilmiştir. Bunu, periferik arterlerde endotel ve düz kas hücre disfonksiyonuna neden olarak yapar (38, 39, 40). Alt ekstremitelerde periferik arter hastalığı gelişme riski, diyabetin ciddiyeti ve süresi ile orantılıdır (41).

- **Hiperkolesterolemi – Dislipidemi:** Kanda anormal derecede yüksek kolesterol veya lipid seviyesi olmasını ifade eder (33). Dislipidemi, artmış düşük dansiteli lipoprotein (LDL kolesterol) ve total kolesterol miktarı, azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL kolesterol) ve yüksek trigliserit seviyesinden kaynaklanır. Kan kolesterol seviyelerindeki bu anormallik, periferik arter hastalığında risk artışı ile ilişkilidir. Dislipideminin diyet, egzersiz ve / veya ilaç ile tedavisinin, kalp krizi ve inme oranlarında önemli bir azalma sağladığı gösteren yayınlar bulunmaktadır (42).

- **Yüksek kan basıncı – Hipertansiyon:** PAH riskini artırabilir. PAH'a benzer şekilde, yüksek tansiyon ile kalp krizi, felç ve abdominal aort anevrizmaları arasında bir ilişki vardır. Yüksek tansiyon PAH'nin en sık görülen semptomu olan intermittan kladikasyon riskini erkek ve kadınlarda sırasıyla 2.5 ve 4 kat arttırmaktadır (43).

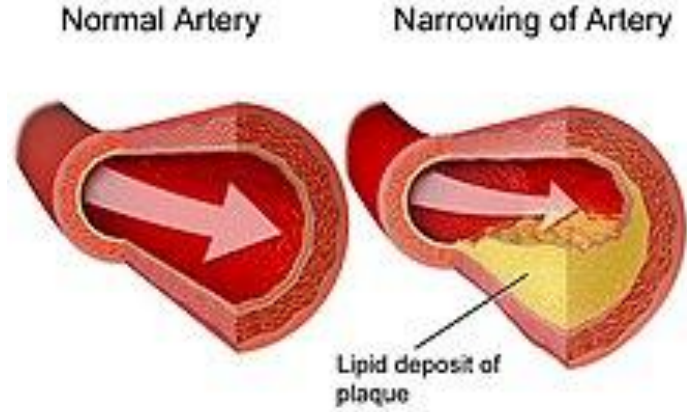
- Çalışılan diğer risk faktörleri arasında, C-reaktif protein, fibrinojen, homosistein ve lipoprotein A gibi çeşitli enflamatuvar mediatörlerin seviyelerindeki artışlar bulunmaktadır (44). Kan homosistein düzeylerinde artış olan kişilerde, periferik arter hastalığı riskinde 2 kat artış saptanmıştır (33). Diyabet ve yüksek tansiyon gibi, genetik faktörlerin de periferik arter hastalığı için yatkınlık yada doğrudan risk oluşturduğu düşünülse de; hastalığın gelişimi ile doğrudan ilişkili spesifik genler veya gen mutasyonları saptanmamıştır (33).

B. Yüksek Riskli Bireyler

Periferik arter hastalığının daha sık görüldüğü popülasyonu ifade (37, 45):

- İskemik istirahat ağrısı veya egzersizle bacaklarda kladikasyon düşündürür semptomlar tarifleyenler
 - 65 yaş ve üstü herkes (risk faktörü durumuna bakılmaksızın)
 - 50 ila 69 yaşları arasında ve kardiyovasküler risk faktörü olan herkes (özellikle diyabet veya sigara içimi)
 - Diyabet ve başka bir ateroskleroz risk faktörüne (sigara, dislipidemi, hipertansiyon veya hiperhomosisteinemi) sahip 50 yaşın altındaki herkes
 - Muayenede anormal alt ekstremite nabız bulguları olan kişiler
 - Bilinen aterosklerotik koroner, karotis veya renal arter hastalığı olanlar
 - % 10-20 arasında bir Framingham risk skoruna sahip olan herkes
 - Daha önce iskemik göğüs ağrısı çeken tüm insanlar

2.2.5. Patofizyolojisi

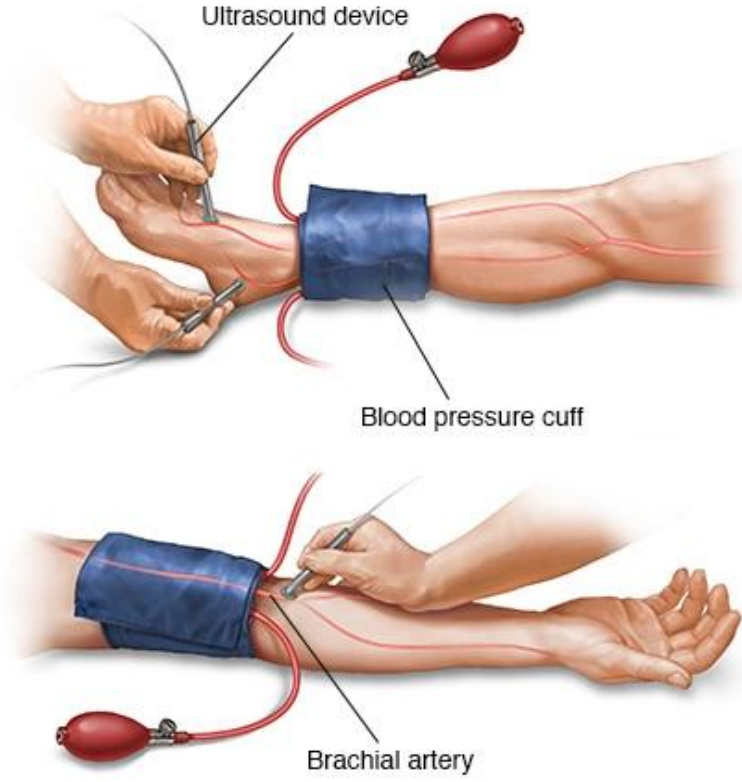


Şekil 9: Bir arterial segmentte, subendotelyal alanda lipid birikimi ve damar lümeninde oluşturduğu daralmayı görmektesiniz.

Daha önce belirtildiği gibi, periferik arter hastalığının en sık sebebi, özellikle 40 yaşın üzerindeki hastalarda daha sık görülen aterosklerozdur (11). Ateroskleroz, arter duvarlarında, lipid veya yağ birikmesine bağlı olarak lümenin daralmasıdır. Zamanla bu sürece, etkilenen arterlerin duvarında kalsiyum birikimi de eklenir. En sık etkilenen bölgeler, arteriyel dallanma noktalarıdır (bifurkasyon, trifurkasyon vs). Çünkü bu bölgelerde, arterlerde türbülans ve stres artar. Ayak ve ayak parmakları dahil olmak üzere, distal yapıların hastalığı genellikle diyabete bağlı olur ve özellikle yaşlı popülasyonda görülür.

Periferik arter hastalığının diğer bazı mekanizmaları; arteriyel spazm, tromboz ve fibromusküler displazidir (11). Arteriyel spazmın mekanizması hala araştırılmaktadır, ancak travmaya ikincil olarak görülebilir (46). Aterosklerozda olduğu gibi, bu da obstrüksiyonun distalindeki dokuya kan akışının azalmasına yol açar. Tromboz, genellikle endotel disfonksiyonu, staz veya travma nedeniyle oluşur (46). Damar endotelinin hasar görmesi, tromboz sürecini başlatır. Tromboz sonuçta arterde arterde neden olduğu daralma ya da oklüzyon sonucu, dokuya daha fazla kan akışını ve dolayısıyla doku oksijenizasyonunu ve beslenmesini engeller.

2.2.6. Tanı



Şekil 10: Ankle-brakial indeks'in ölçümü

A. Periferik arter hastalığı ile ilişkili semptom ve bulgular [14]:

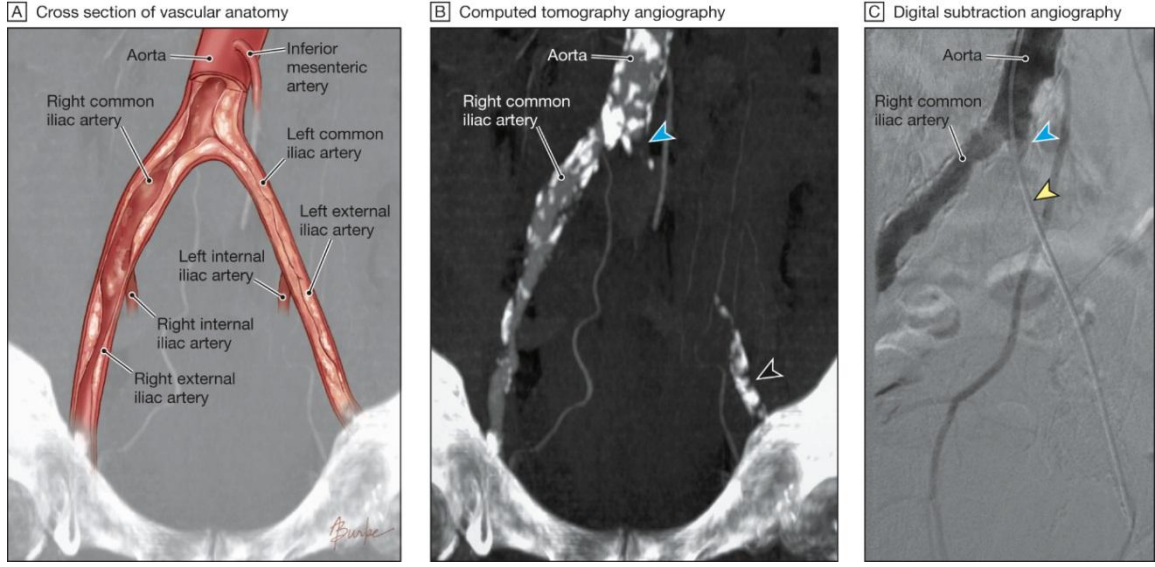
- Nabızda azalma yada nabzın alınmaması
- Kas atrofisi
- Etkilenen ekstremitede mavi renk değişikliği
- Etkilenen ekstremitede diğerine kıyasla soğukluk
- Tırnaklarda kalınlaşma
- Ciltte pürüzsüz-parlak cilt
- Saç dökülmesi
- Buerger testi; etkilenen bacak yukarı kaldırılıp solukluğu kontrol edilir. Bacak daha sonra oturma pozisyonuna getirilir ve reaktif hiperemi adı verilen kızarıklık kontrol edilir. Buerger testi, arterial dolaşımın yeterli olup olmadığını değerlendiren bir testtir; dokunun oksijen desteğini sağlamada arterial yeterliliği değerlendirmede kullanılır.

Periferik arter hastalığından şüpheleniliyorsa, yapılması gereken ilk çalışma anke-brakiyal indeks (ABI) 'tir (13). ABI, ayak bileğindeki sistolik kan basıncının, üst koldaki sistolik kan basıncına oranını ölçen basit, non-invaziv bir testtir. Bu, ayak bileğindeki kan basıncı değerlerinin koldakilerden daha düşük olması durumunda, kalpten ayak bileğine kan götüren arterlerde bir tıkanmadan şüphelenilmesi gerektiği fikrine dayanır.

ABI'nın 0,90 ila 1,40 aralığındaki değerleri normal kabul edilir. $ABI \leq 0.90$ ise, kişinin PAH olduğu kabul edilir. Bununla birlikte, ABI 0.41 ile 0.90 arasındaysa hafif ya da orta dereceli PAH, ABI 0.40'dan düşükse şiddetli PAH olarak derecelendirilebilir. Bu kategoriler, hastalık seyri hakkında fikir verebilir (37). 0.91 ila 0.99 arasındaki ABI değerleri sınırda kabul edilir ve > 1.40 değerler, sıkıştırılmaz arterlere işaret eder. $ABI > 1.40$ olarak hesaplanmışsa, bu durum kontrolsüz diyabetli kişilerde ortaya çıkabilen, vasküler cidar kalsifikasyonundan kaynaklanan damar duvarı sertliğini gösterebilir. Anormal derecede yüksek ABI'ler (> 1.40) genellikle yanlış negatif olarak kabul edilir ve bu nedenle bu tür sonuçlar daha fazla araştırmayı ve daha üst düzey çalışmalarını hak eder (47). Rijid (sıkıştırılmaz) atardamarları olan bireyler, iki yıllık bir süre içinde artmış kardiyovasküler mortalite riskine sahiptir (48).

ABI değerleri normal fakat PAH şüphesi olan kişilerde ABI'nin egzersiz testi yapılabilir. Egzersizden önce bir bazal ABI ölçülür. Sonra hastalar koşu bandında kladikasyon ağırları oluşana kadar (maksimum 5 dakika) sabit bir hızda yürütülür ve sonra ayak bileği basıncı tekrar ölçülür. ABI'de % 15 - 20 oranında bir azalma PAH tanısı koydurur (37, 45).

ABI'lerin anormal olması durumunda, bir sonraki adım, genellikle oklüzyonlokalizasyonunu ve derecesin belirlemek için alt ekstremitte Doppler ultrasonografi ile bakmaktır. Diğer görüntüleme metodu, ana femoral artere bir kateter takılıp, selektif olarak söz konusu artere yönlendirilerek anjiyografi yapılmasıdır (31). Bu işlemde radyodens bir kontrast madde enjekte edilirken görüntüler alınır. DSA'da saptanan ve kan akışını sınırlayan herhangi bir obstruksiyon, aterektomi, anjiyoplasti veya stentleme gibi prosedürlerden bir yada birkaçıyla tedavi edilebilir. Kontrast madde ile yapılan konvansiyonel yada digital subtraction anjiyografi, yaygın olarak kullanılan, kolay bir görüntüleme tekniğidir. Anjiyografiye alternatif olarak, modern BT tarayıcılar da, arteriyel sistemin doğrudan görüntülenmesini sağlar.



Şekil 11: Resimler, yoğun aterosklerotik bir hastada sırasıyla; distal aorta ve bilateral iliyak arterlerin anatomik yapısı, BT anjiyografi ve DSA görüntülerini göstermektedir.

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA), vücuttaki damarların ayrıntılı görüntülerini elde etmek kullanılan ve büyük bir mıknatıs (magnet), radyo frekans dalgaları ve bir bilgisayar sistemi kombinasyonunu kullanan non-invaziv bir tanı metodudur. MRA'nın başlıca avantajları arasında, bir bütün olarak tüm batın, pelvis ve alt ekstremitenin yüksek çözünürlüklü, üç boyutlu görüntülemesinin yapılabilmesi ve hasta ve uygulayıcı açısından x ışını içermediğinden dolayı, nispeten güvenli olmasıdır (49, 50).

B. Sınıflandırma

Periferik arter hastalığını sınıflandırmak için en yaygın kullanılan iki yöntem, Fontaine ve Rutherford sınıflandırma sistemleridir (51). **Fontaine Evrelemesi**, kronik ekstremitte iskemisinin ciddiyetini tespit etmek için 1954'te René Fontaine tarafından tanımlanmıştır (45, 51, 52):

- **Evre I:** asemptomatik
- **Evre IIa:** 200 metreden daha uzun bir mesafe yürümekle ortaya çıkan intermittan kladikasyon

- **Evre IIb:** 200 metreden kısa bir mesafe yürüdüktan sonra ortaya çıkan intermittan kladikasyon

- **Evre III:** istirahat ağrısı

- **Evre IV:** Bacak ülserleri veya gangreni

Rutherford sınıflandırması, Vasküler Cerrahi Derneği ve Uluslararası Kalp Damar Cerrahisi Derneği tarafından oluşturulmuş, 1986'da tanıtılmış ve 1997'de revize edilmiştir. Bu sınıflandırma sistemi dört sınıf ve yedi kategoriden oluşur (0'dan 6'ya kadar) (45, 53):

- **Grade 0, Kategori 0:** Asemptomatik

- **Grade I, Kategori 1:** Hafif kladikasyon

- **Grade I, Kategori 2:** Orta dereceli kladikasyon

- **Grade I, Kategori 3:** Yoğun kladikasyon

- **Grade II, Kategori 4:** İstirahat ağrısı

- **Grade III, Kategori 5:** Küçük doku kaybı; ayak parmağını aşmayan iskemik ülserasyon

- **Grade IV, Kategori 6:** Majör doku kaybı; ağır iskemik ülserler veya frank kangren

Fontaine sınıflamasına göre evre III ve IV veya Rutherford sınıflamasına göre kategori 4 ila 5 olarak sınıflandırılan orta-şiddetli PAH'de, kritik ekstremitte iskemisi vardır ve bu kişilerde uzuv kaybı riski vardır (54).

Son zamanlarda, Vasküler Cerrahi Derneği, "yara, iskemi ve ayak enfeksiyonu" (WIFI) temelli bir sınıflandırma sistemi ile geliştirdi. Bu sınıflandırmaya göre (55):

- **Grade 0:** Ülser yok, gangren yok

- **Grade 1:** Küçük, sığ ülser; gangren yok

- **Grade 2:** Ayak parmaklarıyla sınırlı, tendon veya kemiğe uzanan derin ülser ve-veya gangren

• **Grade 3:** Geniş bir alanda, tam kat kalınlıkta, ayak ön ve ortabölümünü tutan geniş ülser ve/veya gangren

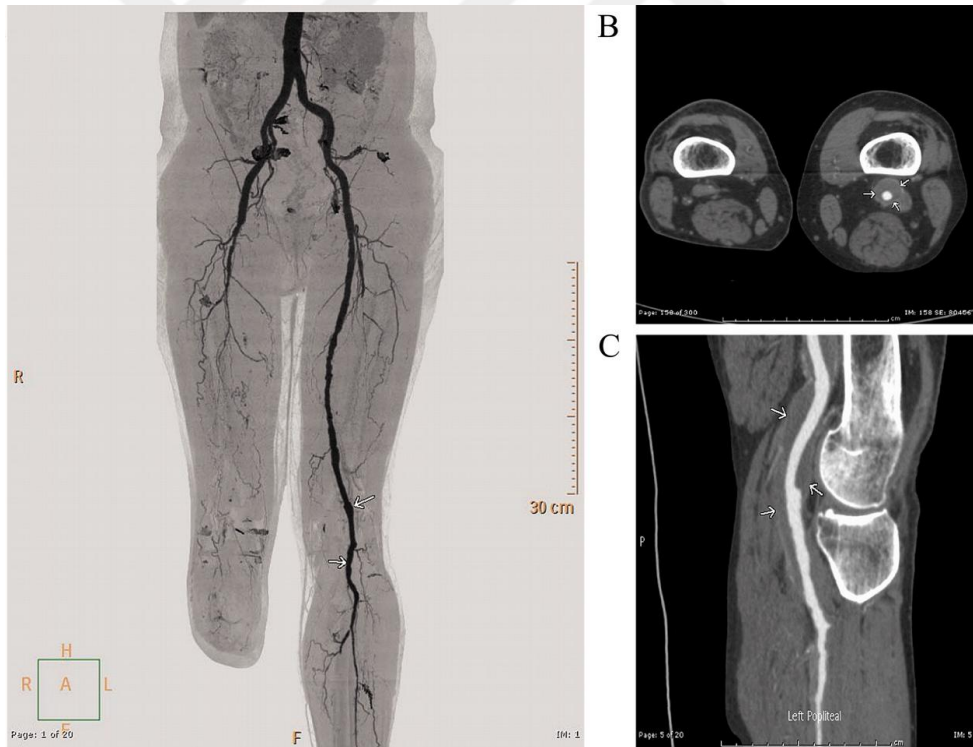
Ekstremitte iskemisi, ABI'ye göre de 0 ile 3 arasında derecelendirilebilir (55)

• **Grade 0:** ABI değeri 0.8 veya daha yüksek.

• **Grade 1:** ABI 0.6 ila 0.79 arasında, sistolik kan basıncı ayak bileği seviyesinde 70 ila 100 mm Hg arasında, ayak seviyesinde 40 ila 59 mm Hg arasında.

• **Grade 2:** ABI 0.4-0.59 arasında, sistolik kan basıncı ayak bileği seviyesinde 50 ila 70 mm Hg arasında, ayak seviyesinde 30 ila 39 mm Hg arasında

PAH'larındaki bir başka sınıflama da, PAH şiddetinin anjiyografideki görüntü özelliklerine dayandırılarak tedavi planlamasını ele alan TASC (ve TASC II) sınıflandırmalarıdır (45).



Şekil 12: PAH'li bir hastada, solda yaygın arterial kontur düzensizlikleri-darlıklar, Sol PTA'da çıkımdan kısa segment sonra oklüzyon, sağda SFA proksimal segmentte oklüzyon ve sağda eşlik eden kollateral damarların izlendiği BT anjiyografi görüntüleri

2.2.7. Tarama

Genel populasyonda hastalık taramasının faydalı olup olmadığı henüz netlik kazanmamıştır (16). Tarama yöntemi olarak ankle-brakiyal indeks kullanılmaktadır (56).

PAH'lilerde koroner arter hastalığı veya karotis arter hastalığı için artmış bir risk olsa da, PAH'li hastaların, bu hastalıklar açısından taramasının efektif ve faydalı olduğunu belirten bir çalışma bulunmamaktadır (13). PAH, abdominal aort anevrizmaları (AAA) için bir risk faktörü olmasına rağmen, asemptomatik PAH olan bireylerin abdominal aort anevrizmaları açısından taraması gerektiğini belirten bir çalışma ve veri yoktur (13). Semptomatik PAH hastalarında AAA için ultrasonografik tarama yapılması ise makul değildir (13).

2.2.8. Prognoz

PAH'li bireyler, kardiyovasküler olaylar için belirgin derecede artmış risklere sahiptir ve hastaların çoğu, sonunda kardiyak veya serebrovasküler nedenlerden ölür. Büyük ekstremite damarlarını tutan PAH, kardiyovasküler hastalıklardan ölümleri önemli ölçüde artırır. PAH'li hastalar, 10 yıllık periyotta kardiyovasküler patolojiler açısından % 20'den daha yüksek risk taşır (29).

Kladikasyonu olan bir kişinin ciddi iskemi geliştirmesi ve amputasyon gerektirmesi riski düşüktür, ancak bu hastalarda, koroner arter hastalıklarından kaynaklanan ölüm riski, kladikasyonu olmayan kontrol grubu hastalarla karşılaştırıldığında 3-4 kat daha yüksektir (57). İntermittan kladikasyonu olan hastaların sadece % 7'si alt ekstremite bypass ameliyatı ve % 4'ü majör ampütasyon operasyonu geçirir. % 16'sında kladikasyon daha da kötüleşir. Buna karşılık artan inme ve kalp krizinin neden olduğu ölüm oranları, devam eden 5 yılda % 30'lara çıkmaktadır (kontrol grubunda % 10) (29).

