

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**TROMBOANJİİTİS OBLİTERANS (BUERGER) HASTALARINDA
İLOPROST İSİMLİ PROSTAGLANDİN I₂ (PGI₂) ANALOĞU OLAN
İLACIN KLİNİK ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Ali Kaygın

**Tez Yöneticisi
Prof. Dr.Münacettin Ceviz**

**Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2006**

İÇİNDEKİLER**Sayfa No**

Onay.....	II
Teşekkür.....	III
Türkçe Özet.....	IV
İngilizce Özet.....	V
Kısaltmalar.....	VI
Tablolar.....	VII
Şekiller.....	VII
Giriş.....	1
Genel Bilgiler.....	3
Epidemiyoloji.....	3
Etiyoloji ve Patogenez.....	7
Tanı.....	11
Tedavi.....	18
Materyal – Metod.....	31
Sonuçlar.....	36
Tartışma.....	41
Kaynaklar.....	46

TEZ ONAY BELGESİ

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Kararı ile "Tromboanjitis Obliterans (Buerger) Hastalarında İloprost İsimli Prostaglandin I₂ (PGI₂) Analogu Olan İlacın Klinik Etkilerinin Değerlendirilmesi" adlı tez konusunun Araştırma görevlisi Dr. Mehmet Ali Kaygın, tarafından çalışılması uygun görülmüş, seçilen konu incelenmek üzere Etik ve Cerrahi Kurullara gönderilmiştir. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 11.02.2004 tarih, 1 No'lu Kararı ve Cerrahi Kurulun 25.03.2004 tarih ve 12 No'lu kararı ile tezin çalışılması uygun görülmüştür. Çalışılmakta olan tezin isminde PGI₂ yerine PGE₁ şeklinde sehven yapılmış olan yazım yanlışlığı, Cerrahi Kurulun 08.11.2005 tarih ve 10 No'lu kararı ile düzeltilip çalışmanın devam edilmesi uygun görülmüştür.

III

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince büyük özveride bulunan ve emekleri olan başta Prof. Dr. Hikmet KOÇAK olmak üzere, tezimi hazırlarken bilgi ve deneyimlerinin yanında bana her zaman ve her konuda yardımını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Münacettin CEVİZ'e ve kliniğimizde görevli diğer öğretim görevlilerine, her konuda bana destek olan eşim Şenay ve oğlum S. Melih'e, çalışmanın yürütülmesi esnasında sağladığı destek ve yardımları nedeniyle Nükleer Tıp Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Ali ŞAHİN, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Ali Fuat ERDEM'e ve asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta servisimizdeki asistan arkadaşlarım olmak üzere, tüm klinik çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Mehmet Ali Kaygın
Erzurum - 2006

ÖZET

Tromboanjiitis obliterans (TAO) günümüzde sigara kullanımının ve teknolojiye bağlı ilerlemelere bağlı hava kirliliğinin artması nedeniyle yaygın bir vasküler patoloji olarak karşımıza çıkmaktadır. Patogenezinin tam olarak aydınlatılamaması nedeniyle de tanı, tedavi ve profilaksisi zordur. Bu çalışmada tromboanjiitis obliterans tanısı konulmuş yaşları 20–55 arasında değişen 15 hastada (1 kadın, 14 erkek) stabil bir PGI₂ analogu olan iloprost kullanılarak istirahat ağrısı, kladikasyo mesafesinde artma, yaralarda iyileşme ve ayak bileği/brakiyal indekse etkileri prospektif olarak değerlendirildi. Hastalara %5 dekstroz çözeltisi içinde 0,5-2 ng/kg/dk dozunda iloprost 6 saatte gidecek şekilde 28 gün intravenöz olarak uygulandı. İloprost'la tedaviye başladıktan sonra birinci, üçüncü, yedinci ve yirmi sekizinci günler ile altıncı aydaki tedavi etkinliği, tedavi öncesine göre mevcut semptom ve bulgularla karşılaştırılarak değerlendirildi. Yirmi sekizinci gün ve altıncı aydaki bulgular iloprost kullanımında önceki bulgulara göre iyileşme yönünde yararlı bir etkiye sahip olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p<0.05).

Hastalarda iloprost tedavisinin değerlendirilmesinde sadece subjektif bulgular değil aynı zamanda hastalara tedavi öncesi ve tedavi sonrasında (altıncı ayda) 20 mCi Tc-99m piroposfat enjeksiyonları yapılarak alt ekstremitelerde baldır bölgelerinden onbeşinci dakika (egzersiz) ve birinci saatte (istirahat) olmak üzere posteriyor pozisyonda görüntüler alınarak perfüzyon oranlarındaki artışlar değerlendirildi. Tedavi sonrasındaki perfüzyon oranlarındaki artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05).