2.2.9. Tedavi

Hastalığın ciddiyetine bağlı olarak, tedavi için aşağıdaki adımlar atılabilir (57):

A. Yaşam Tarzı Değişikliği

- Sigarayı bırakmak (sigara, PAH ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdür)

- Klodikasyon şikayeti bildirenler için düzenli egzersiz, obstrüksiyon seviyesinde kan akışını sağlayan alternatif küçük damarların (kollateral dolaşım) açılmasına yardımcı olur ve bu sayede yürüme mesafesi zamanla artar. Koşu bandı egzersizi (günlük 35 ila 50 dakika, haftada üç veya dört kez) (31), kardiyovasküler olaylarda azalma ve daha iyi yaşam kalitesi dahil olmak üzere bir dizi olumlu sonuçlar doğurmaktadır. Bu özelliklerinden dolayı bir tedavi yöntemi olarak dikkate alınmakta ve hastalara önerilmektedir. Kontrollü egzersiz programları, PAH'li hastalarda ağrısız yürüme süresini ve maksimum yürüme mesafesini artırır.

B. Medikal Tedaviler

- Diyabet tedavisi
- Hipertansiyon tedavisi
- Hiperkolesterolemi tedavisi
- Aspirin ve klopidogrel gibi antiplatelet ilaç tedavileri
- Silostazol

Statinler sırasıyla pıhtı oluşumunu ve kolesterol seviyelerini azaltır, hastalığın progresyonunu yavaşlatmaya yardımcı olabilir ve etkilenen kişilerde hastalığın neden olduğu yada eşlik ettiği diğer kardiyovasküler riskleri de azaltabilir.

Guidelinelara göre, **aspirin** veya **klopidogrel** kullanımı, semptomatik periferik arter hastalığı olan kişilerde MI, serebrovasküler olay ve diğer vasküler nedenlere bağlı ölüm oranlarını azaltmak için önerilmektedir (13). Semptomatik PAH hastalarında, kardiyovasküler iskemik olay riskini azaltmada hem aspirin hem de klopidogrel'in etkinliği net olarak ortaya konulamamıştır.

Silostazol, hastaların bazılarında semptomları iyileştirebilir (20). **Pentoksifilin** faydalı olup olmadığı net değildir (58). Silostazol, periferik arter hastalığı nedeniyle kladikasyon semptomları olan insanlar için yürüme mesafesini artırabilir, ancak yaşam kalitesini iyileştirdiğini, mortaliteyi azalttığını veya kardiyovasküler olay riskini azalttığını gösterir güçlü kanıtlar bulunmamaktadır (20).

Diğer ilaçların veya vitamin tedavilerinin klinik kanıtlarla desteklenmiş olumlu sonuçları bulunmamaktadır. Ancak **folat ve B12 vitamini** ile yapılan tedavilerin, vasküler hastalıklar için risk faktörü olan **hiperhomosisteinemi** üzerindeki etkisini ele alan çalışmalar mevcut olup sonuçlarının yakın zamanda yayınlanması beklenmektedir (57).

C. Girişimsel Tedaviler; Cerrahi ve Endovasküler Metodlar (Revaskülarizasyon ve Bypass Greftleme)

Yukarıdaki tedavi prosedürlerinden hasta için en uygun olanları denemesine rağmen hastalarda beklenen-istenen klinik iyileşme gerçekleşmiyor ve-veya klinik progresyon daha kötü yönde seyir gösteriyorsa, hastalar vasküler veya endovasküler cerrahlara yönlendirilebilir. Şiddetli İskemi varlığında, yara ve enfeksiyon gibi ekstremitte kaybı için risk oluşturan faktörlerin varlığında uygulanması önerilen revaskülarizasyonun sonuçları hastalar arasında değişkenlik gösterse de, olumlu klinik sonuçları bulunmaktadır (59).

- Femoral arter gibi büyük arterlerde soliter oklüziv lezyonlara **anjyoplasti (perkütan transluminal anjyoplasti)** yapılabilir, ancak yararları kalıcı olmayabilir (60). Anjyoplasti sonrası açıklık oranları iliak arterlerde en yüksektir ve distal arterlere (parmak uçlarına doğru) doğru gidildikçe başarı oranı azalmaktadır. Revaskülarizasyon sonrası, sonucu etkileyen diğer faktörler; oklüde segment uzunluğu ve sayısıdır (61, 62). Yüzeysel femoral arterdeki darlıklarda, anjyoplasti sonrası lümeni açık tutmak için stent yerleştirmenin, lümenin uzun süreli veya sürekli açık kalmasında faydası olmadığı görülmüştür (63).

- **Atarektomi**; Plağın damar duvarı iç kısmından kazınarak alınması işlemidir ve anjyoplastiyle karşılaştırıldığında daha iyi sonuçlara sahip değildir (64).

- Arterdeki stenotik-oklüde segment varlığında kan akışını sağlamak için uygulanan bir diğer cerrahi tedavi yöntemi **vaskülerbypass greftlemedir**. Tercihen bypass için büyük safen ven kullanılır. Greft için uygun venöz yapı bulunamıyorsa suni (Gore-Tex veya PTFE) materyaller de kullanılmaktadır.

- Arteriyel tromboz veya emboli vakalarında **tromboliz ve trombektomi** tedavileri uygulanabilir.

D. Cerrahi Debridman ve Amputasyon

2.2.10. Araştırması Devam Eden Tedaviler

PAH'nin progresyonunu önlemek için farklı ve yeni tedaviler üzerine araştırmalar yapılmaktadır (65). Bacaklara kan akışı kritik derecede azalan hastalarda, otolog mononükleer hücre ototransplantasyonu denemekle birlikte, şu aşamada bu tedavinin yararları hakkında net bir bilgiye sahip değiliz (66).

Ağır PAH tedavisi için vasküler bypass ile anjiyoplasti tedavilerini karşılaştıran bir randomize kontrollü çalışmada (67), vasküler bypass ve anjiyoplasti tedavileri arasında amputasyonsuz sağkalım açısından bir fark bulunmamıştır. Ancak bu çalışma, bazı çevrelerce zayıf bulunmuş olup, endovasküler seçeneklerin sınırlı tutulduğu ve karşılaştırdığı sonuçların uygun olmadığı yönünde eleştiriler almıştır (68).

2011 yılında, pCMV-vegf165, Rusya'da, kritik ekstremite iskemisinin ileri evresi de dahil olmak üzere, PAH tedavisi için sınıfında ilk gen terapisi ilacı olarak tescil edilmiştir (69, 70).

2.3. Thromboangiitis obliterans (Buerger Hastalığı)

Berger hastalığı (IgA nefropatisi) ile karıştırılmamalıdır.

Buerger hastalığı olarak da bilinen tromboangiitis obliterans (TAO), el ve ayakların küçük ve orta boy arterlerinin ve venlerinin tekrarlayan, progresif inflamasyonu ve trombozu ile karakterize bir hastalıktır. Sigara içimi başta olmak üzere her türlü tütün ürünlerinin kullanımı ile güçlü bir ilişkisi bulunmaktadır (71, 72).

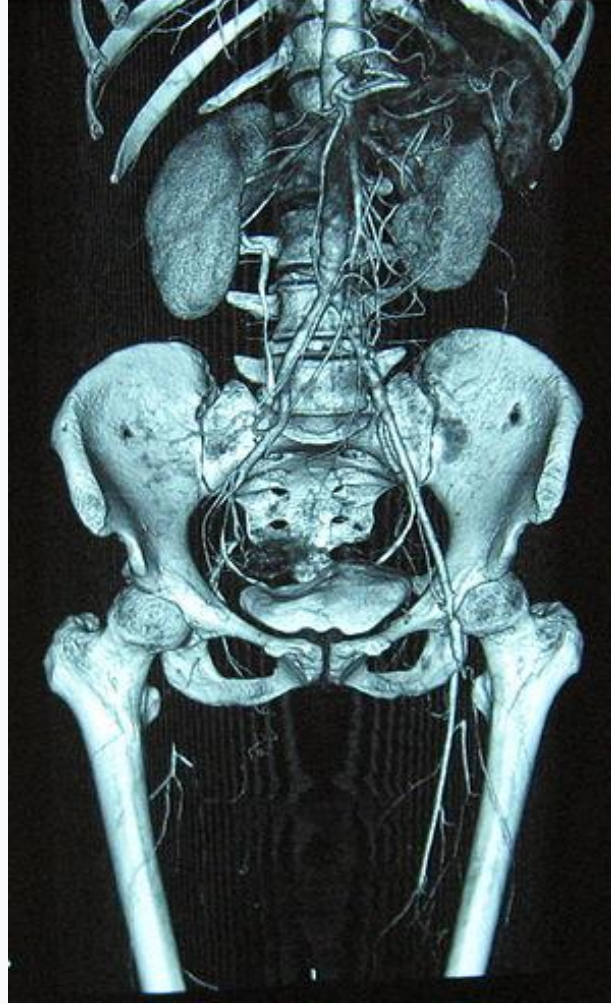
2.3.1. Tarihçe

Buerger hastalığı ilk olarak 1879'da Avusturya'da Felix von Winiwarter tarafından bildirilmiştir (73). Ancak hastalığın ilk doğru patolojik tanımı, 1908 yılında, New York'taki Mount Sinai Hastanesinde Leo Buerger tarafından yapılmıştır (74). Buerger, 11 hastadaki amputasyonları inceledikten sonra hastalığı "presenil spontan gangren" olarak nitelendirdi.



Şekil 13: Leo Buerger

Sinonimleri: Buerger hastalığı, Buerger's disease, Winiwarter-Buerger hastalığı, presenil gangren



Şekil 14: Bir thromboangiitis obliterans hastasındaki sağ femoral arterde komplet oklüzyonu ve sol femoral arterdeki stenozu görmektesiniz.

2.3.2. Epidemiyoloji

Buerger hastalığı, tüm ırkları etkilemesine ve dünya çapında geniş bir dağılıma sahip olmasına rağmen, Orta Doğu ve Uzak Doğu'da, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'dan daha yaygındır.

Hastalığın, tüm periferik arter hastaları arasındaki prevalansı, en düşük olduğu Batı Avrupada %0,5 ile 5,6 arasında iken, bu oran Hindistan'da % 45 – 63'lere,

Kore’de ve Japonya’da %16 – 66’lara ve İsrail’de Askenazi Yahudileri arasında % 80’lere kadar çıkmaktadır (75).

Buerger hastalığı, erkeklerde, kadınlardan daha yaygındır. Son zamanlarda yapılan çalışmaların çoğu, bu hastalığın bayanlardaki prevalansının %11 den %23 e kadar değişen oranda artış gösterdiğini rapor etmektedir (76).

Mayo Kliniği’nin kayıtlarında yer alan bilgiye göre, ABD’de Buerger hastalığı tanısı alanların sayısı 1949 ’da 119337 iken 1978’de 204000’e ulaşmaktadır.

2.3.3. Patofizyoloji

Buerger hastalığındaki en önemli karakteristik patofizyolojik değişiklik, hastalığın başlangıcındaki multiple arterial oklüzyona bağlı mikrovasküler regülasyonun bozulması ve ekstremitelerde kritik iskemik gelişmesidir. İskemik semptomlar ekstremitelerin distal bölgelerinde görülür ve trofik lezyonlar yalnızca el ve ayak parmaklarında görülür.

El ve ayakların arter ve venlerinin akut inflamasyon ve trombozuna bağlı olarak, karakteristik patolojik bulgular meydana gelir. Bulgular alt ekstremitede daha yaygındır. Buerger hastalığının altında yatan mekanizmalar hala büyük ölçüde belirsizliğini korumaktadır, ancak sigara ve tütün kullanımı hastalıkla ilişkili ana faktörlerdir. Etiyolojisi ile ilgili çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Tütünün, duyarlı kişilerde immün yanıtı tetikleyebileceği veya damar duvarının enflamatuar reaksiyonunu başlatabilen bir koagülopatiyi ortaya çıkarabileceği öne sürülmüştür (77). Bu, nihayetinde uzuvların distal kısımlarında vaskülite ve iskemik değişikliklere yol açar. Ayrıca bu hastalıkta, Rickettsianın da bir rolü olabileceği düşünülmektedir (78).

Ön kol kan akışı üzerine yapılan çalışmalarda, inflammatuar yanıtın başlatılmasında ve sürdürülmesinde endotel hücrelerinin anahtar role sahip olduğu ve endotel disfonksiyonunda, endotel bağımlı vazorelaksasyonda bozulmanın meydana geldiği gözlenmiştir (79, 80).

Hastalık, inflammatuar hücrelerin çeşidine ve trombüsün paternine göre akut, subakut ve kronik olmak üzere 3 evreye kategorize edilmektedir. Diğer vaskülit formlarının aksine, etkilenen damarların duvarlarının normal yapısı nispeten

korunmakta ve özellikle internal elastik lamina, hastalığın her 3 safhasında da intakt olarak kalmaktadır (81).

Akut fazın ana özelliği, etkilenen damar duvarında minimal inflamasyonla birlikte hiperselüler ve inflamatuvar bir trombüsün varlığıdır. Bu aşamada, polimorfonükleer (PMN) lökositler iltihap bölgesinde baskın hücrelerdir ve bu hücreler, trombüs içinde bazen mikroapseler oluşturabilir.

Ancak **Subakut fazda**, granüloamatöz inflamasyonla çevrelenen mikroapseler içindeki bu PMN'ler, trombüsün organizasyonunda ve rekanalizasyonda rol oynayabilir.

Son olarak, sürecin en son safhasında (**kronik fazda**), vasküler fibrozisin eşlik ettiği matür trombüs izlenir (82).

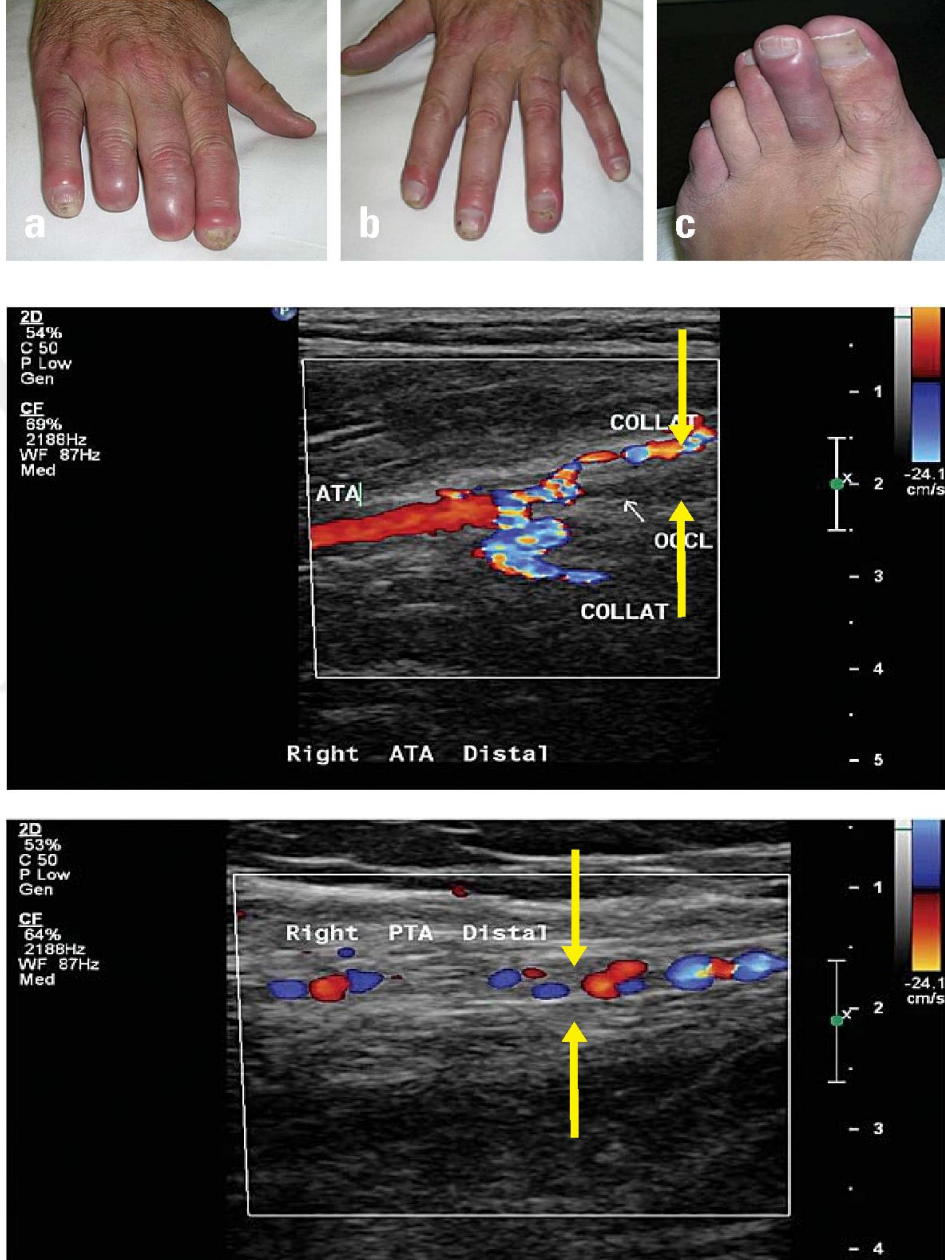
2.3.4. Semptom ve Bulgular

Başlıca semptom, etkilenen bölgelerde, istirahatte geçen ve yürürken ya da egzersiz sırasında ortaya çıkan ağrı ile karakterize intermittan kladikasyondur (83). Bozulmuş dolaşım nedeniyle hastalarda, soğuğa karşı artmış hassasiyet vardır. Periferik nabızlar azalır yada alınmaz. Ekstremitelerde renk değişiklikleri gözlenir. Renk, siyanotik maviden kırmızımsı maviye değişebilir. Ciltte incelme ve parlak görünüm olur. Saç büyümesi azalır. Karakteristik olarak el ve ayak parmakları soğuk ve nemlidir. Yürüyen ve elini kullanan hastalarda parastezi sık oluşan bir semptomdur. Ayaktaki arterial doluş zamanı genellikle 20 saniyeden daha uzun zaman alır. Cilt renginin normale dönmesindeki ya da reaktif hipereminin derecesindeki farklılıklar ve gecikmeler iskeminin lokal farklılığını gösterir. Cilt rengi sempatektomiye takiben de genelde değişmemektedir.

Hasta kliniği ile oklüzyon seviyesi arasında da sıklıkla bir ilişki bulunur. Ayak kladikasyonu intrapopliteal arteriel oklüzyona bağlı iskemiye eşlik eden karakteristik bir semptom iken, baldır kladikasyonu, hastalık suprapopliteal bölgeye ilerlediğinde hissedilir. Ancak bazen infrapopliteal oklüzyona bağlı olarak da görülebilir.

Gangren ve ülserasyon (özellikle gangren) parmalarda spontan olarak oluşabilse de, çoğu hastada trofik-ülser lezyonları takiben oluşur. Nekrotik lezyonlar en sık olarak parmakların; özellikle de ayak 1. parmağının ucunda başlar.

Çoğu hastada el ve ayak parmaklarında soğukluk şikayeti olmakla beraber, bu bölümdaki arterler dilate ve atonik olduğundan, soğuğa ve mental uyarılara karşı azalmış cevaptan dolayı, Buergerli hastalarda tipik Reynould vazospastik fenomeni görülmez.



Şekil 15: A) Buerger hastasında el parmaklarında kırmızı renk değişikliği ve 3. ve 4. parmak distal falanksın ampute olduğu görülmekte. B) Bşka bir buerger hastasında el parmaklarında kırmızımsı renk değişikliği. C) Buerger hastasının alt ekstremitde renkli doppler US incelemesinde sağ ATA'da oklüzyon ve distalindeki kollateral oluşumlar görülmektedir. D) Aynı hastanın PTA'daki oklüzyon sonrası PTA komşuluğundaki tırbüşon kollateralleri görmektesiniz.



Şekil 16: Buerger hastalığında ekstremitte distal bölümünde iskemiye bağlı meydana gelen değişiklikler

Sekonder enfeksiyona bağlı olarak bu lezyonlar, hızla proksimale ilerleyebilir ve geçmeyen ağrıya sebep olabilirler. İstirahat ağrısı karakteristik olarak parmaklarda ya da parmaklara yakın bölgelerde ortaya çıkar ve genellikle gangren ya da ülserasyondan önce de vardır. Cilt rengi genelde morumsu kırmızıdır ve daha nadiren akut arterial oklüzyonda olduğu gibi soluk da olabilir. Ekstremitte ülserasyonları ve gangrenler sık görülen komplikasyonlardır ve sıklıkla ilgili ekstremitenin amputasyonuna ihtiyaç duyulur (84).

2.3.5. Tanı ve Ayırıcı Tanılar

30 yıl önce belirlenen katı kriterlerin aksine, TAO'nun tanı kriterleri, günümüzde önemli değişkenlikler göstermiştir.

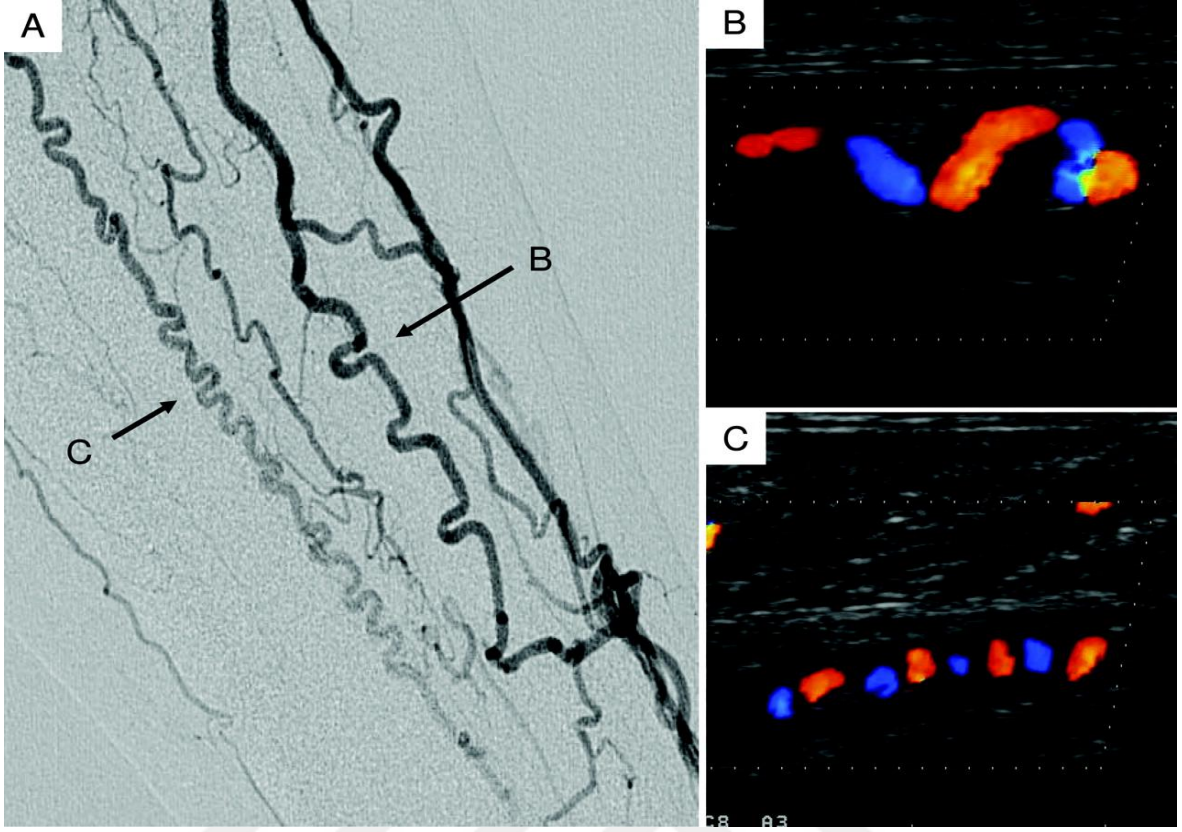
TAO tanısında kullanılan bazı kriterler: Shionoya, Mills and Japanese Ministry of Health and Welfare Tanı kriterleridir. Ama en çok kullanılan Shionoya Kriterleridir (4).

1. Sigara öyküsü
2. 50 yaşından önce başlangıç
3. Infrapopliteal arterial oklüzyonlar
4. Beraberinde üst ekstremitte tutulumu ya da flebitis migrans varlığı
5. Sigara dışında ateroskleroz için diğer risk faktörlerinin bulunmaması

Ayrıca başka tanısal algoritmalar da mevcuttur. Olin (2000) aşağıdaki kriterleri önermektedir (85):

1. Son zamanlarda kadınlara da tanı konmasına rağmen, tipik olarak 20-40 yaş arası erkekler (86).
2. Devam eden (veya yakın zamanlı) tütün kullanım öyküsü.
3. Ultrasonografi gibi invaziv olmayan vasküler testlerle belgelenen distal ekstremitte iskemisinin varlığı (istirahat ağrısı, iskemik ülserler veya gangren ile belirtilir)
4. Diğer otoimmün hastalıklar, hiperkoagülobilite durumları ve diabetes mellitusun laboratuvar testleri ile dışlanması
5. Aort yada kalp gibi daha proksimal bir emboli kaynağının ekokardiyografi ve arteriyografi ile dışlanması.
6. Klinikle uyumlu olarak, etkilenen ve etkilenmeyen ekstremitelerde, hastalıkla uyumlu arteriyografik bulgular.

Tipik arteriyografik lezyonları, Marorell bulgusu olarak da bilinen tırbüşon şekilli kollaterallerdir. Bu kollateraller, distal ekstremitede oklüzyon ya da segmenter lezyon varlığında, vaza vazorum ya da vaza nervorumlardaki kompanzatuvar değişiklikleri ifade etmektedir (76). Fakat maalesef, tırbüşon kollateraller, Buerger hastalığı için patognomonik değildir.



Şekil 17: A) Bir hastanın dijital subtraksiyon anjiografi'sinde, sağ alt ekstremitede, oklüzyon çevresindeki tırbüşon kollateralleri göstermektedir. B) CW Doppler ultrasonda tırbüşon kollateraller helikal/yılanvari şekilde renkli doppler akımı olarak izlenmektedir. C) CW Doppler ultrasonografide tırbüşon kollaterallerin, kollateralin helikal şekline bağlı, aynı damardaki ters akım yönünde kodlanmalar göstermesi izlenmektedir.

Ayrıcı Tanı:

Hastalık tanısı bir bakıma ekartasyon tanısı olup arterioskleroz veya diğer tıkaçıcı vaskülopatiler için risk faktörlerinin dışlanması en önemli tanısal kriterdir.

Hastalık bulguları 50 yaş üzerinde olduğunda hastalar ASO açısından dikkatle incelenmelidir.

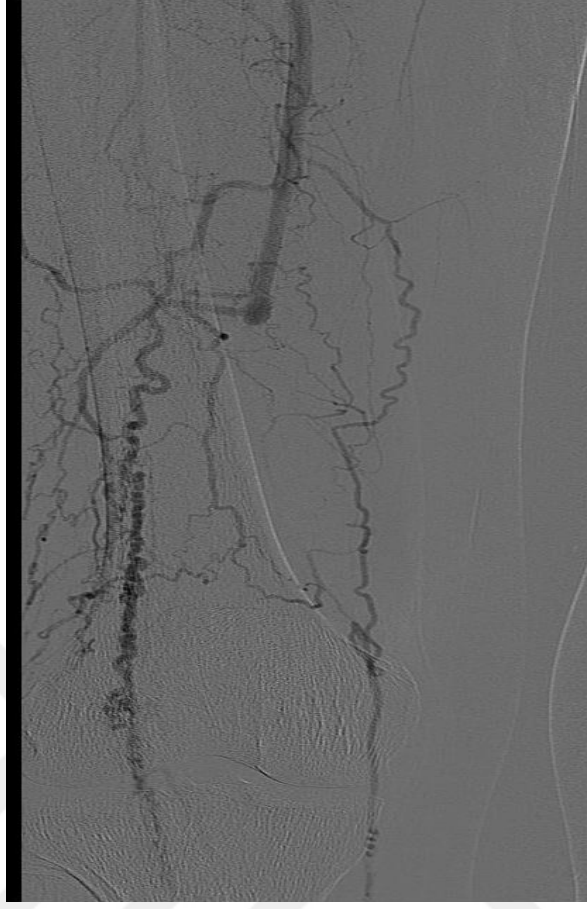
Dışlanması gereken vasküler hastalıklar: arteriosklerozis obliterans, travmatik arterial trombozis, popliteal arter tuzak sendromu, Behçet hastalığı (4), SLE, Miks bağ doku hastalığı, skleroderma, CREST (calcinosis, Raynaud's syndrome, oesophageal dysmotility, sclerodactyly and telangiectasia) sendromu ya da diğer küçük damar

oklüziv hastalıklarında veya kokain, amfetamin ya da kannabinoid kullanımıdır. Zira benzer bulgular bu hasta gruplarında da görülebilir (87). Bu hastalıklar, dikkatli bir inceleme ile dışlanmalıdır, çünkü tedavileri, Buerger hastalığından farklıdır.

Özellikle kadın hastalarda Buerger hastalığı, skleroderma ya da SLE gibi kollajen hastalıklardan ayırt edilmelidir. Zira Buerger hastalığı kadınlarda, erkeklere nazaran daha nadirdir ve otoimmün patolojiler kadınlarda nispeten daha sıktır ve bu hastalıklarda sadece dijital arterler değil, intrabrakial ve intrapopliteal arter tutulumu da olabilir.

Buerger hastalığında semyptom tariflenmeyen kontralateral eldeki arteriyografik anormallikler tipiktir, zira hastalık genellikle tek ekstremiteye sınırlı değildir (88).

Buerger hastalığının teşhisinde üst ve alt ekstremitte anjiyogramları yardımcı olabilir. Uygun klinik şartlarda, bazı anjiyografik bulgular Buerger hastalığı açısından tanı koydurucu veya yardımcıdır. Bu bulgular arasında, ekstremitte arterlerinin, özellikle el ve ayak bilekleri bölgesindeki arterlerin, vasküler hasardan kaynaklanan oklüzyonuna sekonder, engellenmiş dolaşımı sürdürmek için meydana gelen kollateral yapıların oluşturduğu "tırbuşon" görünümü önem arz etmektedir. DSA'da kollateral dolaşım "ağaç kökü" veya "örümcek bacağı" görünümü verir (83). Anjiyografiler, hem kol hem de bacak damarlarında multisegmenter oklüzyon veya stenozları gösterebilir. Distal pletismografi, parmaklardaki dolaşım durumu hakkında faydalı bilgiler verir. Diğer vaskülit formlarını ekarte etmek için (Buerger için atipik olan vasküler bölgelerin tutulumu hariç), bazen diğer vücut bölgelerinin anjiyografilerinin yapılması gerekli olabilir (örneğin mezenterik anjiyogram).



Şekil 18: 38 yaşında Buerger Hastası bir erkekte, sağ alt ekstremitte DSA incelemesinde SFA distal segmentinde oklüzyon ve hemen distalindeki tırbüşon kollateraller görülmekte.

Damar biyopsisi nadiren gerekir (ileri yaş ya da büyük damar tutulumu gibi atipik prezentasyonlarda). Tipik histopatolojik bulgular; arter ve venlerin her ikisini de etkileyen, PMNL'ler ve multinükleer dev hücrelerle infiltrate, yoğun inflamatuvar trombüslerdir (89).

Kısaca toparlayacak olursak, hastalığın tanısı şu kriterlere göre yapılır;

Klinik kriterler (Hikaye ve Fizik muayene): Bunlar genelde tanı için yeterlidir ancak iskeminin derecesini objektif olarak değerlendirmek ve en uygun tedaviyi seçmek için ek tanısal işlemler gerekebilir

- Sigara-tütün öyküsü
- 50 yaştan önce ortaya çıkma

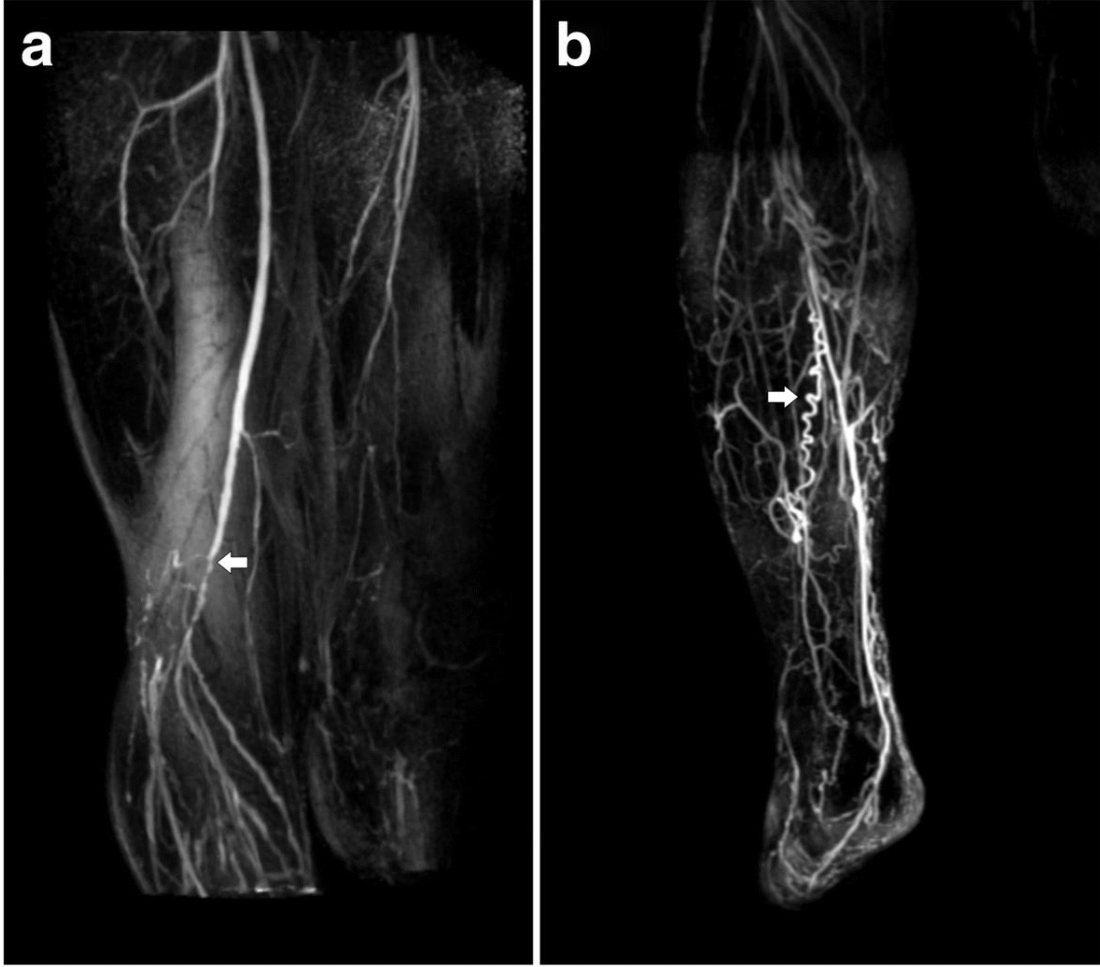
- İntrapopliteal veya İnfrapopliteal arteriel oklüziv lezyonları
- Üst ekstremitte tutulumu ya da flebitis migrans
- Sigara haricindeki diğer aterosklerotik risk faktörlerinin yokluğu
- Klinik tanı için bu beş maddenin de karşılanması gerekmektedir.

Non-invaziv Tanısal Teknikler:

Buerger hastalığında, distal arteriel oklüziv yada stenotik patolojiler, olmazsa olmaz bir karakteristik bulgu olduğundan, bilek ve parmak basınç monitörizasyonu ve pletismografi, dijital arter akım hızı, veya her ikisinin birden pratik klinik değeri vardır. Buna ek olarak Ta201 perfüzyon taraması, ülserlerin iyileşme potansiyelini belirlemek için kullanılabilir

Arteriografik bulgular;

Desktekleyici kanıt niteliğindedir ve karakteristiktir (özellikle tırbüşon kollateraller). Oklüzyonun proksimalindeki arter duvarı genellikle düzgündür. Akordeon benzeri bir görüntü bazen görülebilir. Ancak akordeon görünümü Buerger hastalığının karakteristik bir bulgusu değildir. Bunun yerine hastalık kendisini arteriel spazm olarak gösterir. Genellikle her oklüzyonun etrafında yaygın retiküler kollateral damar ağı bulunur. Böylece oklüzyona rağmen ekstremitenin arteriel dolaşımı bir yere kadar korunmuş olur. Bu kollateral damarların karakteristik olarak tırbüşon ya da kök benzeri bir görüntüsü mevcuttur.



Şekil 19: A) Buerger hastasında, SFA distal segmentte kritik darlık ve B) krural seviyedeki tırbüyon karakterdeki kollateral oluşumları gösteren MR anjiyografi görüntüleri

Alt ve üst ekstremitelerin arteriyografik görüntüleri arasında fark bulunmamaktadır. ASO'nun aksine, damar duvarında kalsifikasyon ya da arteriel silüette defekt yoktur. Tanısı çoğunlukla klinikte kriterlere bakılarak konan Buerger hastalığının tanı ve tedavisinde arteriyografiye ihtiyaç duyulmayabilir ancak, arada kalın vakalarda ve arteriel rekonstrüksiyon planlanan hastalarda arteriyografik inceleme endikedir.

Patofizyolojik bulgular

Hastalığın varlığına işaret eden başlıca bulgular;

- Gezici flebit (flebitis migrans) ve üst ekstremitte arterial oklüzyonu Buerger hastalığının sistemik manifestasyonları olarak kabul edilir.
- Bunların her ikisinin bir arada olma ihtimali % 33'tür.
- Bu nedenden dolayı, bu iki bulgudan bir tanesi Buerger hastalığının klinik tanısını desteklemek amacıyla yeterli görülmektedir.

2.3.6. Prognoz

TAO'nun uzun dönem sonuçlarının oluşturduğu amputasyon riski, her 5 yıl için %25, her 10 yıl için %38 ve her 20 yıl için %46'dır (90).

Fazeli ve arkadaşlarının 108 hasta ile yaptığı ve Shinova kriterlerini kullandığı çalışmasında, hastaların sigaraya başlama yaşı ortalama 21 ve günlük 1 paket (20 adet sigara) olarak bulunmuştur. Yapılan bu çok değişkenli analiz sonuçları göstermiştir ki, sigara içme süresi, olumsuz sonuçlarla (örneğin; majör ampütasyon gibi) yakından ilişkili bulunmuştur. Buna karşılık günlük içilen sigara sayısının majör komplikasyonlar açısından net bir etkisi gösterilememiştir. Hastalığın başlangıç yaşının, cinsiyetin ya da ampütasyondan korunmuş ekstremitenin de bu olumsuz sonuçlarla net bir ilişkisi ortaya konulamamıştır. Amputasyon ihtiyacı sıklıkla alt ekstremitelerde olmaktadır. Zira hastalık alt ekstremiteleri daha fazla tutma eğilimindedir.

Sigarayı bırakma, ampütasyon riskini azaltmada ya da ortadan kaldırmada oldukça yüksek koruyucu etki sağlamakla birlikte, günlük sigara sayısının azaltılması hastalık sonuçlarında herhangi bir etki göstermemektedir (91). Bir kişi sigarayı bıraktığında prognoz belirgin şekilde düzelir. Hastalığın ilerlemesini durdurmanın ya da yavaşlatmanın bilinen tek yolu, tüm tütün ürünlerinden uzak durmaktır.

Buerger hastalığına bağlı ani ölüm, beklenen ve karşılaşılan bir durum değildir. Kadın hastalar, erkeklerden çok daha uzun ömür oranları gösterme eğilimindedir.

Alt ekstremitelerde hastalık dijital arterlerde ve ayağın küçük arterlerinde başlar ve crural arterleri tutmak üzere ilerler. Krural arterlerin tutulumuyla beraber, intrapopliteal arterial oklüziv hastalık paterni oluşur. Bu proksimal lezyonlar nedeniyle konvansiyonel arteriografi ile distal damarlar iyi görüntülenemez. Hastalığın sonraki seyri iki şekilde ortaya çıkabilir:

- Sürekli ilerleme
- Atlayan progresyon

Karakteristik olarak Buerger hastalığı arteriogramlarında düzgün duvarlı damarlar yavaş yavaş incelik ya da oklüzyon noktasında aniden sonlanır. Bununla beraber proksimal arterde özellikle popliteal segmental stenoz, dilatasyon ya da irregülerite bazen görülebilir.

2.3.7. Tedavi

A. Sigarayı Bırakma

Hastalık seyrini tamamen durduran tek yol sigarayı bırakmaktır. Sigara bırakılmadan yapılan herhangi bir tedavi, arteriel yetmezliği düzeltmekte başarısız olacaktır.

Sigara-tütün kullanımını sonlandırmak, hastalarda dramatik bir iyileşme tablosu doğurmaktadır. Etkin bir tedavi için tüm tütün formlarından sakınmak gerekmektedir (sigara, puro, dumansız tütün gibi)(92).

Dumansız tütün kullanımının (tütün çiğneme) TAO riskini azaltmadığı görülmüştür. Nikotin bantları (patch'ler) da hastalığın aktif olarak kalmasına yardımcı olmaktadır (93).

B. Medikal Tedaviler

Hastalığın tam bir panzehiri yoktur. Ancak yine de akut semptomların başlangıcı ile klinik ilerleme süreci arasındaki zor zamanda hastaya yardım etmek gerekmektedir. En önemli savaş, geçmeyen ağrıya verilmektedir.

Başlangıçta bir takım ekstremitte arterleri obstrüksiyondan korunmuştur. Medikal tedavinin amacı bu patent kalan damarlardan ve kompensatuar kollateral ağ aracılığıyla

akımın devamını sağlamak ve korumaktır. Bu kollateral damarlara selektif olarak etki edebilecek vazodilatör ilaçlar bulunmadığından, sistemik vazodilatörler tedavide önemli bir yer taşımaktadır.

B1. Prostatiklin

Prostaglandinin keşfi ile ekstremitelerin arteriel yetmezliğinde yeni bir çığır açılmıştır.

Prostaglandinler, intraarteriel olarak uygulandığında maksimum vazodilatasyon oluşturur ve trombosit agregasyonunu engeller. Sistemik yan etkilerin oluşmaması, prostoglandin hem pulmoner dolaşımdan geçerken uğradığı yoğun degregasyona hem de sadece hedef alanda farmakolojik etkilerini sınırlayacak kadar düşük konsantrasyonda uygulanmasına bağlıdır.

İntravenöz ve intraarteriel infüzyon tedavilerini karşılaştırdığımızda, intravenöz uygulamanın tek avantajı kolay uygulanabilir olmasıdır. Buna karşılık intraarteriel uygulamada yara iyileşmesi belirgin bir şekilde daha hızlıdır ve kontralateral ekstremitedeki yararlı etkileri daha fazladır. İntravenöz infüzyonun daha az olan etkinliği, hedef alanına ulaşan dozun yetersizliğinden kaynaklanmaktadır.

Prostatiklin (PGI₂) veya analogları da (iloprost, betaprost, treprostnil sodium) TAO tedavisinde kullanılmaktadır (94). Iloprost, en etkili tedavi olarak kabul edilmektedir (95).

İV iloprost tedavisi ile lomber sempatektomi yöntemini karşılaştıran bir randomize çalışmada, 4 haftanın sonunda, tam iyileşme oranları iloprost kullanan grupta %61,9 iken, diğer grupta %41 olarak bulunmuştur (P = 0.012); 24. Haftadaki değerler ise sırasıyla %85,3 ve %52,3 olarak bulunmuştur (P < 0.001). Ülser boyutu, iloprost grubunda daha fazla azalma göstermiştir (96).

Başka bir çalışmada, istirahat ağrısını gidermede ya da azaltmada, iloprostun plaseboya göre belirgin derecede daha etkin olduğu gösterilmiştir. Fakat lezyonların tamamen iyileşmesinde, iloprostun plaseboya belirgin üstünlüğünün olmadığı da aynı çalışmada ortaya konulmuştur (97).

De Haro ve arkadaşları, oral verilen Bosentan (bir dual Endothelin-1 reseptor Antagonisti) ile yaptıkları bir çalışmada (Bosentan, Avrupa Birliğinde sistemik sklerozisli hastalarda pulmoner arterial HT tedavisinde ve dijital ülserlerin önlenmesinde onay almıştır), klinik, anjiyografik ve endotelyal fonksiyon sonuçlarında iyileşme olduğu görülmüştür. Fakat bu sonuçları doğrulamak için, çalışmanın daha büyük hasta gruplarında yapılmasına ihtiyaç vardır (94, 98).

Ayrıca, yapılan bir çalışmada, subkutanöz treprostini tedavisinin de, sigarayı bırakma sonrası iyileşme göstermeyen TAO olgularında, özellikle de, diğer tedavi seçeneklerinin başarısız olduğu kritik ekstremite iskemisi (KEİ) varlığında, yararlı olabileceği gözlenmiştir (99).

Yukarda anlatılan ilaçlar, hastaların yaşadığı ağrıyı azaltmada da etkilidir.

B2. Büyüme Faktörleri

Periferik arter hastalığı olan hastalara büyüme faktörlerinin uygulanması, iskemik alt ekstremitedeki anjiyogenik büyüme faktörlerinin konsantrasyonunu artırır. Bu tedavi ile endotelyal hücrelerin proliferasyon ve migrasyon yeteneğinin geliştirilmesi ve böylece iskemik ekstremitede yeni damar oluşumlarının gerçekleşmesi amaçlanmaktadır. Son 2 dekattan biraz daha uzun bir sürede, anjiyogenik tedaviler için geliştirilen çeşitli metodlar rapor edilmektedir (100).

Saito ve arkadaşları, periferik arter hastalığına bağlı ekstremite ülserleri bulunan 7 hastada, otolog kemik iliği mononükleer hücre nakli yapmışlardır. Her ne kadar 7 hastada sonuçlar tutarlılık göstermese de, hastaların tümü, semptomlarında bazı azalmalar tariflemişlerdir.

Öte yandan, otolog kemik iliği transplantasyonu ve hiperbarik oksijen tedavisinin kombine olarak uygulanmasının, terapatik anjiyogenezis için güvenli ve etkili bir tedavi metodu olabileceği belirtilmektedir (101).