İloprost'la 28 günlük tedavi süresince tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek şiddette yan etki ortaya çıkmadı. Tedavi öncesi ve sonrasında hematolojik ve biyokimyasal parametreler arasında anlamlı bir fark yoktu.

Sonuç olarak, bu çalışmada tromboanjiitis obliteranslı hastalarda iloprost kullanımı, iskemik ülserlerin iyileşmesinde, kladikasyo mesafesinin artmasında, istirahat ağrılarının geçmesinde, ayak bileği / brakiyal indeksin artmasında belirgin yararlı etkileri olduğu ve bu tedavinin yararlı etkilerinin altı ay sonrasına kadar devam ettiği subjektif ve sintigrafik olarak gösterilmiştir.

Anahtar sözcükler: İloprost, Tromboanjiitis obliterans, sintigrafi, prostasiklin(PGI₂).

SUMMARY

Thromboangiitis obliterans (TAO) appears as a common vascular pathology because of increased smoking and air pollution due to technological progress growing rapidly. As its pathogenesis is not exactly explained, its diagnosis, treatment and prophylaxis is difficult. In this study resting pain, increasing of claudication distance, wound healing and ankle/brachial index were prospectively evaluated in 15 patients (1 woman, 14 men) diagnosed with TAO, ages between 20 and 55, by using iloprost which is a stable PGI₂ analogue. 0,5-2 ng/kg/min dose iloprost was administered intravenously in 5 % dextrose in 6 h for 28 days. The efficiency of the treatment on the 1st, 3th, 7th and 28th day and 6th month of the treatment with iloprost was evaluated by comparing the symptoms and findings before the treatment. It was found that the findings on 28th day and 6th month had beneficial therapeutic effects according to the findings before iloprost administration and were statistically different ($p < 0.05$).

For the evaluation of the efficiency of iloprost not only the subjective findings, but before and after treatment (6th month) the increase of perfusion rate by posterior images at shank region of the lower extremity at 15th min (exercise) and 1st h (resting) after 20 mCi Tc-99m tetrofosmin injection were evaluated. The increase of perfusion rate after treatment was statistically different ($p < 0.05$).

During 28 days of treatment by iloprost no side effects needed to stop the treatment were observed. There were no significant differences between the hematological and biochemical parameters before and after the treatment.

As conclusion, it was shown in this study as subjective and scintigraphically that iloprost administration to the patients with thromboangiitis obliterans had obvious beneficial efficiency for healing of ischemic ulcer, increasing of claudication distance, recovery of resting pain and increase of ankle/brachial index and these beneficial effects had continued for 6 months.

Key words: Iloprost, Thromboangiitis obliterans, scintigraphically, prostacyclin (PGI₂).

KISALTMALAR:

- **TAO**.....Trombo Anjiitis Obliterans
- **PGI₂**..... Prostaglandin I₂ (Prostasiklin)
- **PGE₁**..... Prostaglandin E₁
- **CRP**..... C-Reaktif Protein
- **PMNL**..... PoliMorfo Nükleer Lökosit
- **HLA** Human Lökosit Antijen
- **ASO**..... Atero Sklerozis Obliterans
- **CREST**...Calcinosis, Raynaud, Esophageal dysmotility, Sclerodactyly, Telangiectasia
- **SLE**..... Sistemik Lupus Eritamatozus
- **USG**..... Ultra Sono Grafi
- **ABI**..... Ayak bileği/Brakiyal Indeks
- **L_{1,2}**..... Lomber vertebra
- **c-AMP**.... Cyclic Adenozin Mono Fosfat
- **ATP**..... Adenozin Tri Fosfat
- **5-HT**..... 5-Hidroksi Tripamin (Serotonin)
- **KOAH**.... Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
- **SVS**..... Society of Vascular Surgery
- **ISCVS**..... International Society of Cardiovascular Surgery
- **Ct**..... Caunt
- **Ci**..... Curie
- **keV**..... kilo elektro Volt
- **ROI**..... Region Of Interest
- **TASC**..... Treatment Accountability for Safer Communities

VII

TABLolar :