Boda ve arkadaşlarının istirahat ağrısı ve iyileşmeyen ülserleri olan ve otolog kemik iliği kök hücre tedavisi uygulanmış 5 hasta ile yaptığı bir çalışmada (4'ü TAO ve 1'i arteriosklerozis obliterans tanılı) tüm hastalarda ağrıda azalma ve yürüme mesafesinde belirgin artış olduğu belirtilmektedir. Hastaların üçünde iyileşmeyen ülserlerin kaybolduğu ve birinde de küçülmüş olduğu görülmüştür (102).

Heo ve arkadaşları, kritik ekstremitte iskemisi bulunan ve otolog kemik iliği kök hücre nakli tedavisi yapılan, Buerger hastalığı tanısı almış 37 hastanın 58 ekstremitesinin verilerini analiz etmişler ve 6 ayda hastalarda, Rutherford kategorisinde, ağrı skoru ve ankle-brakial indekste belirgin iyileşmenin olduğunu gözlemlemişlerdir. Totalde iskemik yaraların %76,5'inin, ortalama $11,9 \pm 7,2$ ay gibi bir sürede iyileşme gösterdiği izlenmiştir (103).

Fakat ne yazık ki, bu tür çalışmalar az sayıda hasta üzerinde yapılmıştır. Randomize, çok merkezli, kontrollü klinik deneylerle bu sonuçların doğrulanması gerekmektedir. Farklı hücre tiplerinin katkısını belirlemek ve bu etkilere olan katkı mekanizmalarını anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Fakat bu, Buerger hastalığının en yaygın olarak bulunduğu çok büyük merkezler dışında mümkün olmayabilir.

B3. Hiperborik O2 tedavisi

Ağrıyı azaltır ve iskemik ülserlerin iyileşmesini hızlandırır.



Şekil 20: % 100 hiperbarik oksijen tedavi ünitesi

B4. Diğer Medikal Yöntemler

Her ne kadar **fibrinolitik ajanlar** ve heparin gibi **antitrombotik tedaviler** fulminan arteriel trombotik ilerlemeyi yavaşlatsalar da, uzun dönemde antikoagülan tedavinin etkinliği bilinmemektedir. Streptokinaz, bazı durumlarda, adjuvan tedavi olarak önerilmektedir(104).

Bu hastalıkta net bir inflamasyon varlığına rağmen, **kortikosteroidler** gibi anti-enflamatuar ajanların iyileşmede faydalı olmadığı, ancak düşük dozda ve aralıklı kullanımda belirgin anti-inflamatuar ve ağrı kesici etkilere sahip oldukları gösterilmiştir. Benzer şekilde, **antikoagülasyon** tedavilerinin etkili olduğu kanıtlanmamıştır.

B5. Fizik tedavi:

İnflamasyonu azaltmak için bazı fizik tedavi yöntemleri uygulanmaktadır.

B6. Köprü tedavisi

Epidural anestezi, prostoglandin tedavisi, antitrombotik ajanlar veya hiperborik O2 tedavisinin akut alevlenme dönemlerinde uygun kombinasyonda kullanılması anlamına gelmektedir.

C.Vasküler Cerrahi Tedavi

Direkt olarak Buerger hastalığında altta yatan sebebe spesifik olmadığından, en iyi şekilde yapılırsa bile, hasta sigara içmeye devam ettikçe, hastalığın tekrarlamasına ve progresyonuna engel olmayacaktır.

C1. Cerrahi Revaskularizasyon

Arteriel Rekonstrüksiyon:

Çoğunlukla distal arterlerde multipl oklüzyonlar olması nedeniyle arteriel rekonstrüksiyon çok sık uygulanabilir bir metod olmaktan uzaktır. Sonuçları, hastalığın diffüz ya da segmental tutulum göstermesine ve distal damarların tutulumuna bağlı olarak değişmektedir (105). Ancak başarıyla uygulandığında iskemik lezyonların iyileşmesinde en etkili yöntem olmaktadır.

Tromboendarterektomi:

Başarı oranları düşük olduğu için çok tercih edilen bir yöntem değildir

Bypass

Hastalığın cerrahi tedavi seçenekleri arasında en çok tercih edilenidir. Aorta ya da iliofemoral by-pass için sentetik greftler uygulanabilse de, otolog ven, intrainguinal ve intra aksiller by-passlarda tercih edilen grefttir

C2. Endovasküler Tedavi

Bu tedavi, distal damarlardaki lezyonların yaygın dağılımı nedeniyle zor olabilmekte. Graziani ve arkadaşları, uyguladıkları endovasküler tedavi ile yaklaşık % 95 başarı elde ettiklerini belirtmişlerdir. Çalışmanın sonuçlarına göre, tedaviye bağlı ölüm ya da komplikasyon olmamış, 19 ekstremitenin 16'sında (%84.2) klinik düzelme izlenmiş ve tüm ekstremiteler amputasyondan korunmuştur (106).

Aynı çalışmada, popliteal oklüzyonu bulunan 2 TAO hastasına endovasküler atektomi yapılmış, bu tedavinin de etkili olduğu ve kaydadeğer bir komplikasyonun gelişmediği bildirilmiştir (107).

D. Sempatektomi

Vazokonstriksiyonu azaltır ve ekstremiteye kan akışını artırır. İskemik ülser ağrısının iyileşmesine ve rahatlmasına yardımcı olur (83).

Sempatektominin uzun bir geçmişi vardır ve hala belli merkezlerde Buerger hastalığının standart tedavisinde yerini korumaktadır. Bu yöntem özellikle hastalıktan en fazla etkilenen ekstremitenin distal kısmında kalıcı olarak vazokonstrüktör aktiviteyi ortadan kaldırmayı amaçlamaktadır. Bu sayede, sempatektomi sonrası meydana gelmesi beklenen vazodilatasyonla, ekstremitte distaline kan akışının artması ve en azından iskeminin kötüleşmesinin önlenmesi amaçlanır. Ancak kronik dönemde zaten dilate olan ve vazospastik reaktivitesini kaybetmiş olan arterlerde faydalı olması beklenemez. Post-op. klinik seyir ayakta distal kan basıncı yerine akım velositesi ile daha fazla kolarelyasyon gösterir. Çünkü sempatektomi sonrası bazı durumlarda ayak parmağı kan basıncında bir azalma oluşabilir.

Yapılan çalışmalar, ABI'sı 0,3 ten az olan hastaların sempatektomiye yanıtının kötü olduğunu göstermiştir (108) (109).

Üst ekstremitelerde şiddetli iskemisi olan hastalarda, torakoskopik sempatektomi, semptomatik kontrol ve maksimum doku kurtarmaya olanak sağlar. Prosedür, minimal invaziv ve güvenli olup, komplikasyon riski de düşüktür (110). Fakat cerrahi sempatektominin faydasının, sigarayı bırakmayla bağlantılı olduğu görülmektedir (111, 112). Bu tedavinin faydalarını doğrulayacak uzun süreli veriler bulunmadığından, Buerger hastalığının tedavisindeki rolü tartışmalı olmaya devam ediyor (113).

Tedavide hedeflenen seviyeler; alt ekstremiteler için L2-L3, üst ekstremiteler için T2-T3 ve stelat ganglionun alt 1/3'ü şeklinde olmalıdır. Bunlar maksimum etkinlik için yeterli ve ejakülasyon kaybı ve Horner Sendromu gelişmesini engelleyecek seviyelerdir.

Sempatektomi Endikasyonları:

1) Vazospastik sendromlar:

- Raynoud hastalığı ve sendromu
- Akrosiyanoz,
- Sudeck atrofisi,
- Livedo retikularis,
- Pernio sendromları,
- Segmenter arteriel spazm

2) Hiperhidroz

3) Arteriel Obstrüktif Hastalıklar

E. Epidural anestezi

Hızlı bir rahatlama sağlar ve 1-2 haftalık uygulama ile bu etki elde edilir. Her ne kadar epidural anestezi, sempatektomi benzeri vazodilatasyon oluştursa da, **cerrahi sempatektomi** daha ciddi vakalarda eninde sonundagerekli olacaktır.

F. Spinal Kord Stimülasyonu (SKS)

Spinal kordun posterior kolonunun elektriksel stimülasyonu, ilk kez 1960'ların sonlarında uygulandı. Etki mekanizması ağrının "kapı-kontrol (gate-control)" teorisine dayandırılmakta olup bu teori, 1965'lerde Melzack ve Wall tarafından ortaya atılmıştır.

O dönemde hastalığın iskemik ağrısı için uygulanmış olup günümüzde nörojenik ağrı tedavisinde uygulanmaktadır (114, 115).

1976'dan beri, şiddetli periferik vasküler obstrüktif hastalıklarında SKS'nin başarısı hakkında hemfikir çok sayıda makaleler yayınlandı ve non-operable KEİ hastalarında ekstremitelerdeki sağkalımını iyileştirdiği belirtildi.

SKS tedavisi, epidural mesafeye, spinal kord dorsal kolonunu aktive eden pacemaker yerleştirilmesi işlemi içerir. Bu konudaki kapsamlı araştırmalara rağmen, etki mekanizmaları kısmen anlaşılabilir (116). T10-L1 seviyesine uygulanan stimülasyon, alt ekstremitelerde parestezi oluşturarak iskemik ağrıyı hafifletir. Sempatik tonusta azalma ve nutrisyonel kan akımında artış yaparak iskemi şiddetini azalttığı da düşünülmektedir (117, 118).

Non-rekonstrüktable KEİ'li hastaların SKS ile tedavileri hakkında çok sayıda yayını karşılaştırdığımızda, bunların sadece birkaçının randomize çalışmalar olduğu görülmüştür.

Non-rekonstrüktable kronik stabil KEİ'li hastalarda, amputasyon riskini azaltmada, ağrıyı hafifletmede ve klinik durumda iyileşme sağlamada SKS'nin tek başına diğer geleneksel tedavi yöntemlerinden daha iyi olduğuna dair kanıtlar sunulmaktadır.

SKS'nin maliyeti ve görece hafif komplikasyonlarının olası zararları ile karşılaştırıldığında, faydaları dikkate değerdir (119).

Tütün tüketimini azaltmış (günde 3 sigaradan daha az) ve SKS tedavisi altındaki TAO hastalarında, 3 ay içinde transkutanöz oksijen basıncı (tcpO₂) artış göstermiş ve sonraki 4 yıl boyunca stabil seyretmiştir. Ayrıca kladikasyon ve istirahat ağrısı tama yakın gerileme göstermiştir (120).

G. Debridman ve Amputasyon

Debridman: Nekrotik ülserlerde debridman yapılır.

Amputasyon: Gangren geliştiğinde sıklıkla gereklidir. Nadiren ihtiyaç duyulur Diz üstü ve diz altı yapılabilir (83).

2.3.8. Bu Hastalığa Sahip Olduğu Bilinen Bazı Ünlü Kişiler

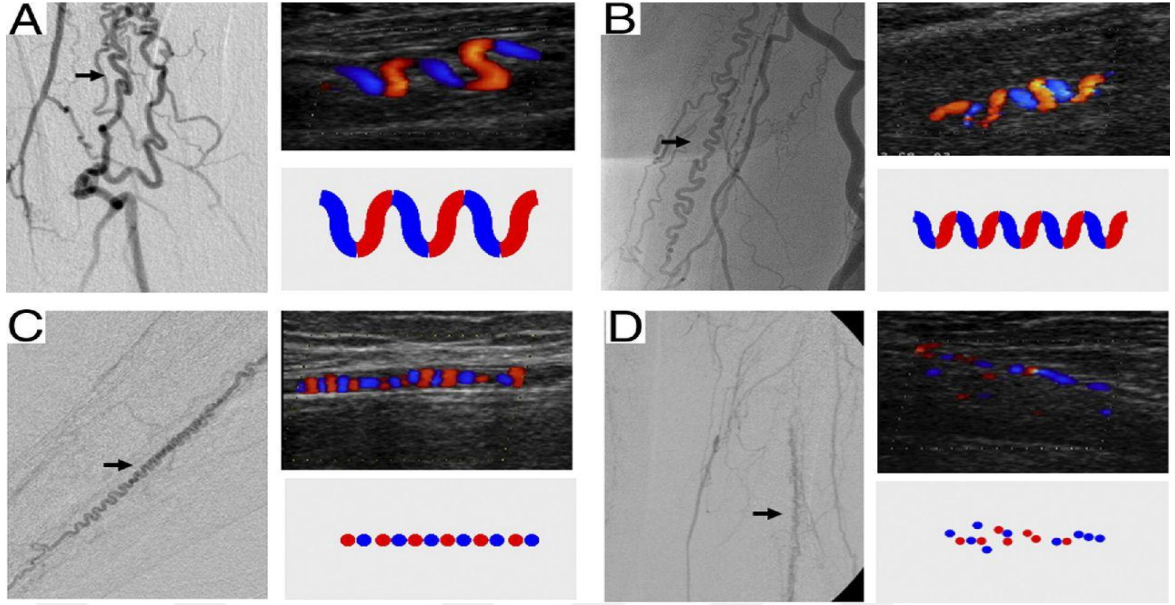
Alan Michie tarafından 1952'de yayınlanan 'God Save The Queen'de (194 ve sonraki sayfalara bakınız) bildirildiği üzere, Kral George VI'ya 12 Kasım 1948'de bu hastalık tanısı konulmuştur. Sağda sola göre daha ciddi olmak üzere her iki bacağı da etkilenmiştir. Kralın doktorları dolaşımın sağlanması için tam istirahat ve elektrik tedavisi önerdiler; ancak doktorlar hastalık ile sigara arasındaki ilişkinin farkında olmadığından (Kral sigara içiyordu) ya da Kralı sigarayı bırakmaya ikna edemediklerinden, uygulanan tedaviye yanıt alamadılar. 12 Mart 1949'da Krala, Dr. James R. Learmonth tarafından, Buckingham Sarayı'nda, lomber sempatektomi yapıldı. Operasyon başarılı oldu, ancak Kral, bunun palyatif bir tedavi olduğu, kesin bir tedavi olmadığı ve hastalığın daha da kötüleşmeyeceğine dair hiçbir güvence olmadığı konusunda uyarıldı. Tüm bunlara rağmen, Kral sigara içmeye devam etti.

Yazar ve gazeteci John McBeth, "Reporter; Asya'yı kapsayan Kırk Yıl" adlı kitabında 'Year of the Leg ' adlı bir bölümde hastalık ve onun tedavisine ilişkin deneyimlerini anlatıyor.

Filipin başkanı Rodrigo Duterte, Buerger hastalığından muzdarip olduğunu şahsen açıkladı(121).

2.4. Tirbüşon Kollateraller

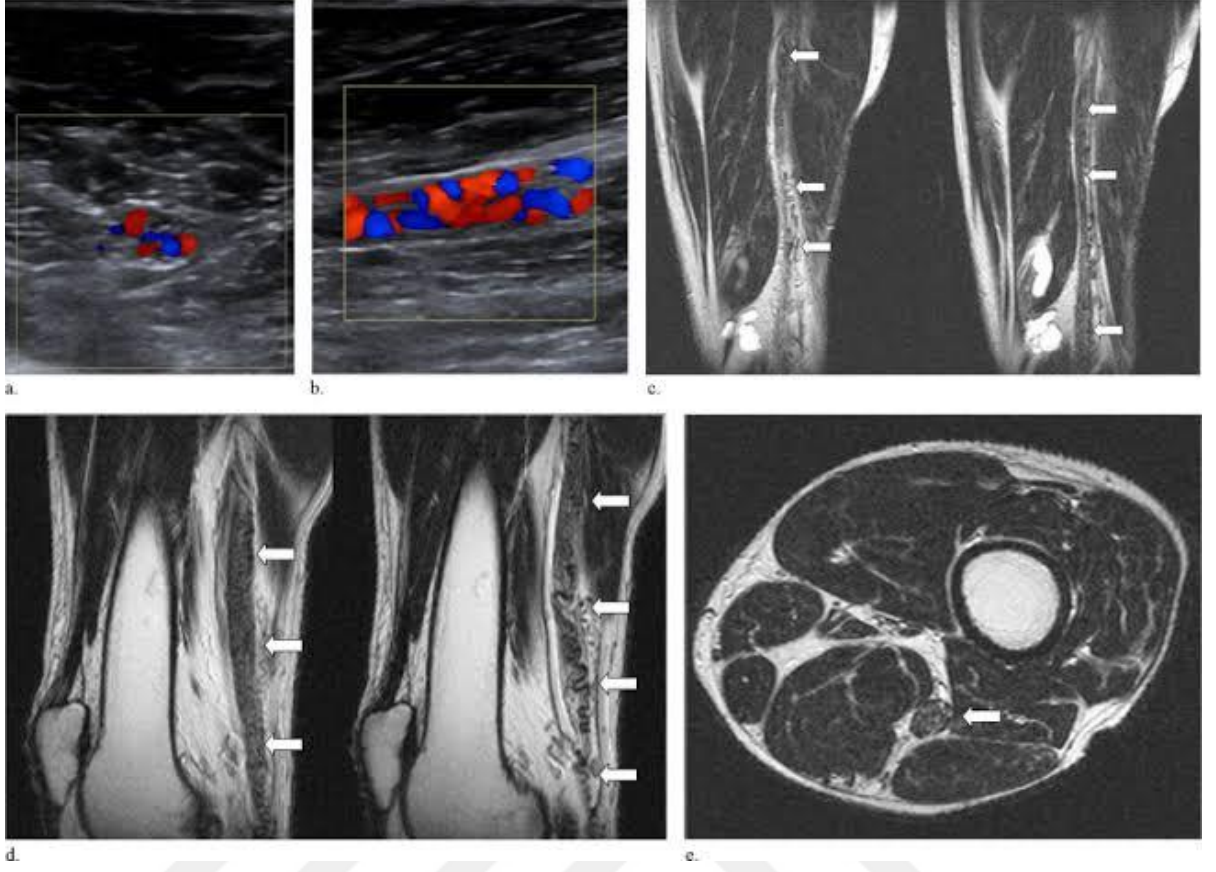
Tirbüşon kollateraller, Buerger başta olmak üzere, alt ekstremitte tıkaçıcı arterial hastalıklarında görülebilen, belirgin kıvrımlı seyir gösteren özel bir kollateral şeklini ifade etmekte olup oklüziv patolojilerde, sıklıkla diğer farklı morfolojideki (ağaç dalları ya da kökleri benzeri dallanmalar gösteren) kollaterallerle birlikte görülür. Bu tirbüşon şekilli kollateral arterler ana artelerin hemen komşuluğunda, onlara paralel olarak seyir gösterir.



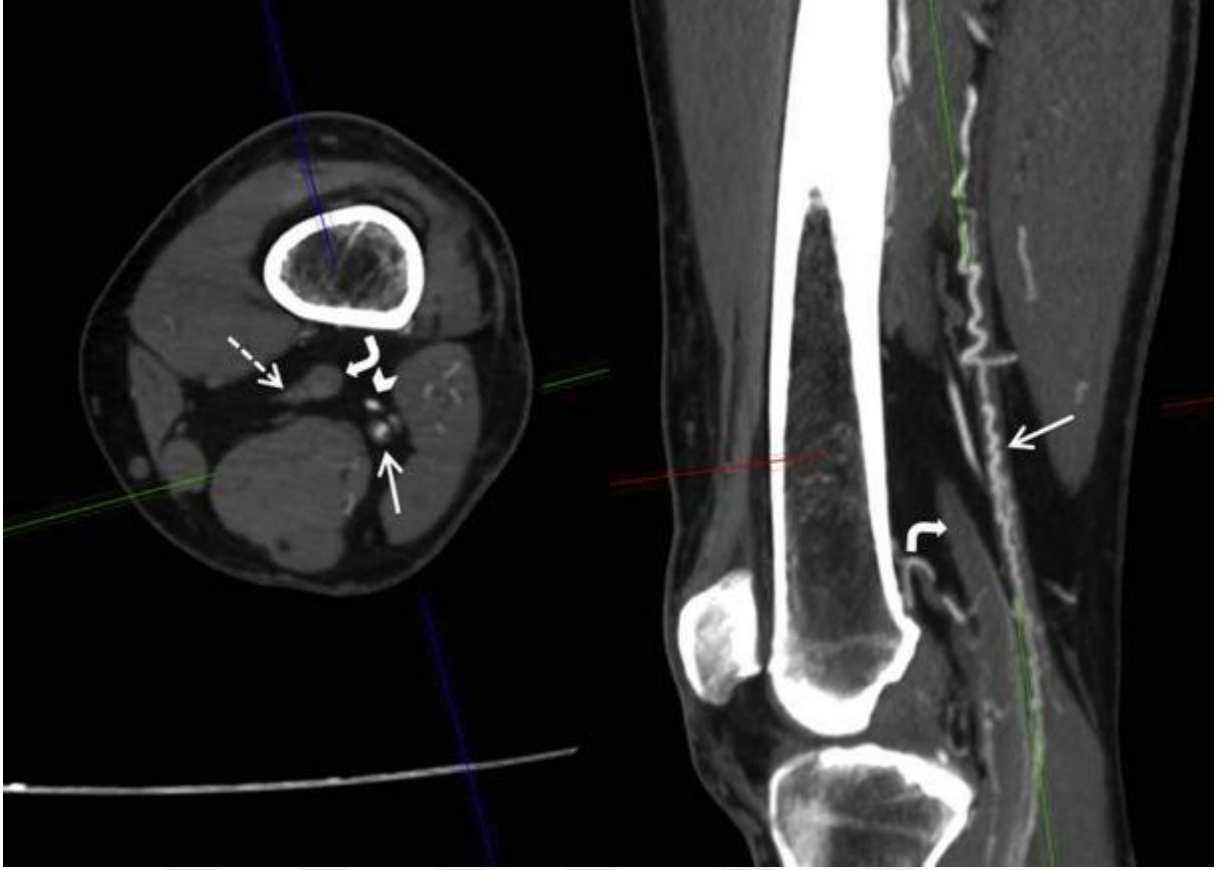
Şekil 21: Buerger hastalığında, ekstremitelerde meydana gelen tırbüşon kollateraller, çaplarına göre 4 ayrı sınıfta incelenmektedir. Bu resimde sırasıyla DSA ve doppler US görüntüleri yerleştirilmiş olup, A'da; Tip 1 tırbüşon kollateraller, B'de; Tip 2 tırbüşon kollateraller, C'de; Tip 3 tırbüşon kollateraller, D'de; Tip 4 tırbüşon kollateraller izlenmektedir.