Tablo 1: Periferik arter hastalıklarında Fontaine sınıflaması	6
Tablo 2. TAO ile aterosklerozis obliterans arasındaki mikroskopik farklar	8
Tablo 3: Mills ve Porter'a göre major ve minör kriterler.	12
Tablo 4. TAO'da Klinik Bulgu Ve Semptomlar (Çoktan aza doğru)	13
Tablo 5: TAO ile Aterosklerozis obliterans (ASO) arasındaki farklar.	14
Tablo 6: Tromboanjitis obliteranstaki arteriyografik özellikler.	16
Tablo 7. Ayak Bileği / Brakiyal İndeks (ABI)	17
Tablo 8: Hastaların demografik özellikleri.	32
Tablo 9: İloprost'la tedavi öncesi ve tedavi sonrası sintigrafik olarak % perfüzyon rezervleri.	39
Tablo 10,11: Her iki alt ekstremitenin iloprostla tedavi öncesi ve tedavi sonrası sintigrafik olarak % perfüzyon sonuçlarının karşılaştırılması (t- testi).	40

ŞEKİLLER :

Şekil 1: İloprost'un mikrodolaşım üzerine etkileri.	26
Şekil 2: İloprost'un farmakolojik etkileri.	27

GİRİŞ

Buerger hastalığı ya da tromboanjitis obliterans (TAO) günümüzde sigara içiciliğinin ve teknolojideki hızlı ilerlemelere bağlı solunan hava kirliliğinin artması, yapılan çeşitli araştırmalara rağmen patogenezinin tam olarak aydınlatılamamış olması nedeniyle hem tanı ve tedavi, hem de profilaksi açısından yaygın bir vasküler patoloji olarak karşımıza çıkmaktadır.

Tromboanjitis obliterans en çok üst ve alt ekstremitelerdeki küçük ve orta çaplı arterleri ve venleri etkileyen aterosklerotik olmayan kısmi tutulumu neden olan kronik gidişli, zaman zaman akut alevlenmeler gösteren, segmental inflamatuvar karakterde, tıkaçıcı bir vaskülitir. Daha sık rastlanan vaskülitlerden damar duvarını göreceli olarak sağlam kısımlar bırakan büyük oranda inflamatuvar özellikler taşıyan inflame trombus oluşumu ile ayrılır (1).

Von Winiwarter 1879 yılında 57 yaşında 12 yıldır ayak ağrısı öyküsü olan takibinde gangrene olup amputasyona giden bir erkek hastanın bulgularını yayınlamış ve aterosklerozdan farklı tıkaçıcı bir arter hastalığına dikkati çekmiş ve bu hastalığa endarteritis obliterans adını vermiştir. Patolojik incelemeler sonucunda intimal proliferasyon, trombus ve fibrosis görülmüştür. İlk kez Von Winiwarter ampute edilen bölümdeki endarterit ve endoflebitin aterosklerozdan farklı olduğunu bildirmiştir.

1908 yılında Leo Buerger "Tromboanjitis Obliterans" olarak adlandırdığı hastalığın klinik ve patolojik özelliklerini 11 hastada ayrıntılı ve doğru tanımlamasını yapmıştır (3).

Tromboanjitis obliterans olarak isimlendirmenin sebebi akut safhadaki histolojik tabloda hem arterde hem de venede belirli iltihabi reaksiyon ve trombozun ön planda bulunmasıdır. Patolojik olarak kan damarı duvarının göreceli olarak korunduğu yüksek oranda hücresel ve inflamatuvar bir trombus vardır.

Buerger'in kapsamlı yayınından bir süre sonra Allen ve Brown 1922–1926 yılları arasında Mayo Klinik'te incelediği çoğu fazla oranda sigara içicisi olan Yahudi ve erkek olan tromboanjitis obliteranslı olgulara ait bulguları bildirmişlerdir. Bu olguların ayaklarında klodikasyo, parmaklarda gangrenöz ülserler veya parmakları veya ayağın tamamını kaplayan gangrenler geliştiğini rapor etmişlerdir. Her ne kadar Allen ve Brown, tromboanjitis obliteransın enfeksiyöz kökenli bir hastalık olduğu hipotezini öne sürmüşlerse de patolojik olarak tanım Buerger'in orijinal raporu ile aynı idi (1).

Tromboanjitis obliterans tipik olarak fazla miktarda sigara içen gençlerde ve özellikle erkeklerde görülür. Sigarayı bırakma ve sigara içilen ortamdan

uzaklaşmadıkça tedavisi tartışmalıdır. Her ne kadar nadiren fatal olsa da, bildirilen majör amputasyon sıklığı %70'e varan aterosklerotik iskemi nedeniyle yapılan amputasyon oranlarından daha fazladır ve hastalık esas olarak distal arterleri etkilediğinden rekonstrüktif cerrahi nadiren olasıdır veya başarılıdır (4).

Bu çalışmanın amacı, TAO'lu olgularda cerrahi rekonstrüksiyon, sempatektomi ve ilaç tedavileri gibi birçok tedavi protokolleri olan bu hastalıkta ilaç tedavi grubundan biri olan prostaglandin I₂ (prostasiklin-PGI₂) analogu iloprost tedavisinin etkilerinin değerlendirilmesidir.

GENEL BİLGİLER

1.Epidemiyoloji:

Tromboanjitis obliterans, hemen hemen tüm coğrafi bölgelerde görülmesine rağmen Orta ve Uzak Doğu ülkelerinde, Kuzey Amerika ve Avrupa'da görülenlerden daha yaygın olarak ortaya çıkmaktadır (5,6). Buerger hastalığının görülme oranları Amerika Birleşik Devletlerinde %1'in altında, Avrupa da %0,5 – 5 oranında, Uzak Doğuda %32 oranında ve ülkemizde %10 civarındadır (7). Tromboanjitis obliterans insidansı, olasılıkla daha ciddi tanı kriterlerinin uygulanmasıyla Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da azalma göstermiştir (1).

Mayo klinikte TAO tanısı konan hastaların sayısı 1947 yılında 104/100000 iken, 1987 yılında bu oran 12.6/100000'e gerilemiştir (8). Buerger hastalığı prevalans oranlarının Avrupa ve diğer ülkelerde çok değişken olduğu birçok çalışmayla gösterilmiştir. Batı Avrupa ülkelerinde %0,5–5,6, Hindistan'da %45–63, Kore ve Japonya'da %16–66, İsrail'de Aşkenazi ırkından olan Yahudilerde %80 arasında değişmektedir (9,10).

Wessler, uzun süreli çalışması sonrasında literatürdeki çeşitli görüşleri karşılaştırmış ve TAO'un, aterosklerozis obliteransın sık rastlanmayan bir formu şeklinde tanımlamıştır. Fakat Mc. Kusick, Goodman, Shaltz, Brown gibi araştırmacılar bu görüşü karşı çıkarak TAO'nun aterosklerozisden farklı bir antite olduğunu ve klasik görüşün doğruluğunu savunmuşlardır (11,12).

Hill ve arkadaşları, Buerger hastalığı tanısı almış hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışma analiz sonuçlarını yayınlamışlardır. Hastaların tamamı sigara kullanıyordu. Burada sigara ve diğer tütün ürünleri kullanımı, soğuk hasarı ve mikotik enfeksiyon gibi çevresel faktörlerin TAO' da önemli olduğunu açıklamışlardır.

Hastalık daha çok erkeklerde ve 20–40 yaşları arasında görülür (%98). 1970'den önceki yayınlarda tromboanjitis obliteransın kadınlardaki insidansı %1-2 arasında olduğu bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kadınlarda TAO görülme oranları %5–30 arasında değiştiği rapor edilmiştir (13,14,15,16). İnsidanstaki bu kadar belirgin artışın nedeni bilinmemektedir. En önemli nedenin sigara içen kadın sayısındaki artış olduğu yönündedir. Fakat Japon kadınlarında Buerger hastalığı prevalansı sigara içen kadın sayısında artışla karşılaştırıldığında göreceli olarak düşük olduğu gözlenmiştir (17,18). Buradan TAO gelişmesinde sigaradan başka faktörlerinde sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Zencilerde nadiren görülmesine karşın Yahudilerde sıklıkla görüldüğü ileri sürülmüşse de daha sonra ki çalışmalar bu kanıyı desteklememiştir (1). Bu insidans TAO tanısı koymak için kullanılan kriterlere bağlı olarak değişkenlik gösterdiği kanısı daha yaygın bir görüştür.

En sık olarak alt ekstremitte orta ve küçük çaptaki arterler tutulur. Üst ekstremitte arterleri daha az oranlarda tutulum gösterir. Hastalığın alt ekstremitelerdeki seyri üst ekstremitelere oranla daha şiddetlidir. Nadir olarak visseral ve intestinal arterleri de tutabilen bir hastalıktır.

Tromboanjitis obliteransın seyrinde dört ekstremitte tutulumunun olması ve hastaların yarısında ortaya çıkıyor olması, diğer arteryel tıkaçıcı hastalıklardan farklı olarak, tromboanjitis obliterans için karakteristik bir bulgu sayılabilir. Hastalarda genellikle aorto-iliak tutulum yoktur. Hastalarda tanı konulduğunda; İnfrapopliteal tutulum %55–60, femoro-popliteal tutulum %30, iliak arter tutulumu %10 oranlarındadır.