Şekil 22: Bir renkli doppler US görüntüsündeki tırbüşon kollaterallere ait, akım yönünün değişmesine bağlı olarak ardışık değişen renk skalasını görmektesiniz



Şekil 23: Siyatik sinir içindeki tırbüşon kollaterallerin (vaza nervorum) RDUS ve MR görüntüleri. A) İntranöral tırbüşon kollateralin (VN) enine kesit RDUS görüntüsü, B) Aynı yapının longitudinal görüntüsü C) Aynı yapının sagittal T2 ağırlıklı MR görüntüsü D) Aksiyal görüntüsü



Şekil 24: 57 yaşında, SFA ve popliteal arterde oklüzyonu bulunan bir erkek hastada, siyatik sinir içinde seyir gösteren bir tırbüşon kollaterali (vaza nervorum) görmektesiniz.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza, geçmiş yıllarda (2012-2018 tarihleri arasında) hastanemiz radyoloji anabilim dalı girişimsel radyoloji bilim dalında DSA görüntülemesi yapılmış, bu tetkikler sonucu alt ekstremitelerinde oklüzyon yada darlık saptanmış, klinik ve laboratuvar tetkikleri sonucu, ateroskleroz başta olmak üzere, arterial oklüzyona-darlığa yol açan diğer patolojiler dışlanmış, ek hastalığı bulunmayan, sigara ya da diğer tütün ürünlerini kullandığı bilinen, klinik özellikler itibariyle Buerger tanısı almış 47 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların, retrospektif (geriye dönük) olarak hastanemiz Extreme PACS sistemi üzerinden DSA görüntüleri incelenmiş, ayrıca bu 47 hasta içinde, davetimizi kabul eden 28 hastaya prospektif olarak renkli ve spektral doppler ultrasonografi tetkiki uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların çok büyük bir çoğunluğu, uzun süre önce bu tanıyı almış, DSA ile çeşitli seviyelerde oklüzyonları ve büyük çoğunluğunda yoğun kollateral yapıları tespit edilmiş hastalardır. Sonografik tetkik öncesinde hastalara sözel olarak, tetkik hakkında gerekli ve ayrıntılı bilgilerin yazılı olduğu onam formu verilmiş, onam formunu doldurmadan önce, formda yazan bilgileri okumaları istenmiş, sonrasında, yazılı bilgiler hastalara tekrar sözel olarak iletilmiş, anlamdıkları ve merak ettikleri konulara dair soruları yanıtlanmış ve yazılı onam alındıktan sonra tetkikler yapılmıştır. Herhangi bir komplikasyon ve yan etkisi bulunmaması, gerekli ve detaylı bilgilendirmenin yapılmış olması nedeniyle, hastalar olumlu yaklaşmış ve tetkik öncesinde yazılı ve sözel onay vermiştir.

3.2. Teknik Detaylar

A. Radyolojik Değerlendirme

Hastalık tanısı, esasen bir ekartasyon tanısı olup, tütün-sigara öyküsü hastalık açısından en önemli referans noktasıdır. Çeşitli klinik tanı metodları ve laboratuvar tetkikleri sonucu diğer tanıların ekartasyonu ve hastalıkla uyumlu klinik bulgular, hastalık tanısı için çoğu kez yeterli olmaktadır.

Hastalığın nonspesifik ve karakteristik bulguları, damarlara yönelik yapılan birtakım radyolojik tetkiklerle gösterilebilmektedir. Radyolojik bulgular, klinik tanıda zorluk yaşanan hastalarda, hastalığın tanı ve ayırıcı tanısında yol gösterici rol

üstlenmektedir. Ayrıca, radyolojik bulgular oklüzyon seviyesini, oklüde segment sayısını, kollateral dolaşım varlığını, yaygınlığını, tiplerini tespit etmede yardımcı bilgiler sağlamaktadır. Tedavi öncesi yapılan vasküler görüntüleme metodları, hastanın tedaviye uygunluğu ve uygun tedavi metodunun belirlenmesi gibi önemli bilgiler sunmaktadır. DSA, eş zamanlı olarak tedaviye de olanak tanınması gibi avantaja sahiptir.

A1. DSA İle Değerlendirme

Tüm girişimler, hastanemiz Radyoloji Anabilim Dalı Girişimsel Radyoloji kliniğinde, ameliyatane koşullarında, lokal anestezi altında yapıldı. İşlem öncesinde tüm hastalarda, girişim yapılacak olan inguinal bölge, antiseptik madde ile temizlendi. Ultrasonografi rehberliğinde ana femoral artere (CFA) seldinger tekniği ile 5F introducer yerleştirildi ve bu esnada hastalar heparin ile antikoagüle edildi.

Ana femoral artere introducer yerleştirilmesi sonrası, transducer içerisinden gönderilen 0,35'' kılavuz tel üzerinden 5F intraarteriyel kateter ile abdominal aorta kateterize edildi. Bu seviyede ve gereklilik halinde ilgili ekstremitelerine yönelik semiselektif olarak kontrast madde verilerek, floroskopi eşliğinde anteroposterior seri görüntüler alınarak distal abdominal aorta, bilateral common, eksternal ve internal iliak arterler, bilateral common, superficial ve derin femoral arterler, popliteal arterler, anterior ve posterior tibial arterler, peroneal arterler, arteria dorsalis pedisler ve eşlik eden kollateral vasküler yapıların görüntülenmesi yapıldı.

DİGİTAL SUBTRAKSYON ANJİYOGRAFİ (DSA)

Özel olarak geliştirilmiş Anjiyografi Cihazlarında, içlerine, kateter adı verilen polietilen tüpler ile yüksek yoğunlukta kontrast madde verilerek damar grafilerinin çekilmesi işlemidir.

Kullanılan Kontrast Madde: Suda eriyen bir İyot bileşiğidir.

DSA İÇİN GEREKLİ ARAÇLAR

- Geniş görüntüleme alanına sahip Periferik DSA Cihazı (Hareketli masa ve stepping)
- Yüksek hızda İVKM enjeksiyonu yapabilen bir Otomatik Enjektör

- Bazı uygulamalarda, görüntü üzerinde iyileştirmeler yapabilmeyi sağlayan, Özel Yazılım Programları
- Gerekğinde 'Biplan' görüntüler alabilen cihazlar
- Amaca uygun İğneler, Kılavuz Teller ve Kateterler.

Digital subtraction angiography(122, 123)

Digital subtraksiyon anjiografi, girişimsel radyolojide vasküler yapıları görüntülemek için yaygın bir şekilde kullanılan floroskopik bir görüntüleme tekniğidir. Bu görüntülerde kemik gibi radyopak yapılar, kontrast enjeksiyonu sonrası alınan imajlardan dijital metodlarla elimine edilir (subtraksiyon işlemi). Bundan dolayı vasküler yapıların daha doğru bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır.

Endikasyonlar

Anjiografi için tanımlanmış çok sayıda endikasyon bulunmaktadır. Ve bu endikasyonların sayısı gittikçe artış göstermektedir. Bunun sebebi, girişimsel radyolojik işlemlerin açık vasküler cerrahiye göre pek çok konuda daha başarılı ve komplasyonlarının daha düşük olması, hastaların taburculuk süresini kısaltması ve hasta konforunu artırmasıdır. Öne çıkan endikasyon sebepleri:

- Vasküler patolojilerin tanısına yönelik (anevrizma, stenoz-oklüzyon)
- Vasküler patolojilerin tedavisine yönelik
 - Endovasküler anevrizma tamiri
 - Arterial balon anjioplasti
 - Arterial stentleme
 - Endovasküler embolizasyon
 - Trombektomi
- Tümör tedavisi (Örn; Transarterial kemoembolizasyon- TAKE)

Kontraendikasyonlar

Renal yetmezlik ve iyonize kontrast ajanlara karşı hipersensitivite, relatif kontra-endikasyonlardır. Bazı merkezler, bu vakalarda kontrast ajan olarak karbondioksidi kullanmaktadır.

Prosedür

İşlem Öncesi Değerlendirme

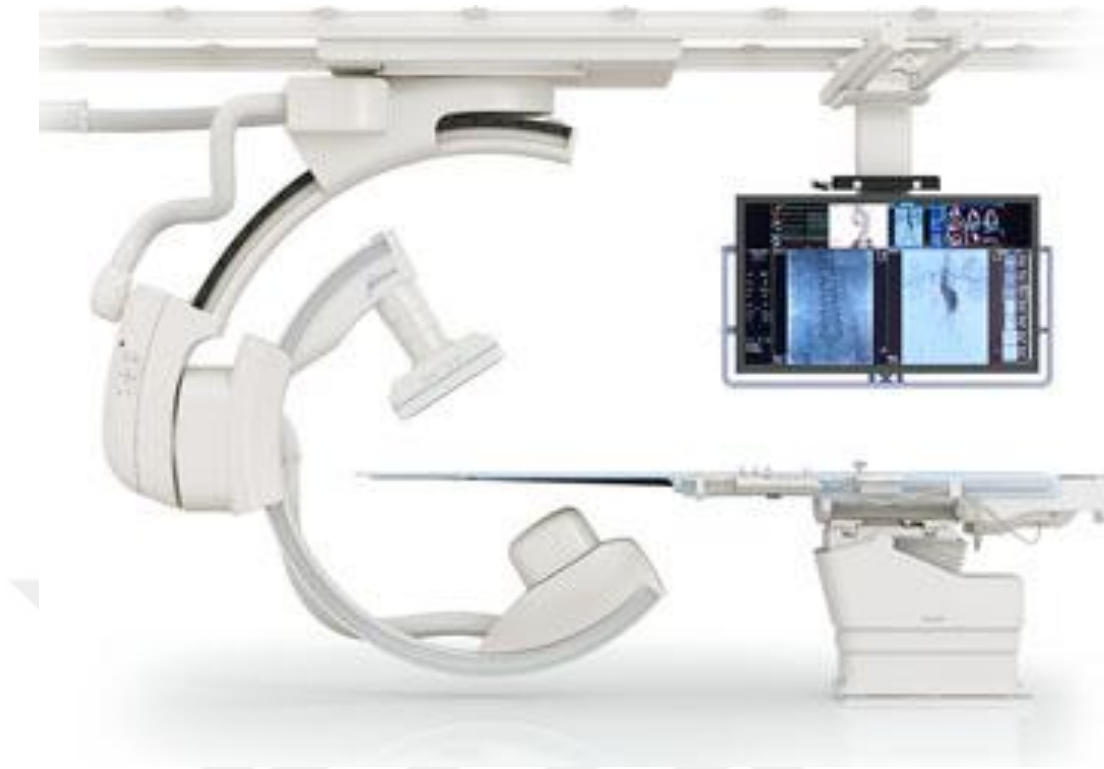
Hasta değerlendirmesi, aşağıda belirtilenleri kapsamalı, fakat yalnızca bunlarla sınırlı kalmamalı:

- Aterosklerotik hastalık varlığı (örn: geçirilmiş myokard infarktı)
- Diyabetes mellitus varlığı
- Renal fonksiyon durumu
- Medikasyonlar
- Daha önce iyonize kontrast madde maruziyeti ve allerji öyküsü
- Eski cerrahi işlemler (özellikle vasküler)
- Varsa, yapılmış eski anjiografi görüntülerinin ve raporlarının incelenmesi
- Yapılmış diğer vasküler görüntüleme metodlarının yeniden gözden geçirilmesi (örn; eski BT anjiografi) vs.

Ekipmanlar

Floroskopi ünitesi; hareketli hasta masası ve onun etrafında sagittal ve aksiyal planda rotasyon hareketleri yapabilen c-kol ünitesinden oluşur. X ışını tüpü ve görüntü güçlendirici arasındaki mesafe manuel olarak ayarlanabilir. Benzer durum kolimasyon ve diğer pek çok parametrede de mümkündür. Özel anjiyografi ünitelerinde, ikinci bir kontrol seti vardır.

En modern medikal ekranlar flat (düz) ekran dedektörlerdir.



Şekil 25: Tavana monte edilmiş, double sliding C-kollu anjiografi cihazı

Modern bir anjiografi ünitesinde aşağıdaki özelliklerin-donanımların hepsi bulunmalıdır(124);

- Dozu azaltmak için kolimatörler (oblik de dahil) ve filtreler
- Dozu azaltmak için değişen çerçeve hızlarına sahip puls floroskopi
- Floroskopi olmadan kolimatör pozisyonunu değiştirme ve gösterme yeteneği
- Roadmapping ve landmarking
- Son imaj ve çerçeve yakalama
- İmajları yan yana gösterme
- Maskeleyme
- Görüntü geliştirme
- Farklı imaj manipülasyonları
- Cine görüntüler
- Ölçüm ve miktar-derece belirleme (örn. arterial stenozun derecesi)
- İmaj çözünürlüğü en az 1024 x 1024 pixel matrix olmalı.

DSA Tekniği

Dijital subtraksiyon anjiografi, vasküler yapıları görüntülemek için kullanılır. Uygulanan bir teknikle, superpoze dokulara ait gölgeler ortadan kaldırılır. Böylece damarlara ait daha net görüntüler elde edilir ve daha düşük dozda kontrast ajan kullanımına olanak verir (125).

- İncelenecek bölgenin kontrast öncesi görüntüleri (maske imajlar) alınır ve böylelikle, rutin bir x-ray görüntülemeye olduğu gibi, bölgenin anatomik yapılarının ve radyopak özellikteki yabancı cisimlerin (cerrahi klipsler, stentler vs.) görüntüleri alınır.
- Kontrast enjeksiyonu sonrası görüntüler alınır. Bu sayede normal anatomiye ilave olarak, kontrast ile opasifiye olan damarlar gösterilir ve elde edilen görüntüler bilgisayarda kaydedilir.
- Maske görüntü piksel piksel, kontrast sonrası görüntülerden çıkarılır (subtraksiyon işlemi). Elde edilen subtraksiyon görüntüleri, sadece kontrastla dolu damarları (esasen damar lümenini) gösterir.
- Elde edilen subtraksiyon görüntüleri, bilgisayar sistemine kaydedilir.
- Subtraksiyon görüntüleri, gerçek zamanlı olarak izlenebilir
- Subtraksiyon işlemi, sinyal-gürültü oranında azalmaya neden olur. Subtraksiyon imajlarının, kaynak (ana-maske) imajdan daha gürültülü olduğu görülür. Tek çözümü ise mA'ı artırmaktır.

İşlemin Yapılışı

- Hasta anjiografi masasına uzanır
- Amaçlanan giriş lokalizasyonuna lokal anestezi uygulanır (genellikle lidokain hidroklorid)
- Bazı belirli işlemlerde (örn. Serebral anjiografi uygulanacak bir çocukta), genel anestezi uygulanır.
- Damara giriş için Seldinger tekniği kullanılır
 - Bazen damarı görüntülemek için ultrason kullanılması gerekebilir

- Standart bir giriş kiti, düz bir 18 gauge iğneyi ve tanısal ve terapötik kateterlerin üzerine geçirildiği 035" kılavuz teli içerir
 - Pekçok vakada, bir mikro-introducer giriş kiti (.018" kılavuz tel, 21 G başlangıç giriş iğnesinin içinden geçirilir) giriş için kullanılır. Mikro-introducer kullanmak daha az travmatik girişi ve masif kanama olmaksızın geri çekişi kolaylaştırır.
- İşlem tamamlandığında, ponksiyon bölgesine, kanamayı önlemek-durdurmak için bası uygulanır.

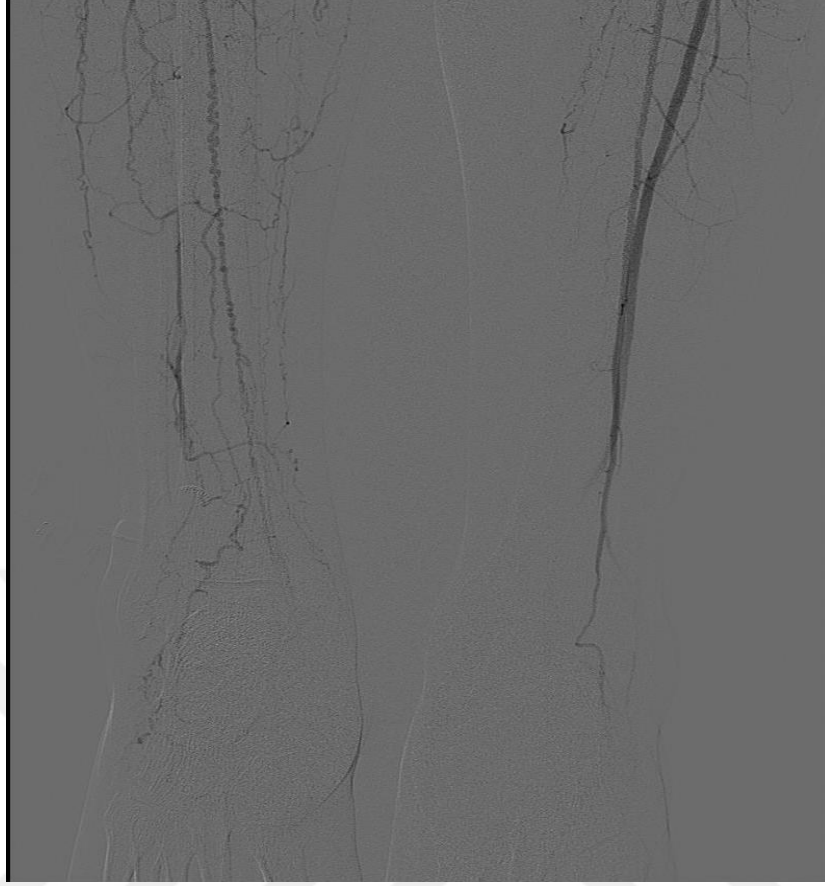
İşlem Sonrası Bakım

Yapılan işlemin niteliğine, hastanın kliniğine, işlem süresine, yapılan işlemin gerekçesine (tanısal mı, tedaviye yönelik mi yapıldığı), hastanın işlem öncesi ve işlem sırasındaki premedikasyon ve medikasyonlarına bağlıdır.

Komplikasyonlar

Başlıca komplikasyonlar:

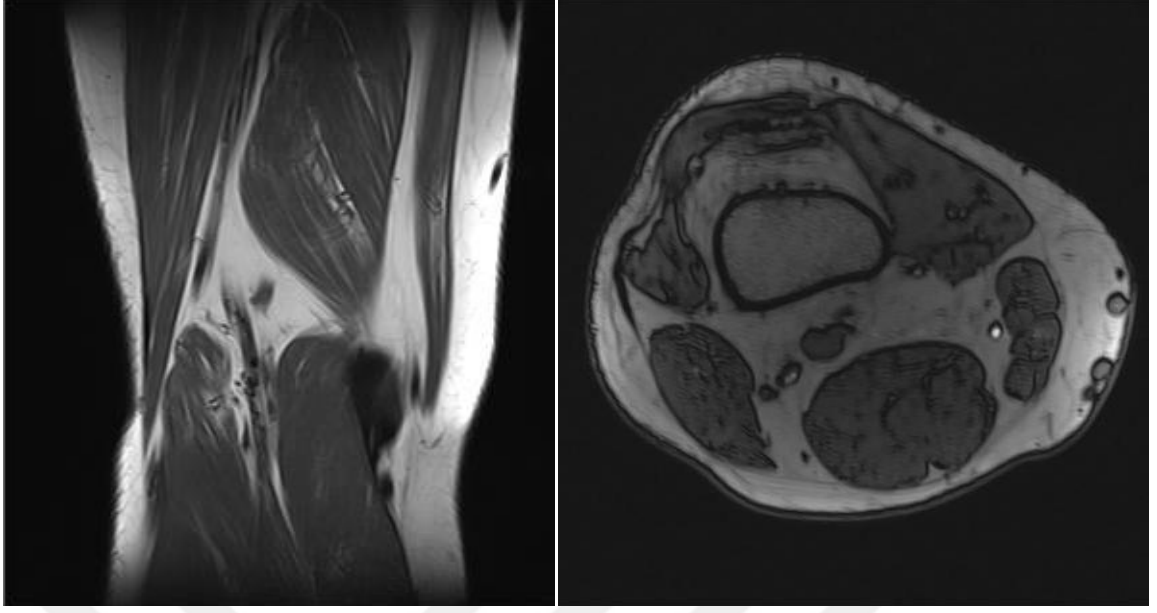
- Giriş bölgesinde kanama-hematom
- Giriş bölgesinde psödoanevrizma gelişimi
- Kontrast madde nefrotoksitesisi



Şekil 26: Bilateral krural arterlere yönelik yapılmış bir DSA görüntüsü; sağ ATA, PTA ve peroneal arterlerde ve sol PTA'da kontrast enjeksiyonu sonrası dolu izlenmedi (oklüde). Sağda tırbüşon karakterde ince kalibrede kollateraller dikkati çekmektedir.

A2. MRG ile Değerlendirme

MR inceleme, hastalarımızı değerlendirmek için rutin olarak yaptığımız bir tetkik değildi. Fakat hastaların geçmişe yönelik extreme PACS sistemindeki görüntülerini taradığımızda, 3 hastada diz eklemi seviyesine yönelik çekilmiş MR görüntüleri olduğu gözlemlendi ve yapılan incelemede bu hastalarda siyatik ve tibial sinir içinde seyir gösteren tırbüşon kollateraller net olarak izlenebildi.

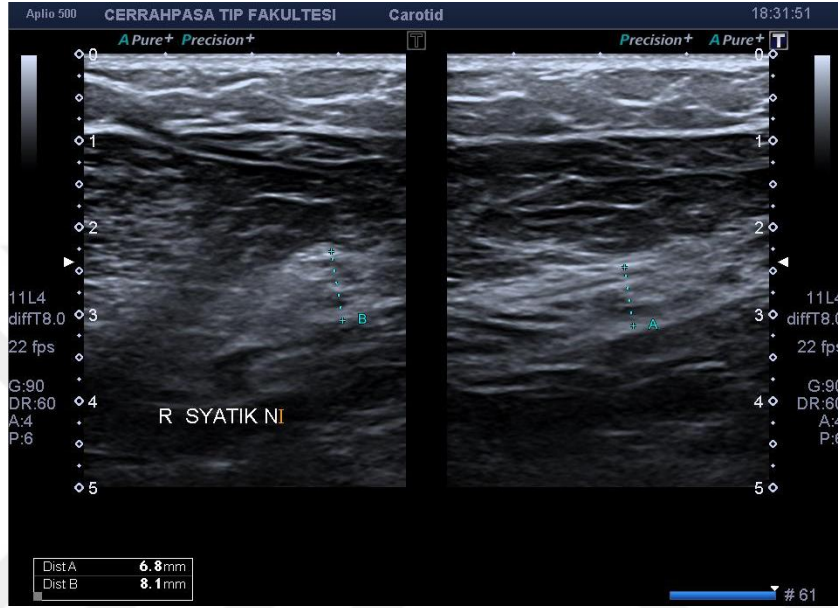


Şekil 27:48 yaşındaki bir erkek hastada tibial sinir proksimal bölümü içinde seyir gösteren bir tırbüşon kollateralin koronar (üstte) ve aksiyal (altta) MR görüntüleri

A3. USG İle Değerlendirme (Gri skala, renkli doppler ve spektral doppler inceleme)

Hastaların sonografik incelemesi için, hastanemiz radyoloji anabilim dalındaki cihazlardan biri olan, W5D1693419 seri numaralı Toshiba Applio500 (TUS A500) ultrasonografi cihazı kullanıldı. İnceleme için 11 MHz lineer prob kullanıldı. Tetkik öncesinde, hastanemiz Extreme PACS sistemi üzerinden, hastaların eski DSA görüntüleri ve hastane rapor sistemi olan 'ishop sistemi' üzerinden yazılmış raporları araştırılıp incelendi. Sonrasında hastalar 11 MHz lineer probe kullanılarak, vasküler oklüzyonları kontrol etmek ve ilave vasküler patolojilerin tespiti için öncelikle bilateral alt ekstremitelerin genel arterial renkli ve spektral doppler US (tripleks US) incelemeleri yapıldı. Vasküler yapılara ait patolojiler ve normal bulgular, detaylı bir şekilde incelenip, görüntüler üzerine kısa ve anlaşılır bilgiler eklenerek kaydedildi. Alınan görüntüler PACS sistemine yüklendi. Takiben, kollaterallere yönelik yapılan incelemede, öncelikle gri sklada incelenecek sinir traseleri belirlendi. Sinir içerisindeki tırbüşon kollateraller, renkli doppler US metodu ile tespit edildi. Gri skalada, en geniş olduğu yerde kollateral çapı ölçüldü. Probe, uygun pozisyonda, uzun aksı damar uzun aksına paralel tutularak, color doppler incelemede damar açısına uygun olan çerçeveye

açısı ayarlandıktan sonra spektral incelemede spektrum açısı, damar ile probun yaptığı açıya uygun olarak, 45 ila 60 derece arasında tutularak peak sistolik hız ölçümleri yapıldı. İncelemeler her iki alt extremiteye de yapıldı. Tespit edilen en proksimaldeki ve-veya en belirgin/en geniş kalibrasyondaki tırbüson kolateral yapılar incelenmiştir.