Anatomik ve Fizyopatolojik bilgi:

İnsan embriyosunun damar sistemi, embriyonik gelişimin üçüncü haftasının ortasında belirir. Üçüncü haftanın başlarında vitellüs kesesi duvarındaki visseral mezoderm içinde yer alan mezoderm hücreleri ve kan damarlarına farklanır. Anjioblast adı verilen bu hücreler anjiyojenik hücre kümeleri olarak adlandırılan küme ve kordonlar oluştururlar. Bunlar daha sonra intersellüler yarıkların birbirleriyle birleşmesiyle kanalize olur, yani lümenleri açılır ve damar sistemi meydana gelir (2).

Arterler vücudun bütün bölümlerine besin, oksijen ve hücreler için gerekli olan diğer faktörleri taşıyan yapılardır.

Arterler, yapılarına göre dört grupta sınıflandırılırlar:

1. Büyük (elastik, iletici) arterler
2. Orta (müsküler, dağıtıcı) arterler
3. Küçük arterler
4. Arteriyoller (prekapiller)

Kapiller damarlar ve venüller dışındaki bütün kan damarları genel olarak üç tabakadan oluşurlar. Bu tabakaların yapılanmaları damarların çeşitlerine göre farklılık gösterebilir.

Arteriyel yapıların hepsinde içten dışa doğru; Tunika intima (iç tabaka), tunika media (orta tabaka) ve tunika adventisya (dış tabaka) olarak isimlendirilen duvar katlarından oluşmaktadır.

Tunika intima tabakası, içte endotel hücre sıraları, bunun altında bazal lamina ve gevşek bir fibroelastik bağ dokusundan oluşan subendotelial tabakadan meydana gelir.

Tunika media tabakası, sirküler düzenlenmiş düz kas hücrelerinden meydana gelen bir yapı tarafından oluşturulur.

Tunika adventisya tabakası ise daha çok uzunlamasına düzenlenmiş kollajen ve elastik fibrillerden meydana gelir.

Kan damarlarının sinir innervasyon özellikleri şu şekildedir. Kan damarı duvarlarındaki düz kaslar myelinsiz sempatik sinir ağı (vazomotor sinirler) ile innerve edilir. Bu sinirler norepinefrin içerirler. Norepinefrin salınımı damarlarda vazokonstrüksiyona neden olur. Venlerde ise sinir uçları hem adventisyada hem de mediada bulunur. Fakat total sinir yoğunluğu açısından arterler daha zengindir.

Arterler içinde akan kan, silindirik, rijit borular içinde akan sıvıların tabii olduğu laminar (çizgisel) akım özelliğindeki hemodinami kanunlarına uyar. Silindirik, rijit borular içinde akan sıvı, basıncın yüksek olduğu yerden basıncın düşük olduğu yere doğru düzgün bir şekilde akar. Arterler içindeki akım bazı özelliklerle rijit borulardaki akımdan farklılık gösterir. Arter içindeki akım kalp atımıyla değişen pulsatil bir akımdır. Arter, damar duvarı elastik yapı özelliği nedeniyle sistolde genişler, diyastolde eski çapına geri döner ve çap sürekli olarak değişime uğrar. Bu çap değişimlerine bağlı olarak kan damarları içinde girdaplı (türbülant) akım meydana gelir.

Organizmada kan akımına karşı olan kuvvetin yani oluşan direnç büyüklüğü, kanın vizkositesi ve damarın uzunluğu ile doğru, damarın çapı ve iki uç arasındaki basınç farkı ile ters orantılıdır. Damar sisteminin herhangi bir bölümündeki akım, o bölümdeki etkin perfüzyon basıncının damar direncine bölümüne eşittir. Etkin perfüzyon basıncı, damar içerisinde arteriyel uçtaki ortalama basınç ile venöz uçtaki ortalama basınç arasındaki fark olarak hesaplanır.

Perfüzyon basıncı= Arteriyal basınç - venöz basınç

Ekstremitelerde akan kan akımı azalmaya başladığı an vücut bunu tolare edebilmek için bazı tedbirler alır ve bu azalmayı gidermeye çalışır. Örneğin, cilt ve kas dokuları, fizyolojik veya patolojik değişimlerde mevcut arterlerinde direnci azaltarak kan akımını aynı seviyede tutmaya çalışır. Darlık kritik bir seviyeye ulaştınca kan akımındaki azalma kaçınılmaz olur. Bazen stenoza uğramış bir damarın distalinde bazen nabız alınabilir. Bu durum daha çok arteriyoller direncin yüksek olduğu ekstremitelerde görülür, fakat bu nabız hareketle kaybolabilir. Hareketle kaybolmasının nedeni kan akımının kas dokusuna yönlendirilmesidir.

Arteriyel sistemde mikrosirkulasyonu oluşturan kollateral dolaşımında mevcuttur. Kollateral arteriyel yapıda bir kapiller ve bir de kollateral venöz sistemi vardır. Bazı durumlarda (anormal vasküler anatomi, ileri yaş, hastalıklar, kolateral dolaşımın az olduğu yerlerde olan tıkanıklıklar gibi) kollateral dolaşım yetersiz kalmaktadır ve tıkanıklığın distalinde beslenme bozukluklarına bağlı patolojiler ortaya çıkmaktadır.

Diğer kronik tıkaçıcı damar hastalıklarının derecelendirilmesinde kullanılan Fontaine sınıflandırılması (Tablo. 1), tıkaçıcı damar hastalığı grubundan olan Buerger için de kullanılmaktadır.

Tablo 1: Periferik arter hastalıklarında Fontaine sınıflaması

SINIFLAMA	SINIFLAMANIN AÇIKLAMASI
FONTAİNE I	Ciltte hafif iskemi mevcut. Arterde nabız alınabilir ya da alınmayabilir. Hastalar etkilenmiş olan ekstremitelerde üşüme, soğukluk, solukluk, çabuk yorulma ve karıncalanmadan yakınırılar.
FONTAİNE II	Egzersiz ile ekstremitelerde ağrı ve intermittan klodikasyo ortaya çıkar, dinlenmekle geçer. Hasta belirli bir mesafe yürüyünce arteriyel tıkanmanın seviyesine göre bacaklarında ve baldırında şiddetli ağrı hisseder. Yürüme mesafesi hastalık ilerledikçe kısalır.
FONTAİNE II_A FONTAİNE II_B	Kladikasyo mesafesi 200 metrenin üzerinde Kladikasyo mesafesi 200 metrenin altında
FONTAİNE III	İstirahat ağrısı mevcuttur. Hastalık ilerledikçe ağrılar gece uykudan uyandıracak kadar şiddetli bir hal alır.
FONTAİNE IV	Etkilenen ekstremitelerde ülser, gangren ve nekroz mevcuttur.

2. Etiyoloji ve Patogenez:

Günümüzde tromboanjitis obliterans etiyojisini tam olarak neyin etkilediği ve ortaya çıkardığı tam olarak bilinmemektedir. Fakat sigara ve tütün ürünlerinin kullanımının asıl hastalığı tetikleyen unsur olduğu bilinmektedir. Erkeklerde sıklıkla görülmesine karşın bazı yayınlarda kadınlarda da görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir (%11-23) (8,19,20). Fakat Japonya ve diğer Asya ülkelerindeki kadınlarda sigara kullanımının artmasına rağmen Buerger hastalığı prevalansı düşüktür (17,18,21).

TAO, primer olarak periferik damarların hastalığıdır. En fazla alt ekstermite tutulumu vardır. Olguların %25'inde her dört ekstremitede hastalığa katılır. En sık rastlanan lokalizasyonlar; alt ekstremitede arteriya tibialis anterior, posterior, plantaris, üst ekstremitede a. radialis, ulnaris, palmaris, ve dijital arterlerdir (1,22,23).

TAO'daki patoloji periarteritis veya periflebitis olarak başlar, dıştan içe doğru damarın bütün tabakalarını ve intmayı tutar. Bunu hızlı bir şekilde endotel çoğalması ve ileri safhada sekonder trombüs oluşumu izler. Aşırı bir fibroblastik bir reaksiyon vardır. Buerger hastalığı olan hastaların periferik damarlarında endotel bağımlı vazorelaksasyonda bozukluk vardır (24).

Hastalık bir anjiitis olarak ortaya çıkar ve sekonder olarak vasküler tromboz oluşumu ve ataklar ile kronik bir seyir gösterir. TAO, bir tip vaskülit olsa da diğer vaskülitlerden bazı önemli noktalarda ayrılır. TAO'yu diğer vaskülitlerden ayıran iki önemli ayırıcı özellik mevcuttur. Birincisi, patolojik olarak inflamasyon arter ve venin tüm tabakalarını tutar (panarterit-panflebit). İkinci ayırıcı özellik, TAO'daki trombüs, yüksek oranda hücrel ve inflamatuvar hücre içeriği vardır ve damar duvarında hücrel aktivite daha azdır, kısmen damar duvarı korunmuştur.