Şekil 28: Şekilde, uyluk distal seviyede siyatik sinirin, sonografik inceleme ile elde edilen gri skala görüntülerinin enine (solda) ve boyuna (sağda) kesitlerini görmekteyiz.



Şekil 29: Şekilde, 50 yaşındaki bir Buerger hastası kadında, siyatik sinir trasesindeki tırbüşon kollateral damarların (vaza nervorum) renkli doppler ultrason ile elde edilmiş görüntülerini görmektesiniz.

Ultrasonografik İnceleme ve Teknik Özellikleri (126)

Ultrason (US), doku karakterizasyonu için kullanılan, yüksek frekanslı ses dalgalarının kullanıldığı bir görüntüleme metodudur. Tıbbi görüntülemede kullanılan, son derece faydalı ve yaygın kullanımı olan bir yöntemdir. Geleneksel radyografi veya BT gibi diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında, sıklıkla dokuların farklı özelliklerini yansıtan bilgiler verebilmesi nedeniyle ek görüntüleme metodu olarak kullanılabilir yada diğer metodlarda elde edilemeyecek doku bilgisi sağlamak için tek başına primer tanı metodu olarak kullanılabilir.

Ultrason, farklı doku tiplerini karakterize etmek ve doku ve organların anatomik lokalizasyonunu sağlamak için akustik fiziğin (sıkıştırma/gevşeme, yansıma, empedans vb.) özelliklerini kullanır. Tıbbi ultrasonografide kullanılan ses dalgalarının frekansı megahertz (MHz) değerlerindedir. Buna karşılık, insan için duyulabilir sesin üst frekans aralığı, yaklaşık 20 bin hertzdir (20 kHz).

Ultrason probu, dokuya bir ultrasonik ses demeti gönderir ve daha sonra dokudan yansıyan ses dalgalarını (eko) geri toplar. Ekolar, uzaysal konum ve kontrast bilgisi içerir. Bu konsept, denizcilik uygulamalarında kullanılan sonara benzemektedir, ancak tıbbi ultrasondaki teknik daha sofistikedir ve iki boyutlu bir gri skala görüntü oluşturmak için yeterli veriyi hızla toplar ki, bu sayede probun hareketiyle gerçek zamanlı olarak yeni lokalizasyonların görüntüsü hızla oluşturulur .

Dokudan geri dönen ekoların bazı özellikleri gri skala görüntünün ötesinde ek bilgi sağlamak için de seçilebilir. Örneğin, Doppler ultrasonografi, frekans şiftini tespit edebilir ve incelenen yapının (örneğin kan) transducere göre değişen pozisyonunu (yakınlaşmasını ya da uzaklaşmasını) saptayabilir. Bu, vasküler yapılar ve kalp gibi (ekokardiyografi) bazı yapıların değerlendirilmesi için paha biçilmez birşeydir.

Gri skala ultrasonografi, renkli ve power doppler ultrasonografi gibi bilindik metodların yanısıra 3B sonografik görüntüleme, elastografi ve mikro-kabarcıklar kullanarak yapılan kontrastlı ultrasonografik görüntüleme gibi farklı sonografik metodlar da mevcuttur.

Ultrason Kullanımının Avantajları

- Ultrasonda kullanılan ses dalgaları non-iyonizedir ve kanserojen etkisi bulunmamaktadır. Bu, özellikle fetal ve gonadal yapıların değerlendirilmesi için önemlidir.
- Tıbbi merkezlerin çoğunda ultrasonografi, BT veya MRG gibi daha gelişmiş kesitsel yöntemlere kıyasla daha yaygın bulunur ve ulaşması daha kolaydır.
- Sonografik inceleme, BT veya MRG'den daha ucuzdur.
- MRG veya kontrastlı BT ile karşılaştırıldığında, ultrasonografi kullanımı için çok az kontrendikasyon vardır.
- Ultrasonografik görüntülemenin gerçek zamanlı yapılabiliyor olması, doku ve organ anatomisinin yanısıra fizyolojisinin de (örn. fetal kalp hızı) değerlendirilmesine olanak tanır.
- Organ ve damarların Doppler incelemesi, diğer görüntüleme metodlarında bulunmayan (bazı MRG sekansları hariç), bazı fizyolojik verilerin de elde edilmesini mümkün kılar.

- Ultrason görüntüleri, BT veya MRG'nin aksine, metalik objelerden olumsuz etkilenmeyebilir.
- Sonografik inceleme, lüzum halinde, başka bir organ sistemini veya kontralateral ekstremitayı kapsayacak şekilde kolayca uzatılabilir.

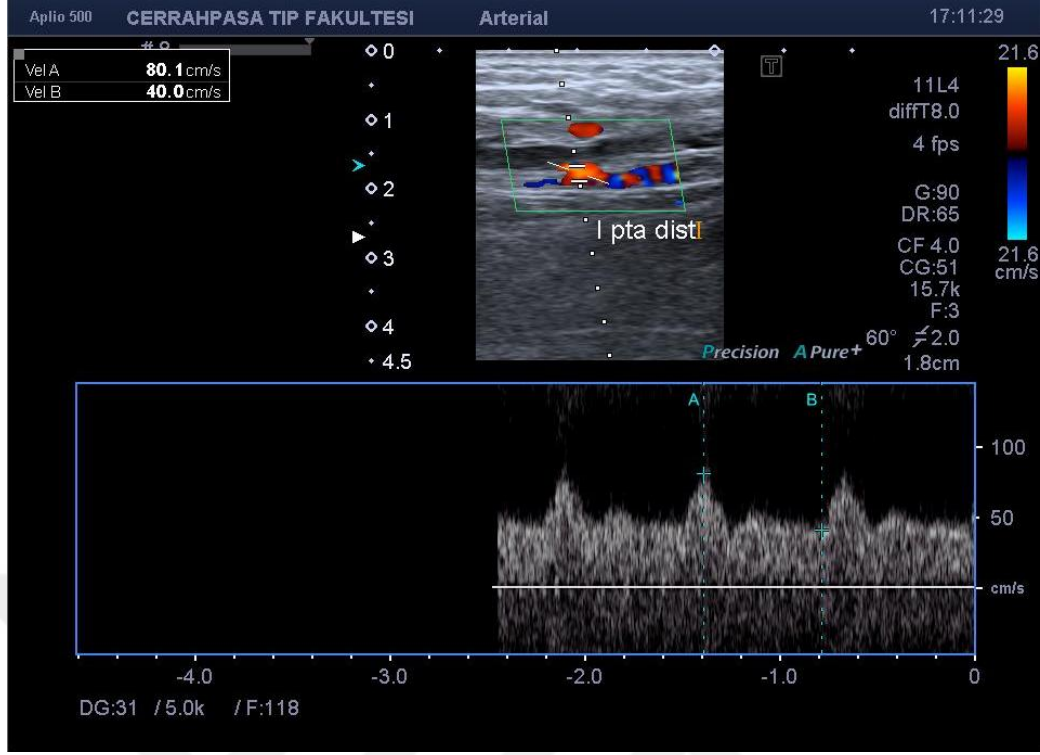
Dezavantajları

Sonografik inceleme, kullanıcının bilgi ve deneyimine bağlı olması nedeniyle, incelemeyi yapan kişiye bağlı bir inceleme metodudur ("operatör bağımlılığı"). Bundan dolayı tetkik kalitesi ve güvenilirliği arasında önemli farklar ortaya çıkmaktadır.

Ultrasonografi, yüksek akustik empedanslı (örneğin, kemik, hava) doku tiplerini değerlendirme yeteneğine sahip değildir. Aynı zamanda kemik arkasında lokalize yapıların değerlendirilmesinde de sınırlıdır (örneğin, kalvaryum içindeki beyin parankimi).

Transducer'in gönderdiği çok yüksek frekanslardaki ses dalgaları, mikro düzeyde de olsa doku üzerinde termal veya mekanik yaralanma riskiyle sonuçlanma potansiyeli taşımaktadır. Bu durum en çok fetal görüntülemeye endişe doğurmaktadır.

Ultrasonografi, görüntü kalitesini potansiyel olarak düşürebilecek veya yanlış yorumlanmaya yol açabilecek kendine has bazı artefaktlara sahiptir.

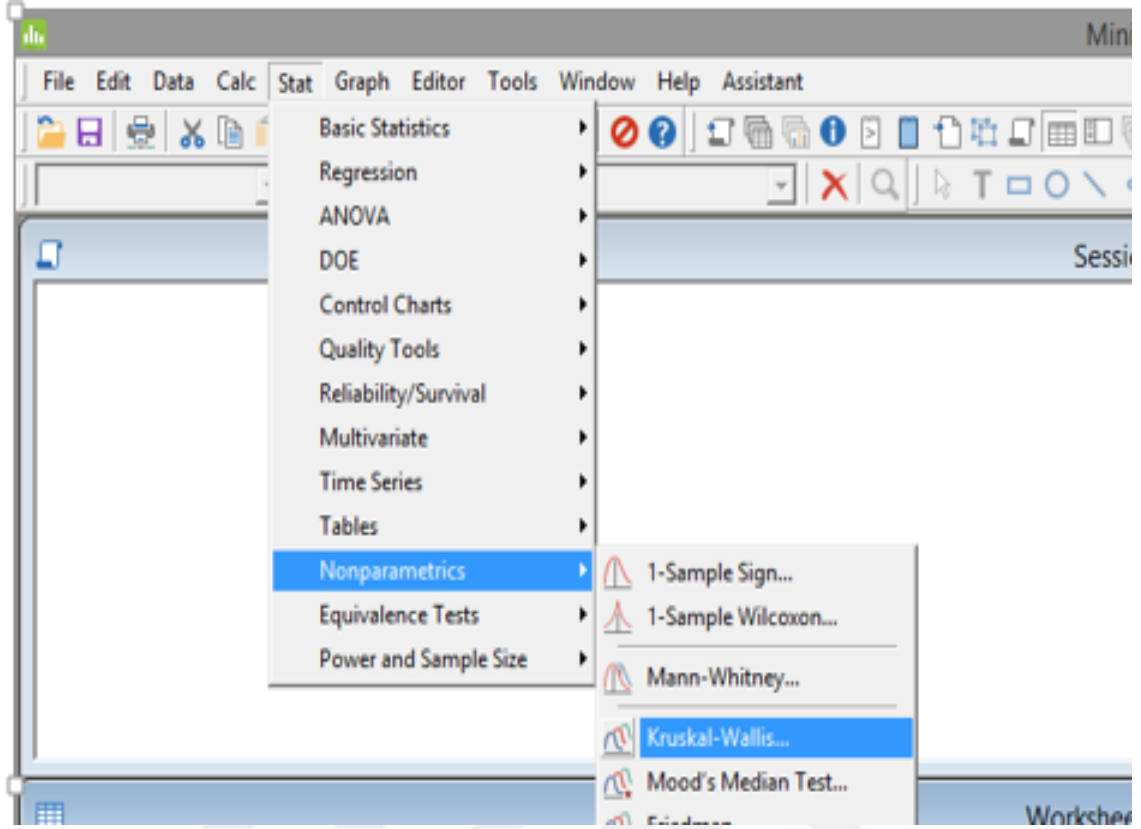


Şekil 30: Resimde 45 yaşında, buerger hastası erkek hastada tibial sinir trasesindeki tirbüşon kollateralleri (vaza nervorum) görmektesiniz

3.3. İstatistiksel Analiz Metodu

Verilerin istatistiksel analizi ve veri ilişkileri, istatistiksel veri analiz programı olan Minitab programı (minitab-18 versiyonu) vasıtası ile hesaplanmıştır. Verilerin normal bir dağılıma sahip olup olmadığı hususunu anlamak için, Kolmogorov-Smirnov testinin geliştirilmiş bir versiyonu olan ve olasılık dağılımının kuyruklarına daha çok ağırlık verilen Anderson-Darling normallik testi vasıtası ile verilere normallik testi yapılmış ve neticede verilerin normal bir dağılıma sahip olmadığı görülmüştür. Normal dağılıma uymayan bu veriler için non-parametrik test olan Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Korelasyon içinse, normal dağılıma uymayan verilerde kullanılan Spearman testi kullanıldı. Bu test için Minitab programında aşağıdaki adımlar takip edilmiştir.

Stat\Nonparametrics\Kruskal-Wallis



Şekil 31: Minitab programı (minitab-18 versiyonu) ile yaptığımız istatistiksel analizini basamaklarını gösteren resim

İstatistiksel anlamlılık düzeyi için güven aralığı (Confidence Level) %95 olarak alındı. Bu durumda bu güven aralığı dışında olma olasılığımız ya da hatalı karar verme olasılığımızın %5 (.05) olduğu varsayılmış oldu. Bu durumda, kabul gören bir istatistiksel süreç için elde ettiğimiz verilerle bazı istatistiksel işlemler gerçekleştireceğiz ve $p < 0,05$ koşulunda yapılan değerlendirme için hatalı karar verme koşulunu inceleyeceğiz. Bu koşulda H_0 hipotezim red edilerek H_a hipotezim geçerli olacaktır.

H_0 : Sıfır hipotezi

H_a : Alternatif hipotez

H_0 : karşılaştırılan parametreler arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

H_a . H_0 : karşılaştırılan parametreler arasında anlamlı bir ilişki vardır.

H_0 hipotezinin geçerli olabilmesi için p-value değerinin, 0,05'ten büyük olması gerekir. Aksi halde ($p\text{-value} < 0,005$ ise) H_a hipotezi kabul edilir.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, Buerger hastalığı tanılı ve Ocak 2012 ile aralık 2018 tarihleri arasındahastanemiz Radyoloji anabilim dalı, Girişimsel Radyoloji bilim dalımızda DSA yapılmış olan 47 hastanın geriye dönük olarak görüntüleri Extreme PACS sistemi üzerinden tarandı. Alt ekstremitelerde DSA incelemesinde, arterial tıkanıklığı bulunan hastalardan davetimizi kabul eden 28 tanesi prospektif olarak sonografik incelemeye tabi tutuldu. Tüm hastalarda bilateral alt ekstremiteler incelendi.

4.1. Hasta Demografisi ve Özellikleri

Her hastaya ait epidemyolojik bilgiler (yaş, cinsiyet), sigara kullanım öyküsü, oklüzyon varlığı, oklüzyon seviyesi, etkilenen ekstremiteler sayısı, tıbbi kollarollerin varlığı, çapı ve orijini ortaya kondu. Tıbbi kollarollerin orijinine (vaza vazorum yada vaza nervorum) ve çapına göre sınıflandırılması, tıbbi kollaroller yapılarının özelliklerinin (orijin, çap, peak sistolik hız) hasta kliniği ile ilişkisinin (alt ekstremitelerde amputasyonu ve iskemik ülser, bu çalışmada üzerinde durduğumuz iki önemli klinik tabloyu oluşturdu) ortaya konması amaçlandı.

4.2. Sınıflandırma

Hastaların alt ekstremitelerindeki arterial oklüzyonlar, en proksimaldeki seviyesine göre 3 sınıfa ayrıldı;

1. Suprapopliteal,
2. Popliteal
3. İnfrapopliteal

Kollateral tıbbi kollaroller, yerleşimine göre 2 tipe ayrıldı

1. Popliteal-suprapopliteal
2. İnfrapopliteal

Tıbbi kollaroller, orijinine göre 3 tipe ayrıldı:

1. Vaza nervorum
2. Vaza vazorum
3. Orijini tespit edilemeyen

Tirbüşon kollateraller çaplarına göre 4 tipe ayrılmıştır.

Tip 1: Çapı 2 mm'nin üstünde olanlar

Tip 2: Çapı 1,5-2 mm arasında olanlar

Tip 3: Çapları 1-1,5 mm arasında olanlar

Tip 4: Çapı 1 mm'nin altında olanlar

4.3. Karşılaştırma

Tablo 1: Hastaların cinsiyete göre dağılımları

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Erkek	43	91.5	91.5	91.5
Kadın	4	8.5	8.5	100.0
Total	47	100.0	100.0	

Çalışmaya 47 hasta (94 ekstremitte) dahil edilmiştir. Hastaların çok büyük bir çoğunluğunu (43 hasta; %91,5'i) erkek hastalar oluşturmaktadır. Hastaların 4'ü (%8,5'i) kadınlardan oluşmaktadır.

Tablo 2: Hastaların yaşa göre dağılımı

N	Valid	47
	Missing	0
Median		50.00
	25	42.00
Percentiles	50	50.00
	75	58.00

Hastaların yaş ortalaması 50 olup yaş aralığı 19-75 yaşlar arasındadır (En genç hastanın yaşı 19, en yaşlı hastanın yaşı ise 75'tir).

Tablo 3: Hastalarda arterial oklüzyonun izlendiği ekstremitelerin oranları

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Yok	3	6.4	6.4	6.4
Sadece sol	5	10.6	10.6	17.0
Valid Sadece sağ	5	10.6	10.6	27.6
Bilateral	34	72.4	72.4	100.0
Total	47	100.0	100.0	

Hastaların büyük bir çoğunluğunda (44 hasta; %93,6) en az bir ekstremitede ve en az bir arterde oklüzyon bulunmaktadır. Arterial oklüzyonu bulunan hastaların hemen tamamında, Buerger hastalığının tipik tutulum seviyesi ile uyumlu olarak, krural arterlerde (tibial veya peroneal arterlerde) oklüzyon saptanmıştır. Hastaların çok büyük bir kısmında her bir ekstremitede oklüde damar sayısı birden fazladır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların büyük bölümünde (34 hasta; %72,3'ü) arterial oklüzyonlar bilateral olarak izlenmiştir. Yine, oklüzyon sonrası kollateral gelişimi de buna paralel seyir göstererek bilateral izlenmiştir. 10 hastada (%21,2'si) oklüzyonlar tek taraflı olup bunların 5'inde (%10,6'sı) solda ve 5'inde (%10,6'sı) sağdadır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 3'ünde (%6,4'ü) çeşitli derecelerde arterial darlıklar bulunmakla birlikte oklüzyon ya da kritik darlık izlenmemiştir. Bu 3 hastada kollateral dolaşıma da rastlanmamıştır. 6 hastada (%12,8'i) ekstremitelerin en az birinde arterial oklüzyon izlenmiş olmakla birlikte radyolojik incelemelerde tirbüşon kollateral saptanmamıştır.

Tablo 4: Alt ekstremitelerde oklüzyon seviyelerinin oranları

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Yok	16	17.0	17.0
	Suprapopliteal	28	29.7	46.7
	Popliteal	5	5.4	52.1
	İnfrapopliteal	45	47.9	100.0
	Total	94	100.0	100.0

Çalışmada 28 ekstremitede (%29,7) suprapopliteal seviyede, 5 ekstremitede (%5,3) popliteal seviyede ve 45 ekstremitede de (%47,8) sadece infrapopliteal seviyede oklüzyonlar izlenmiştir.

Alt ekstremitte arteriyel oklüzyonu bulunan hastaların tamamında, krural arterlerin en az birinde (ATA, PTA veya peroneal arter) oklüzyon bulunmakta idi.

47 hastanın 28'ine prospektif olarak renkli doppler US inceleme yapılabildiği görülmüştür. Diğer 19 hasta çalışmamıza katılmamıştır. Bunların 16'sı, iletişim kurulamadığı için, hasta klinik öyküsü ve son klinik ve radyolojik tablo hakkında bilgi edinilememiştir. 3 hasta ise çalışmamıza katılmamış fakat klinik öykü, amputasyon ve ülser varlığı yada öyküsü gibi bilgileri telefon aracılığıyla paylaşmıştır.

Tablo 5: Alt ekstremitelerde tırbüşon kollaterallerin, seviyelerine göre dağılımları

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Yok	31	33.0	33.0	33.0
Popliteal-suprapopliteal	33	35.1	35.1	68.1
İnfrapopliteal	30	31.9	31.9	100.0
Total	94	100.0	100.0	

Çalışmada,33 ekstremitede (%35,1) popliteal-suprapopliteal seviyede ve 30 ekstremitede de (%31,9) infrapopliteal seviyede tırbüşon kollateraller izlenmiştir.

Tırbüşon kollateraller yalnızca 10 hastada (hastaların %21,2'si) her iki alt ekstremitede de izlenmemiş olup diğer tüm hastalarda diz altı ve/veya diz üstü seviyelerde bir ekstremitede izlenmiştir. Geri kalan 37 hastada (hastaların %78,8'i) en az bir ekstremitede tırbüşon kollateral izlenmiştir. 30 hastada sol alt ekstremitede, 33 hastada ise sağ alt ekstremitede tırbüşon kollateral bulunmaktaydı. İncelenen toplam 94 ekstremitenin 31'inde (ekstremitelerin %32,9'u) tırbüşon kollateral saptanmamıştır.

Tırbüşon kollateraller özellikle uyluk distal bölümü ve diz seviyesinde, posteriorda, siyatik sinir kılıfı içerisinde daha belirgin ve sık görülmekte olup, izlenen vasküler yapıların çapı, dağılımı-lokalizasyonu, spektral akım hız ve formları bu çalışmada değerlendirilmiştir.

Tablo 6: Alt ekstremitelerde tırbüşon kollaterallerde spektral doppler US inceleme ile elde edilen peak sistolik hız değerleri

		PSH_sol	PSH_sag
N	Valid	15	21
	Missing	8	2
Median		50.00	44.00
Percentiles	25	39.00	40.00
	50	50.00	44.00
	75	70.00	52.00

Davetimizi kabul eden 28 hastanın bilateral alt ekstremitelerine yönelik yaptığımız sonografik incelemede (toplam 56 ekstremit); 21 hastada toplam 36 ekstremitede tırbüşon kollaterallere rastlanmıştır. Bu kollaterallerde, spektral doppler US inceleme ile peak sistolik hızlar ölçülmüş olup, ortalama değer sağda 44, solda ise 50 cm/sn olarak bulunmuştur.

Tablo 7: Alt ekstremitelerde, tırbüşon kollaterallerin orijinine göre (vaza nervorum ya da vaza vazorum) sayı ve oranları

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Kollateral yok	22	23.4	39.3	39.3
	Vaza nervorum	30	31.9	53.5	92.8
	Vaza vazorum	1	1.05	1.7	94.5
	Orijini tespit edilemeyen	3	3.2	5.5	100.0
	Total	56	59.6	100.0	
Missing	System	38	40.4		
Total		94	100.0		

Tirbüşon kollateral orijinine göre 3 tipe ayrıldı:

1. Vaza nervorum
2. Vaza vazorum
3. Orijini tespit edilemeyen

Toplam 28 hastanın 56 ekstremitesine yönelik prospektif olarak yapılan renkli ve spektral doppler US incelemede tespit edilen toplam tüm tirbüşon kollaterallerin büyük bir çoğunluğunu vaza nervorumlar oluşturmaktaydı(30'u vaza nervorum, 1'i vaza vazorumdur. 3 tanesinin ise orijini tespit edilememiştir)

Tablo 8: Alt ekstremitelerde, tirbüşon kollaterallerin çapa göre sayı ve oranları

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Yok	31	33.0	33.0	33.0
Tip 1	12	12.8	12.8	45.8
Tip 2	23	24.5	24.5	70.3
Tip 3	9	9.6	9.6	79.9
Tip 4	19	20.1	20.1	100.0
Total	94	100.0	100.0	

Tirbüşon kollateraller çaplarına göre 4 tipe ayrılmıştır.

Tip 1: Çapı 2 mm'nin üstünde olanlar

Tip 2: Çapı 1,5-2 mm arasında olanlar

Tip 3: Çapları 1-1,5 mm arasında olanlar

Tip 4: Çapı 1 mm'nin altında olanlar

Buna göre toplam 94 ekstremitede, 19'unda tip 4 kollateral, 9'unda tip 3 kollateral, 23'ünde tip 2 kollateral ve 12'sinde tip 1 kollateral izlenmiştir.

Tablo 9: Hastaların sigara-tütün kullanımı (paket-yıl cinsinden)

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 1	3	6.4	10.0	10.0
2	5	10.6	16.7	26.7
3	9	19.1	30.0	56.7
4	5	10.6	16.7	73.3
5	8	17.0	26.7	100.0
Total	30	63.8	100.0	
Missing System	17	36.2		
Total	47	100.0		

Tablo 10: Alt ekstremitede amputasyon seviyelerinin oransal dağılımı

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Yok	43	45.8	71.7	71.7
Diz veya uyluk	3	3.2	5	76.7
Kruris	3	3.2	5	81.7
Ayak seviyesi	11	11.7	18.3	100.0
Total	60	63.8	100.0	
Missing System	34	36.2		
Total	94	100.0		

Hastaların 14'ünde (%29,8) en az bir ekstremitede ampütasyon mevcuttur. 11 hastada (%23,4) tek ekstremitede ve 3 hastada (%6,4) her iki ekstremitede ampütasyon mevcuttur (Toplam 14 hastada toplam 17 ekstremitede ampütasyonu mevcuttur). Amputasyonların çoğu ayak ve parmaklar düzeyindedir (Toplam 11 ekstremitede; ampütasyonların %64,7'si). 3 amputasyon diz altı-krural seviyededir (%17,6). Son olarak 3 amputasyon ise diz ya da diz üstü seviyededir (%17,6).

Tablo 11: Alt ekstremitede ampütasyonu olmayan hastalarda iskemik ülser varlığı

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Semptom var, Ülser yok	10	21.3	62.5	62.5
	Ülser var	6	12.8	37.5	100.0
	Total	16	34.0	100.0	
Missing	System	31	66.0		
Total		47	100.0		

Çalışmamıza dahil edilen ve ampütasyon uygulanmayan hastaların hemen tamamında, periferik arter hastalığında sık karşılaşılan ekstremitede iskemisine ait semptom ve/veya bulgular mevcut idi. Bu klinik semptom ve bulgular; intermittan kladikasyon, istirahat ağrısı, ekstremitede soğukluk, ciltte morarma, parestezi, ülser ya da enfekte yara ve doku kaybını içermektedir.

Klinik olarak değerlendirme imkanı bulduğumuz 30 hastadan, ampütasyonu bulunmayan 16 hastanın 6'sında iskemik ekstremitede ülseri izlenmiştir.

İletişim kurabildiğimiz 30 hastanın tümünde sigara kullanım öyküsü mevcut olup sigara tüketim miktarı paket-yıl olarak not edilmiştir. Büyük bir çoğunluğu (22 hasta; %66) 15 yıldan daha uzun bir süredir sigara kullandığını söylemiştir. Sadece 3 hasta 5 yıldan daha kısa bir süredir sigara kullanmakta olduğunu söyledi.

Toplam 28 hastada, 56 ekstremitede yaptığımız incelemede;

Arterial oklüzyon seviyesi ile amputasyon varlığı arasındaki ilişkiyi ele aldığımızda; anlamlı bir birliktelik bulunmuş olup ($P < 0,05$), buna göre en yüksek amputasyon oranı, femoral arter arter oklüzyonu olanlarda bulunmuştur.

Orijinlerini ele aldığımızda, tirbüşon kollaterallerin çok büyük oranda vaza nervorum olduğu görülmüştür (30'u vaza nervorum, 1'i vaza vazorumdur. 3 tanesinin ise orijini tespit edilememiştir)

Tirbüşon kollateral seviyesi ile amputasyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki izlenmiş ($p < 0,05$) ve popliteal-suprapopliteal kollaterale sahip hastalarda amputasyon oranı, infrapopliteal kollaterallere sahip olanlara göre daha yüksek bulunmuştur.

Tirbüşon kollateral seviyesi ile amputasyon seviyesi arasında anlamlı ilişki mevcut olup ($P < 0,05$), suprapopliteal kollateraller, daha yüksek oranda amputasyonlara eşlik etmektedir.

Kollateral çapı ile amputasyon varlığı arasında da anlamlı birliktelik bulunmuş olup ($P < 0,05$), amputasyon oranlarının tip 2'de en fazla, Tip 1 ve Tip 3'te benzer, Tip 4'te ise en az olduğu görülmüştür. Çapı daha geniş (tip 1 ve tip 2) tirbüşon kollaterale sahip ampute hastalarda amputasyon seviyesinin diğer gruplara göre daha distal seviyede olduğu görülmüştür.

Hasta yaşı ile alt ekstremitte amputasyonuvarlığı, amputasyon seviyesi, ve ekstremitte ülseri arasındaki ilişkiler de teker teker bakılmış olup, aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($P > 0,05$).

Tütün-Sigara tüketim miktarı (paket-yıl) ile alt ekstremitte amputasyon varlığı, seviyesi ve ekstremitte ülseri varlığı arasında da anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($P > 0,05$). Bu da, hastalığın etyolojisinde kilit unsur tütün-sigara kullanımı olmasına rağmen, hastalığın şiddetini ve progresyonunu belirleyen ana faktörün içilen sigara miktarından çok, sigara içimine (miktarı ne olursa olsun) devam edilmesi olduğu tezini ortaya atanların haklı olabileceğini göstermektedir.

En yüksek Pik sistolik hız (cm/s) ile amputasyon varlığı ve seviyeleri arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($P > 0,05$).

5. TARTIŞMA

Buerger hastalığı olarak da bilinen tromboangiitis obliterans (TAO), el ve ayakların küçük ve orta boy arterlerinin ve venlerinin tekrarlayan, progresif inflamasyonu ve trombozu ile karakterize bir hastalıktır. Sigara içimi başta olmak üzere her türlü tütün ürünlerinin kullanımı ile güçlü bir ilişkisi bulunmaktadır (3, 4).

Hastalığın tanısı için çoğunlukla klinik bulgular, sigara kullanımı öyküsü varlığı, hasta yaşının genç-orta yaş grubunda olması ve diğer patolojilerin ekartasyonuna dayanmakta olup radyolojik tetkikler primer tanı amacıyla çok, hastada oklüde segment düzeyini ve yaygınlığını belirlemek, tedavi planını ortaya koymak ve tanıda arada kalınan bazı vakalarda tanıya yardımcı tetkikler olarak ya da tedavi amacıyla yapılmaktadır.

Arteriografik bulgular;

Desktekleyici kanıt niteliğindedir ve karakteristiktir (özellikle tirbüşon kollateraller). Oklüzyonun proksimalindeki arter duvarı genellikle düzgündür. Akordiyon benzeri bir görüntü bazen görülebilir. Ancak bu Buerger hastalığının karakteristik bir bulgusu değildir. Bunun yerine sıklıkla hastalık kendisini arteriel spazm olarak gösterir. Genellikle her oklüzyonun etrafında yaygın retükiler kollateral damar ağı bulunur. Böylece oklüzyona rağmen ekstremitenin arteriel dolaşımı bir yere kadar korunmuş olur. Bu kollateral damarlar içerisinde en karakteristik olanı tirbüşon ya da kök benzeri bir görüntüye sahip olanlardır.

Literatürde, Buerger hastalığı başta olmak üzere, alt ekstremitelerde oklüziv lezyonlarında tirbüşon kollaterallerin radyolojik olarak değerlendirilmesine dair sadece birkaç çalışma mevcuttur.

Dr. Ahmet Baş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Buerger hastalığı olan hastalarda, popliteal arterdeki oklüzyona sekonder olarak meydana gelen diz seviyesindeki tirbüşon kollateral damarlarının, popliteal arterin vaza vazorumundan ziyade, tibial sinirin vaza nervorumundan kaynaklandığı gösterilmiştir.

Yuici Fujii ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Buerger hastalığı olan 28 hastanın (55 uzuv) alt ekstremitelerindeki tirbüşon kollateraller DSA ile

değerlendirilmiş, tirbuşon işareti, çapına ve şekline göre 4 tipte sınıflandırılmıştır: İskemik ülserlerin prevalansının, tip III ve IV tirbuşon kollaterali bulunan hastalarda, tip I veya II tip tirbuşon kollateralli hastalarla karşılaştırıldığında, hem diz üstünde, hem de diz altında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çoklu regresyon analizi sonucuna göre, diz altındaki III ve IV tipteki tirbuşon kollaterallerin varlığı, hastalarda iskemik ülser riskinin bağımsız belirleyicilerinden olduğu gösterilmiştir. Yani, İskemik ülser prevalansı, ekstremitte distal segmentlerinde küçük tirbuşon kollateral paterni olan hastalarda, büyük tirbuşon kollaterallere sahip hastalardan daha yüksektir

Tirbuşon kollateraller ile ilgili yapılan radyolojik çalışmalar son derece sınırlı olup, örnek teşkil edecek yeterli çalışma olmadığından bazı parametrelerde sınıflamayı, hasta kliniği üzerindeki etkisine yönelik olarak, bazı anatomik noktalara göre sınıflandırmanın daha uygun olacağını düşünüp ona göre bir sınıflandırma oluşturduk. Örneğin; oklüzyon seviyesini suprapopliteal, popliteal ve infrapopliteal olarak sınıflandırdık. Yine en proksimal kollateral seviyesine göre yaptığımız sınıflandırmayı popliteal-suprapopliteal ve infrapopliteal olarak yaptık. Orijinine göre kollateral tipini vaza nervorum, vaza vazorum ve orijini tespit edilemeyen olarak yaptık. Çapa göre yaptığımız sınıflandırmayı ise, Yuici fujii ve arkadaşlarının daha önceden yapmış olduğu sınıflandırmaya göre yaptık.

Bizim yaptığımız çalışmanın verileri aşağıda detaylı ve sıralı olarak anlatılmıştır.

Toplam 28 hastanın 56 ekstremitesine yönelik prospektif olarak yapılan renkli ve spektral doppler US incelemede tespit edilen toplam tüm tirbuşon kollaterallerin büyük bir çoğunluğunu vaza nervorumlar oluşturmaktaydı (30 ekstremitede vaza nervorum, 1 ekstremitede vaza vazorumdur. 3 ekstremitedeki tirbuşon kollaterallerin orijini tespit edilememiştir). Tabi burda vurgulanması gereken önemli bir konu, kollateral yapıların tamamen tirbuşon karakterde olmadığıdır. Hastaların büyük bir kısmında kollateral yapılar yaygın karakterdeydi ve büyük çoğunluğu oklüzyonun etrafında yaygın retiküler kollateral ağ şeklinde bulunmaktaydı. Fakat çalışmamızın asıl konusunu oluşturan tirbuşon kollateral damarlar, özellikle uzun segment ya da multisegmenter oklüzyon varlığında gördüğümüz, Buerger hastalığı için karakteristik anjiyografik bulgulardan oluşan özel bir kollateral tipini oluşturmaktaydı. Fakat bu kollateraller, hastalık için patognomonik değildir. Periferik arter hastalığının diğer bazı formlarında da karşımıza çıkmaktadır (arteriosklerozis obliterans gibi).

Çalışmamızın ortaya koyduğu verilere göre, hasta yaşı ve tütün kullanımının paket-yıl cinsinden miktarının hasta kliniği üzerinde (ampütasyon ve ülser varlığı) bir ilişkisi ortaya konulamamıştır ($p>0,05$). Özellikle sigara-tütün kullanımı ile yapılan bazı çalışmalar, hastalığın etyolojisinde kilit unsur tütün-sigara kullanımı olmasına rağmen, hastalığın şiddetini, ve progresyonunu belirleyen ana faktörün içilen sigara miktarından çok, sigara içimine (miktarı ne olursa olsun) devam edilmesi olduğunu ortaya koymuş olup, bizdeki bu sonuç da, bu tezi ortaya atanların haklı olabileceğini göstermektedir.

Arterial oklüzyon seviyesi ile amputasyon varlığı arasındaki ilişkiyi ele aldığımızda; anlamlı bir birliktelik bulunmuş olup ($P < 0,05$), buna göre en yüksek ampütasyon oranı, femoral arter arter oklüzyonu olanlarda bulunmuştur.

Her iki alt ekstremitede, kollateral çapı ile ampütasyon varlığı arasındaki ilişkiyi ele aldığımızda, kollateral çapı ile ampütasyon varlığı arasında ilişki saptanmış olup ($P<0,05$). Spearman korelasyon testi yaptığımızda, ampütasyon oranlarının tip 2’de en fazla, Tip 1 ve Tip 3’te benzer, Tip 4’te ise en az olduğu görülmüştür. Amputasyon seviyesine yönelik ilişkisini istatistiksel olarak analiz ettiğimizde, çapı daha geniş (tip 1 ve tip 2) tırbüşon kollaterale sahip ampute hastalarda, ampütasyon seviyesinin diğer gruplara göre daha distal seviyede olduğu görülmüştür.

Çalışmanın sınırlamaları; çalışmaya dahil olan hasta sayısının az olması, hastaların, tanı aından itibaren pekçok farklı tedavi sürecinden geçmiş yada geçmekte olması, hastaların bir kısmının tanı sonrası sigara kullanımı sonlandırması, fakat bir kısmının sigara-tütün kullanımını sürdürmesi, mevcut tedavisi devam eden hastaların tedaviye uyumu ve yanıtının optimal takibinin yapılamaması (pek çoğu farklı illerde ikamet etmekte olması ve bu nedenle farklı tedavi merkezlerinde tedavilerine devam etmesi), hasta listemizdeki 47 hastanın tamamının çalışmaya dahil edilememesi çalışmamızın başlıca sınırlayıcı unsurlarını oluşturmuştur.

6. SONUÇ

Yaptığımız çalışma, Buerger hastalarında, alt ekstremitte arterlerindeki oklüzyona sekonder olarak meydana gelen tirbüşon kollateral damarların, arterlerin vaza vazorumundan ziyade, siyatik ya da tibial sinirin vasa nervorumundan kaynaklandığını göstermektedir.

Hasta yaşı, paket-yıl cinsinden sigara tüketim miktarı ve tirbüşon kollaterallerdeki peak sistolik hız değerlerinin ampütasyon ve ülser ile ilişkisi saptanmadı.

Ekstremitte ampütasyonu ve iskemik ülser varlığının, özellikle oklüzyon seviyesi ve tirbüşon kollaterallerin çapı ile ilişkili olduğu görüldü.

Her iki alt ekstremitede, kollateral çapı ile ampütasyon varlığı arasındaki ilişkiyi ele aldığımızda, ampütasyon oranlarının tip 2'de en fazla, Tip 1 ve Tip 3'te benzer, Tip 4'te ise en az olduğu görüldü. Çapı daha geniş (tip 1 ve tip 2) tirbüşon kollaterale sahip ampute hastalarda ampütasyon seviyesinin diğer gruplara göre daha distal seviyede olduğu görüldü.

Oklüzyon seviyesine göre değerlendirdiğimizde, en yüksek ampütasyon oranı, femoral arter oklüzyonu olanlarda bulundu.

7. KAYNAKLAR

1. A. Ates, I. Yekeler, M. Ceviz, B. Erkut, M. Pac, A. Basoglu, et al., One of the most frequent vascular diseases in northeastern of Turkey: thromboangiitis obliterans or Buerger's disease (experience with 344 cases), *Int. J. Cardiol.* 111 (2006) 147e153.
2. J. Batsis, K. Kulsum, Thromboangiitis obliterans (Buerger disease), *Mayo Clin. Proc.* 82 (2007) 448.
3. P. Hartmann, M. Mohokum, P. Schlattmann, The association of Raynaud syndrome with thromboangiitis obliterans a meta-analysis, *Angiology* 63 (2012) 315e319.
4. K. Kr ogler, Buerger's disease: what has the last decade taught us? *Eur. J. Intern. Med.* 17 (2006) 227e234.
5. H. Yun, D. Kim, K. Lee, S. Lim, W. Hwang, S. Yun, et al., End stage renal disease caused by thromboangiitis obliterans: a case report, *J. Med. Case Rep.* 9 (2015) 174.
6. "What Is Peripheral Vascular Disease?" (PDF). heart.org. 2012. Archived (PDF) from the original on April 12, 2015. Retrieved February 26, 2015.
7. "What Is Peripheral Arterial Disease?". nhlbi.nih.gov. August 2, 2011. Archived from the original on February 25, 2015. Retrieved February 25, 2015.
8. Violi, F; Basili, S; Berger, JS; Hiatt, WR (2012). "Antiplatelet therapy in peripheral artery disease". *Handbook of experimental pharmacology* (210): 547–63. doi:10.1007/978-3-642-29423-5_22. PMID 22918746.
9. "What Are the Signs and Symptoms of Peripheral Arterial Disease?". nhlbi.nih.gov. August 2, 2011. Archived from the original on February 25, 2015. Retrieved February 26, 2015.
10. Fowkes, FG; Rudan, D; Rudan, I; Aboyans, V; Denenberg, JO; McDermott, MM; Norman, PE; Sampson, UK; Williams, LJ; Mensah, GA; Criqui, MH (19 October 2013). "Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis". *Lancet.* 382 (9901): 1329–40. doi:10.1016/s0140-6736(13)61249-0. PMID 23915883.
11. *Harrison's principles of internal medicine* (20 ed.). McGraw-Hill Education / Medical. 2018. ISBN 9781259644047.
12. "What Causes Peripheral Arterial Disease?". nhlbi.nih.gov. August 2, 2011. Archived from the original on February 25, 2015. Retrieved February 26, 2015.

13. Gerhard-Herman, MD; Gornik, HL; Barrett, C; Barshes, NR; Corriere, MA; Drachman, DE; Fleisher, LA; Fowkes, FG; Hamburg, NM; Kinlay, S; Lookstein, R; Misra, S; Mureebe, L; Olin, JW; Patel, RA; Regensteiner, JG; Schanzer, A; Shishehbor, MH; Stewart, KJ; Treat-Jacobson, D; Walsh, ME (21 March 2017). "2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines". *Journal of the American College of Cardiology*. 69 (11): 1465–1508. doi:10.1016/j.jacc. 2016.11.008. PMID 27851991.
14. Ruiz-Canela, M; Martínez-González, MA (2014). "Lifestyle and dietary risk factors for peripheral artery disease". *Circulation Journal*. 78 (3): 553–9. doi:10.1253/circj.cj-14-0062. PMID 24492064.
15. "How Is Peripheral Arterial Disease Diagnosed?". August 2, 2011. Archived from the original on April 7, 2015. Retrieved March 27, 2015.
16. Andras, A; Ferket, B (Apr 7, 2014). "Screening for peripheral arterial disease". *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 4: CD010835. doi:10.1002/14651858.CD010835.pub2. PMID 24711093.
17. U.S. Preventive Services Task Force (December 15, 2014). "Peripheral artery disease screening and cardiovascular disease risk assessment with the ankle-brachial index in adults: recommendation statement". *Am Fam Physician*. 90 (12): 858A–858D. Archived from the original on March 31, 2017.
18. Hageman, D; Fokkenrood, HJ; Gommans, LN; van den Houten, MM; Tejjink, JA (6 April 2018). "Supervised exercise therapy versus home-based exercise therapy versus walking advice for intermittent claudication". *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 4: CD005263. doi:10.1002/14651858.CD005263.pub4. PMID 29627967.
19. Hankey, GJ; Norman, PE; Eikelboom, JW (1 February 2006). "Medical treatment of peripheral arterial disease". *JAMA*. 295 (5): 547–53. doi:10.1001/jama.295.5.547. PMID 16449620.
20. Bedenis, R; Stewart, M; Cleanthis, M; Robless, P; Mikhailidis, DP; Stansby, G (31 October 2014). "Cilostazol for intermittent claudication". *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 10: CD003748. doi:10.1002/14651858.CD003748.pub4. PMID 25358850.
21. Lin, JS; Olson, CM; Johnson, ES; Whitlock, EP (3 September 2013). "The ankle-brachial index for peripheral artery disease screening and cardiovascular disease prediction among asymptomatic adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force". *Annals of Internal Medicine*. 159(5): 333–41. doi:10.7326/0003-4819-159-5-201309030-00007. PMID 24026319.