Hastalıktan etkilenmiş arterler histolojik olarak incelenecek olursa endotel hücrelerinde ve arter duvarının bütün segmentlerinde fibroblastların aşırı şekilde proliferasyonu olduğu görülür. Oluşan proliferasyon ve fibrozis arter duvarının bir taraftan kalınlaştırırken bir taraftan lümenin tıkanmasına neden olur. Tutulan arterlerde ateroskleroz yoktur ve aterosklerozun aksine tutulum segmenter özellik gösterir. Tutulan damarın hasta segmentleri arasında normal damar bölgeleri bulunur. Hastalık iyileşme ve alevlenmeler ile seyredir. Hastalığın her atağında arterin başka bir segmenti tutulum gösterir. Tutulum gösteren arter içindeki trombozun proksimal kısmı taze, kırmızı renkte ve arter duvarına hafif yapışık özelliktedir. Aterosklerozis ile TAO arasındaki farklar Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. TAO ile aterosklerozis obliterans arasındaki mikroskopik farklar

	TROMBOANJİİTİS OBLİTERANS	ATEROSKLEROZİS OBLİTERANS
Tıkaçıcı trombüs	Bol miktarda fibroblast nükleusu ihtiva eder. (Bol hücreli organizasyon)	Az hücre nükleusu ihtiva eder
İntima Tabakası	Endotel proliferasyonu nedeniyle yaygın olarak kalınlaşmıştır. Lipid ve kalsiyum depolanması yoktur.	Kolesterol, lipid ve kalsiyum ihtiva eden aterosklerotik plaklar nedeniyle asimetrik olarak kalınlaşmıştır.
Lamina elastika interna tabakası	<u>Etkilenmemiştir</u>	Çoğunlukla çatlamış ve defekli olarak görülür. Aterosklerotik plakların altındaki liflerde ayrılmalar vardır.
Media tabakası	Yapı ve kas lifleri iyi korunmuştur. Erken lezyonlarda bazı lenfosit ve fibroblast infiltrasyonlarına rastlanır. Bir çok vasa vasorum vardır	Kas ve elastik liflerde gayri muntazam incelleme ve harabiyet ve bunların yerini doku alması ve bazı vakalarda kalsiyum toplanması görülür.
Adventisya tabakası	Yaygın olarak kalınlaşmıştır. Fibroblast ve bazı lenfositleri içerir. Eskimiş lezyonlarda hücre nükleusları azalır ve bol fibröz dokuya dönüşmüş olarak görülür.	Değişiklik minimaldir. Bazı düzensiz muntazam fibroblast ve lenfosit infiltrasyonu vardır.

Trombüs daha sonra distale doğru organize olur, kirli beyaz ve sert özellik kazanır ve damar duvarına sıkıca yapışır.

Ayrıca tromboanjitis obliterans da geleneksel immünolojik belirteçler olan sedimentasyon, C reaktif protein (CRP), dolaşımdaki immün kompleksler, antinükleer antikorlar, romatoid faktör ve kompleman düzeyleri genellikle normal veya negatif olması ile diğer vaskülit tiplerinden ayrılır (23,25).

Tutulmuş olan damarların biyopsisinde segmental arterit, nötrofil infiltrasyonu ile flebit bulunur. Akut dönemde, arter duvarı ve periarteriyel bölge ödemlidir. Bol hücre içeren trombüs mevcuttur. Bu hücreler, dev hücreler, lökosit, fibroblast, epitel ve lenfositlerden oluşur. Arterin media ve adventisya tabakalarına inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonuna rağmen, media tabakasında nekroz gözlenmez. Akut dönemden sonra inflamasyon azalır ve trombüs organize olur. Kronik dönemde, intima ve adventisya tabakalarında fibröz kalınlaşma meydana gelir. Perivasküler infiltrasyon ve fibrozis sebebiyle arter, ven ve sinir birbirine yapışmıştır. Mevcut trombüste kronik dönemde rekanalizasyon oluşabilir. Akut dönemde damar duvarında polimorfonükleer lökosit

(PMNL) infiltrasyonu mevcut iken, kronik dönemde mononükleer hücre hakimiyeti vardır. İnternal elastik lamina tabası korunmuştur (26).

Tromboanjitis obliterans daha çok genç erkeklerde endojen ve eksojen (tütün kullanımı) nedenlere bağlı, başlangıçta küçük ve orta, ileri evrede daha büyük çaplı müküler arterleri ve %50 olguda hastalığa tutulmuş olan arter komşuluğundaki venleri, sinirleri tutan sistemik, inflamatuvar bir damar hastalığıdır. Etiyoloji bilinmemekle beraber birçok neden suçlanmaktadır. Bunlar sigara ve tütün mamulleri kullanımı, genetik faktörler, hiperkoagulabilite, endotel hasarı, immün reaksiyonlardır. Fazla ve yaygın tütün kullanımı ile veya tütün dumanına maruz kalmak TAO' yu başlatan ve idame ettiren en önemli nedendir. Aşırı tütün kullanımı ve TAO arasında çok güçlü bir ilişki söz konusudur (13,27,28).