22. Poredos, P; Jezovnik, MK (March 2013). "Is aspirin still the drug of choice for management of patients with peripheral arterial disease?". *VASA. Zeitschrift für Gefasskrankheiten*. 42 (2):88–95. doi:10.1024/0301-1526/a000251. PMID 23485835.
23. Hauk, L (15 May 2012). "ACCF/AHA update peripheral artery disease management guideline". *American Family Physician*. 85(10): 1000–1. PMID 22612053.
24. "How Is Peripheral Arterial Disease Treated?". nhlbi.nih.gov. August 2, 2011. Archived from the original on February 25, 2015. Retrieved February 26, 2015.
25. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence, Collaborators. (8 October 2016). "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015". *Lancet*. 388 (10053): 1545–1602. doi:10.1016/S0140-6736(16)31678-6. PMC 5055577. PMID 27733282.
26. *Vascular medicine : a companion to Braunwald's heart disease*. Creager, Mark A., Beckman, Joshua A., Loscalzo, Joseph. (2nd ed.). Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders. 2013. ISBN 9781455737369. OCLC 810335904.
27. Jump up to:^{a b} GBD 2015 Mortality and Causes of Death, Collaborators. (8 October 2016). "Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015". *Lancet*. 388 (10053): 1459–1544. doi:10.1016/s0140-6736(16)31012-1. PMC 5388903. PMID 27733281.
28. GBD 2013 Mortality and Causes of Death, Collaborators (17 December 2014). "Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013". *Lancet*. 385 (9963): 117–71. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2. PMC 4340604. PMID 25530442.
29. Shamma NW (2007). "Epidemiology, classification, and modifiable risk factors of peripheral arterial disease". *Vasc Health Risk Manag*. 3 (2): 229–34. doi:10.2147/vhrm.2007.3.2.229. PMC 1994028. PMID 17580733.
30. *Current medical diagnosis & treatment 2019*. Papadakis, Maxine A., McPhee, Stephen J., Rabow, Michael W., (Fifty-eighth ed.). New York, N.Y. ISBN 9781260117431. OCLC 1048597590.
31. *Peripheral Arterial Disease at Merck Manual of Diagnosis and Therapy Professional Edition*. Retrieved August 9, 2010.

32. Joosten MM, Pai JK, Bertioia ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, Mukamal KJ (Oct 2012). "Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men". *JAMA*. 308 (16): 1660–7. doi:10.1001/jama.2012.13415. PMC 3733106. PMID 23093164.
33. Elsevier Point of Care (11 December 2018). "Atherosclerotic peripheral artery disease". *Clinical Key*. Retrieved 14 December 2018.
34. Price J, Mowbray P, Lee A, Rumley A, Lowe G, Fowkes F (1999). "Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease; Edinburgh Artery Study Edinburgh Artery Study". *European Heart Journal*. 20 (5): 344–353. doi:10.1053/euhj.1998.1194.
35. Smith GD, Shipley M, Rose G (1990). "Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study". *Circulation*. 82 (6): 1925–1931. doi:10.1161/01.cir.82.6.1925.
36. Cole C, Hill G, Farzad E, Bouchard A, Moher D, Rody K, Shea B (1993). "Cigarette smoking and peripheral arterial occlusive disease". *Surgery*. 114 (4): 753.
37. Rooke, TW; Hirsch, AT; Misra, S; Sidawy, AN; Beckman, JA; Findeiss, L; Golzarian, J; Gornik, HL; Jaff, MR; Moneta, GL; Olin, JW; Stanley, JC; White, CJ; White, JV; Zierler, RE; American College of Cardiology Foundation Task, Force; American Heart Association Task, Force (9 April 2013). "Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines". *Journal of the American College of Cardiology*. 61 (14): 1555–70. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.004. PMC 4492473. PMID 23473760.
38. Kannel WB, McGee D (1979). "Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study". *Diabetes Care*. 2 (2): 120–126. doi:10.2337/diacare.2.2.120.
39. Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA (2003). "Diabetes and vascular disease pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I." *Circulation*. 108(12): 1527–1532. doi:10.1161/01.cir.0000091257.27563.32. PMC 3743069.
40. Lüscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F (2003). "Diabetes and vascular disease pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II". *Circulation*. 108 (13): 1655–1661. doi:10.1161/01.cir.0000089189.70578.e2.
41. Beks P, Mackaay A, De Neeling J, De Vries H, Bouter L, Heine R (1995). "Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study". *Diabetologia*. 38(1): 86–96. doi:10.1007/s001250050257.

42. Unit ES (2005). "Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins". *Lancet*. 366: 1267–1278. doi:10.1016/s0140-6736(05)67394-1.
43. Kannel W, McGee D (1985). "Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study". *Journal of the American Geriatrics Society*. 33 (1): 13. doi:10.1111/j.1532-5415.1985.tb02853.x.
44. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N (2001). "Novel risk factors for systemic atherosclerosis". *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 285 (19): 2481–2485. doi:10.1001/jama.285.19.2481.
45. TASC II Guidelines * Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA; Hiatt; et al. (2007). "Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)". *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 33 (Suppl 1): S1–75. doi:10.1016/j.ejvs.2006.09.024. PMID 17140820. * Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, TASC II Working Group, et al. (2007). "Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)". *J Vasc Surg*. 45 (Suppl S): S5–67. doi:10.1016/j.jvs.2006.12.037. PMID 17223489. * Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA (2007). "Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease". *Int Angiol*. 26 (2): 81–157. PMID 17489079.
46. Ron Walls, MD, Robert Hockberger, MD and Marianne Gausche-Hill, MD, FACEP, FAAP (18 May 2017). *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice 9th Edition*. Elsevier, Inc. pp. Chapter 41, pgs 435–444. ISBN 9780323354790.
47. Vowden P, Vowden K (March 2001). "Doppler assessment and ABPI: Interpretation in the management of leg ulceration". *Worldwide Wounds*. Archived from the original on May 9, 2008. - describes ABI procedure, interpretation of results, and notes the somewhat arbitrary selection of "ABI of 0.8 has become the accepted endpoint for high-compression therapy, the trigger for referral for a vascular surgical opinion and the defining upper marker for an ulcer of mixed aetiology.
48. Amini, Arya; Gordon, Ian; Wilson, Samuel; Williams, Russell A. (October 62013). "Noncompressible arteries correlate with increased cardiovascular mortality at 2 years". *Annals of Vascular Surgery*. 27 (7): 918–923. doi:10.1016/j.avsg.2013.01.006. ISSN 1615-5947. PMID 23993108.
49. Leiner T, Kessels AG, Nelemans PJ, Vasbinder GB, de Haan MW, Kitslaar PE, Ho KY, Tordoir JH, van Engelshoven JM699-708; Kessels; Nelemans; Vasbinder; De Haan; Kitslaar; Ho; Tordoir; Van Engelshoven (May 2005). "Peripheral arterial disease: comparison of color duplex US and contrast-enhanced MR angiography for diagnosis". *Radiology*. 235 (2): 699–708. doi:10.1148/radiol.2352040089. PMID 15858107.

50. Leiner, T (February 2005). "Magnetic resonance angiography of abdominal and lower extremity vasculature". *Top Magn Reson Imaging*. 16 (1): 21–66. doi:10.1097/01.rmr.0000185431.50535.d7. PMID 16314696.
51. Norgren, L.; Hiatt, W. R.; Dormandy, J. A.; Nehler, M. R.; Harris, K. A.; Fowkes, F. G. R.; TASC II Working Group; Bell, Kevin; Caporusso, Joseph (2007). "Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)". *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*. 33 Suppl 1: S1–75. doi:10.1016/j.ejvs.2006.09.024. ISSN 1078-5884. PMID 17140820.
52. Fontaine R, Kim M, Kieny R; Kim; Kieny (1954). "Die chirurgische Behandlung der peripheren Durchblutungsstörungen. (Surgical treatment of peripheral circulation disorders)". *Helvetica Chirurgica Acta (in German)*. 21 (5/6): 499–533. PMID 14366554.
53. Rutherford, Robert B.; Baker, J. Dennis; Ernst, Calvin; Johnston, K. Wayne; Porter, John M.; Ahn, Sam; Jones, Darrell N. (September 1997). "Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version". *Journal of Vascular Surgery*. 26 (3): 517–538. doi:10.1016/S0741-5214(97)70045-4. PMID 9308598.
54. Teraa, M; et al. (2016), "Critical limb ischemia: current trends and future directions", *J Am Heart Assoc*, 5 (2): e002938, doi:10.1161/JAHA.115.002938, PMC 4802465, PMID 26908409.
55. Mills, Joseph L.; Conte, Michael S.; Armstrong, David G.; Pomposelli, Frank B.; Schanzer, Andres; Sidawy, Anton N.; Andros, George; Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Committee (January 2014). "The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIfI)". *Journal of Vascular Surgery*. 59 (1): 220–234.e1–2. doi:10.1016/j.jvs.2013.08.003. ISSN 1097-6809. PMID 24126108.
56. US Preventive Services Task Force.; Curry, SJ; Krist, AH; Owens, DK; Barry, MJ; Caughey, AB; Davidson, KW; Doubeni, CA; Epling JW, Jr; Kemper, AR; Kubik, M; Landefeld, CS; Mangione, CM; Silverstein, M; Simon, MA; Tseng, CW; Wong, JB (10 July 2018). "Screening for Peripheral Artery Disease and Cardiovascular Disease Risk Assessment With the Ankle-Brachial Index: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement". *JAMA*. 320 (2): 177–183. doi:10.1001/jama.2018.8357. PMID 29998344.
57. Burns P, Gough S, Bradbury AW; Gough; Bradbury (March 2003). "Management of peripheral arterial disease in primary care". *BMJ*. 326 (7389): 584–8. doi:10.1136/bmj.326.7389.584. PMC 1125476. PMID 12637405.
58. Salhiyyah, K; Forster, R; Senanayake, E; Abdel-Hadi, M; Booth, A; Michaels, JA (29 September 2015). "Pentoxifylline for intermittent claudication". *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 9: CD005262. doi:10.1002/14651858.CD005262.pub3. PMID 26417854.

59. Mills JL, Sr; Conte, MS; Armstrong, DG; Pomposelli, FB; Schanzer, A; Sidawy, AN; Andros, G; Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines, Committee (January 2014). "The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI)". *Journal of Vascular Surgery*. 59 (1): 220–34.e1-2. doi:10.1016/j.jvs.2013.08.003. PMID 24126108.
60. Fowkes FG, Gillespie IN; Gillespie (2000). Fowkes, Gerry, ed. "Angioplasty (versus non surgical management) for intermittent claudication". *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD000017. doi:10.1002/14651858.CD000017. PMID 10796469.
61. Johnston KW, Rae M, Hogg-Johnston SA, Colapinto RF, Walker PM, Baird RJ, Sniderman KW, Kalman P (1987). "5-year results of a prospective study of percutaneous transluminal angioplasty". *Annals of Surgery*. 206 (4): 403–413. doi:10.1097/00000658-198710000-00002. PMC 1493220.
62. [57] Emmerich J (2005). "Current state and perspective on medical treatment of critical leg ischemia: gene and cell therapy". *The international journal of lower extremity wounds*. 4 (4): 234–241. doi:10.1177/1534734605283538.
63. Chowdhury, Mohammed M.; McLain, Alexander D.; Twine, Christopher P. (2014-06-24). "Angioplasty versus bare metal stenting for superficial femoral artery lesions". *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (6): CD006767. doi:10.1002/14651858.CD006767.pub3. ISSN 1469-493X. PMID 24959692.
64. Ambler, GK; Radwan, R; Hayes, PD; Twine, CP (17 March 2014). "Atherectomy for peripheral arterial disease". *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 3: CD006680. doi:10.1002/14651858.CD006680.pub2. PMID 24638972.
65. Suzuki, Jun-Ichi; Shimamura, Munehisu; Suda, Hiroyuki; Wakayama, Kouji; Kumagai, Hidetoshi; Ikeda, Yuichi; Akazawa, Hiroshi; Isobe, Mitsuaki; Komuro, Issei (April 2016). "Current therapies and investigational drugs for peripheral arterial disease". *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*. 39 (4): 183–191. doi:10.1038/hr.2015.134. ISSN 1348-4214. PMID 26631852.
66. Moazzami, K; Moazzami, B; Roohi, A; Nedjat, S; Dolmatova, E (19 December 2014). "Local intramuscular transplantation of autologous mononuclear cells for critical lower limb ischaemia". *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 12: CD008347. doi:10.1002/14651858.CD008347. pub3. PMID 25525690.
67. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab G, Storkey H (Dec 2005). "Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial". *Lancet*. 366: 1925–34. doi:10.1016/S0140-6736(05)67704-5. PMID 16325694.

68. Conte, MS (May 2010). "Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) and the (hoped for) dawn of evidence-based treatment for advanced limb ischemia". *Journal of Vascular Surgery*. 51 (5 Suppl): 69S–75S. doi:10.1016/j.jvs.2010.02.001. PMID 20435263.
69. "Gene Therapy for PAD Approved". December 6, 2011. Archived from the original on September 3, 2015. Retrieved August 5, 2015.
70. Deev, R.; Bozo, I.; Mzhavanadze, N.; Voronov, D.; Gavrilenko, A.; Chervyakov, Yu.; Staroverov, I.; Kalinin, R.; Shvalb, P.; Isaev, A. (13 March 2015). "pCMV-vegf165 Intramuscular Gene Transfer is an Effective Method of Treatment for Patients With Chronic Lower Limb Ischemia". *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 20: 473–82. doi:10.1177/1074248415574336. PMID 25770117. Retrieved 5 August 2015.
71. Overview of Buerger's disease, Mayo Clinic, by Mayo Clinic Staff, retrieved February 13, 2016
72. Thromboangiitis obliterans, Medline Plus, U.S. National Library of Medicine, retrieved February 13, 2016
73. von Winiwarter F (1879). "Ueber eine eigenthumliche Form von Endarteriitis und Endophlebitis mit Gangran des Fusses". *Arch Klin Chir*. 23: 202–26.
74. Buerger L (1908). "Thrombo-angiitis obliterans: a study of the vascular lesions leading to presenile spontaneous gangrene" (PDF). *Am J Med Sci*. 136: 567–80. doi:10.1097/00000441-190810000-00011.
75. J. Olin, Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease), *N. Engl. J. Med.* 343 (12) (2000 Sep 21) 864e869.
76. K. Gallagher, M. Tracci, S. Scovell, Vascular arteritides in women, *J. Vasc. Surg.* 57 (2013) 27Se36S.
77. Tanaka K (1998). "Pathology and pathogenesis of Buerger's disease". *Int J Cardiol*. 66: S237–42. doi:10.1016/s0167-5273(98)00174-0. PMID 9951825.
78. Fazeli B, Ravari H, Farzadnia M (July 2011). "Does a species of Rickettsia play a role in the pathophysiology of Buerger's disease?". *Vascular*. 20: 334–336. doi:10.1258/vasc.2011.cr0271. PMID 21803838.
79. R. Małecki, K. Zdrojowy, R. Adamiec, Thromboangiitis obliterans in the 21st century a new face of disease, *Atherosclerosis* 206 (2009) 328e334.
80. M. Azizi, P. Boutouyrie, A. Bura-Riviere, S. Peyrard, S. Laurent, J. Fiessinger, Thromboangiitis obliterans and endothelial function, *Eur. J. Clin. Investig.* 40 (2010) 518e526.
81. G. Piazza, M. Creager, Thromboangiitis obliterans, *Circulation* 121 (2010) 1858e1861.

82. B. Fazeli, S. Rezaee, A review on thromboangiitis obliterans pathophysiology: thrombosis and angiitis, which is to blame? *Vascular* 19 (2011) 141e153.
83. Ferri, Fred F. (2003). *Ferri's Clinical Advisor 2004: Instant Diagnosis and Treatment*. 6th edition. p. 840. ISBN 0323026680.
84. Porth, Carol (2007). *Essentials of Pathophysiology: Concepts of Altered Health States*, 2nd ed. Lippincott Williams&Wilkins. p. 264. ISBN 9780781770873.
85. Olin JW (September 2000). "Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease)". *N Engl J Med*. 343 (12): 864–9. doi:10.1056/NEJM200009213431207. PMID 10995867.
86. *Atlas of Clinical Diagnosis* 2e. Elsevier Health Sciences. 2003. p. 238. ISBN 9780702026683.
87. S. Dimick, A. Goh, E. Cauzza, L. Steinbach, I. Baumgartner, E. Stauffer, et al., Imaging appearances of Buerger's disease complications in the upper and lower limbs, *Clin. Radiol*. 67 (2012) 1207e1211.
88. A. Berti, C. Campochiaro, Painful fingers, *Eur. J. Intern. Med*. 24 (2013) 63e64.
89. I. Del Conde, C. Peña, Buerger disease (thromboangiitis obliterans), *Tech. Vasc. Interv. Rad*. 17 (2014) 234e240.
90. U. Goçen, A. Atalay, L. Deniz, Succesfull multidisciplinary treatment in a case of Buerger, *J. Cardiovasc. Dis. Res*. 4 (2013) 198e200.
91. B. Fazeli, H. Ravari, R. Assadi, Natural history definition and a suggested clinical approach to Buerger's disease: a case-control study with survival analysis, *Vascular* 20 (2012) 198e202.
92. P. Lawrence, O. Lund, J. Jimenez, R. Muttalib, Substitution of smokeless tobacco for cigarettes in Buerger's disease does not prevent limb loss, *J. Vasc. Surg*. 48 (2008) 210e212.
93. J. Seebald, L. Gritters, Thromboangiitis obliterans (Buerger disease), *Radiol. Case Rep*. 10 (2015) 9e11.
94. J. De Haro, F. Acin, S. Bleda, C. Varela, L. Esparza, Treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) with bosentan, *BMC Cardiovasc. Disord*. 12 (2012) 5.
95. B. Noçel, R. Panizzon, Use of duplex ultrasonography in the treatment of thromboangiitis obliterans with iloprost, *Dermatology* 208 (2004) 238e240.
96. A. Bozkurt, C. K€oksal, M. Demirbas, A. Erdogan, A. Rahman, U. Demirkiliç, et al., A randomized trial of intravenous iloprost (a stable prostacyclin analogue) versus lumbar sympathectomy in the management of Buerger's disease, *Int. Angiol*. 25 (2006) 162e168.

97. The European TAO Study Group, Oral iloprost in the treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial, *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 15 (1998) 300e307.
98. J. De Haro, S. Bleda, F. Acin, An open-label study on long-term outcomes of bosentan for treating ulcers in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease), *Int. J. Cardiol.* 177 (2014) 529e531.
99. B. Fernandez, D. Strootman, The prostacyclin analog, treprostinil sodium, provides symptom relief in severe Buerger's disease: a case report and review of literature, *Angiology* 57 (2006) 99.
100. G. Ouma, B. Zafir, E. Mohler, M. Flugelman, Therapeutic angiogenesis in critical limb ischemia, *Angiology* 64 (2012) 466e480.
101. S. Saito, K. Nishikawa, H. Obata, F. Goto, Autologous bone marrow transplantation and hyperbaric oxygen therapy for patients with thromboangiitis obliterans, *Angiology* 58 (2007) 429e434.
102. Z. Boda, M. Udvardy, K. R_azs_o, K. Farkas, J. T_oth, L. J_ambor, et al., Stem cell therapy: a promising and prospective approach in the treatment of patients with severe Buerger's disease, *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 15 (2009) 552e560.
103. [31] S. Heo, Y. Park, E. Kang, K. Park, Y. Do, K. Kang, et al., *Sci. Rep.* 6 (2016 Jan 21) 19690.
104. Hussein EA, el Dorri A (1993). "Intra-arterial streptokinase as adjuvant therapy for complicated Buerger's disease: early trials". *International surgery.* 78 (1): 54–8. PMID 8473086.
105. P. Dargon, G. Landry, Buerger's disease, *Ann. Vasc. Surg.* 26 (2012) 871e880.
106. L. Graziani, L. Morelli, F. Parini, L. Franceschini, P. Spano, S. Calza, et al., Clinical outcome after extended endovascular recanalization in Buerger's disease in 20 consecutive cases, *Ann. Vasc. Surg.* 26 (2012) 387e395.
107. L. Yuan, Z. Li, J. Bao, Z. Jing, Endovascular SilverHawk directional atherectomy for thromboangiitis obliterans with occlusion of the popliteal artery, *Ann. Vasc. Surg.* 28 (2014), 1037.e11e1037.e14.
108. J. Mills, Buerger's disease in the 21st century: diagnosis, clinical features, and therapy, *Semin. Vasc. Surg.* 16 (2003) 179e189.
109. K. O'Connor, J. Grady, C. Moore, Hallux amputation in combination with a lumbar sympathectomy for treatment of a non-healing ulceration in a patient with Buerger's disease, *J. Foot Ankle Surg.* 35 (1996) 339e343.
110. T. De Giacomo, E. Rendina, F. Venuta, D. Lauri, E. Mercadante, M. Anile, et al., Thoracoscopic sympathectomy for symptomatic arterial obstruction of the upper extremities, *Ann. Thorac. Surg.* 74 (2002) 885e888.

111. K. Paraskevas, C. Liapis, D. Briana, D. Mikhailidis, Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): searching for a therapeutic strategy, *Angiology* 58 (2007) 75e84.
112. R. Roncon-Albuquerque, P. Serrão, R. Vale-Pereira, J. Costa-Lima, R. Roncon-Albuquerque Jr., Plasma catecholamines in Buerger's disease: effects of cigarette smoking and surgical sympathectomy, *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 24 (2002) 338e343.
113. N. Liew, L. Lee, N. Hanipah, T. Gee, M. Jabar, Pathogenesis and management of Buerger's disease, *Int. J. Low. Extrem. Wounds* 14 (3) (2015) 231e235.
114. W. Amann, P. Berg, P. Gersbach, J. Gamain, H. Raphael, T. Ubbink, Spinal cord stimulation in the treatment of non-reconstructable stable critical leg ischaemia: results of the European peripheral vascular disease outcome study (SCS-EPOS), *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 26 (2003) 280e286.
115. M. Deogaonkar, Z. Zibly, K. Slavin, Spinal cord stimulation for the treatment of vascular pathology, *Neurosurg. Clin. N. Am.* 25 (2014) 25e31.
116. K. Meier, Spinal cord stimulation: background and clinical application, *Scand. J. Pain* 5 (2014) 175e181.
117. H. Klomp, E. Steyerberg, J. Habbema, H. van Urk, What is the evidence on efficacy of spinal cord stimulation in (subgroups of) patients with critical limb ischemia? *Ann. Vasc. Surg.* 23 (2009) 355e363.
118. P. Gersbach, V. Argitis, J. Gardaz, L. von Segesser, E. Haesler, Late outcome of spinal cord stimulation for unreconstructable and limb-threatening lower limb ischemia, *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 33 (2007) 717e724.
119. T. Ubbink Dirk, Hester Vermeulen, Spinal cord stimulation for nonreconstructable chronic critical leg ischaemia, *Cochrane Database Syst. Rev.* (2013). The Cochrane Library, Issue 4, Art. No. CD004001.
120. L. Niclauss, A. Roumy, P. Gersbach, Spinal cord stimulation in thromboangiitis obliterans and secondary Raynaud's syndrome, *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 36 (2013) e9e11.
121. Frialde, Mike (December 10, 2015). "Duterte: I may not last 6 years in office". *The Philippine Star*. Retrieved December 17, 2015.
122. John A. Kaufman, Michael J. Lee. *Vascular and Interventional Radiology*. (2013) ISBN: 9780323045841
123. Pooley RA, McKinney JM, Miller DA. The AAPM/RSNA physics tutorial for residents: digital fluoroscopy. *Radiographics*. 2001 Mar-Apr;21(2):521-34. DOI: 10.1148/radiographics.21.2.g01mr20521
124. Mark G. Cowling. *Vascular Interventional Radiology*. (2012) ISBN: 9783642278778

125. Allisy-Roberts PJ, Williams J. Farr's Physics for Medical Imaging, second edition (2008). ISBN: 9780702028441
126. 1. Kremkau FW. Sonography Principles and Instruments. Saunders. ISBN:143770980X.