Mozes ve Kjeldsen, TAO' lu hastaların aterosklerozlu hastalardan veya kontrol grubundan daha fazla tütün kullandıkları ve karboksi hemoglobin düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (29). Enfiye kullanan veya dumansız tütün kullananlarda daha az TAO vakasına rastlanır (30-32). Olasılıkla tütün ve tütünün bazı bileşenleri anormal duyarlılık nedeniyle bir şekilde küçük damarlarda inflamatuvar tıkaçıcı hastalığa neden olur (33,34). Hindistan da düşük sosyoekonomik sınıftan olan ve bidis (işlenmemiş tütünden yapılan ev yapımı sigara) kullananlarda TAO prevalansı son derece yüksek bulunmuştur (35,36). Sigara kullanımının TAO gelişimine sebep mi yoksa katkıda mı bulunduğu tam olarak bilinmemektedir. Ama tütün, hastalığın aktivitesinde major bir sorumlu ajandır. TAO semptomlarının progresyonu sürekli tütün kullanımı ile yakın ilişkilidir. Her ne kadar çok az araştırmacı TAO'nun sigara içmeyenlerde de ortaya çıkabileceğine inansa da çoğu araştırmacının görüşü halen veya geçmişte sigara kullanma öyküsünün veya pasif olarak sigara dumanına maruz kalmak tanı için gerekli olduğunu savunurlar (8,13,37,38,39).

Matsushita ve arkadaşları, aktif sigara içimi ve TAO'nun aktif tablosu arasında yakın bir ilişki olduğunu, aktif içiciliğinin bir ölçütü olarak kotinin (nikotin metaboliti) düzeylerini saptayarak göstermişlerdir (40). Sigara içenlerde görülen vasküler reaktivite değişiklikleri ile saflaştırılmış tütün glikoproteininin ilgisi olabileceği öne sürülmüştür (41). Buna karşın Papa ve arkadaşları hümorale yanıtta fark olmadığını ve TAO' lu hastalar ve sağlıklı sigara içicilerin tütün glikoprotein antijenlerine aynı hücresel yanıtta sahip olduklarını, öte yandan sigara içmeyenlerde hiç yanıt olmadığını göstermişlerdir (42). Birçok bilim adamı, TAO ortaya çıkan hastalarda tütünün önemli bir etiyolojik etken olduğuna inanır. Ama tüm sigara içenlerin çok az bir kısmında TAO gelişir, bu nedenle TAO patogenezinde başka faktörlerde sorumlu tutulmaktadır.

Tromboanjitis obliterans gelişiminde HLA-A₉ ve HLA-B₅ antijenleri ile ve MİCA genindeki polimorfizmle ilgili ajanlarında sorumlu olabileceği bulunmuştur (43,44). Üstelik kollajene artmış hücrel ve hümorale yanıt dolaşımında immün kompleksler, artmış antielastin titresi ve anormal elastin degradasyonu ve anti-endotelial hücre antikorları gösterilmiştir (45,54). TAO' lu hastalarda diğer HLA tiplerinde de artma olabileceği gösterilmiştir (46,49).

Tromboanjitis obliteranslı hastalarda yapılan çalışmalarda sorumlu ajan olabileceği düşünülen hiperkoagulabilite saptanamamıştır (50,52). TAO' lu hastalar üzerinde yapılan bir çalışma sonucunda hastaların ürokinaz plazminojen aktivatör düzeyinin iki kat daha yüksek ve serbest plazminojen aktivatör inhibitör l'in %40 daha az olduğu gösterilmiştir (53). TAO'da artmış ürokinaz plazminojen aktivatör salınımı ve azalmış plazminojen aktivatör I salınımı ile karakterize bir çeşit endotelial yapı bozukluğu olduğunu düşündürür. TAO'da serotonine artmış platelet cevabı da olduğu gösterilmiştir (1).

Adar ve arkadaşları, antijene duyarlı timidin testiyle yaptıkları çalışmada tromboanjitisli hastalar, aterosklerozis obliterans veya normal erkeklerle karşılaştırıldığında tip I ve tip II kollajene karşı (insandaki arteriyel dokuların normal yapı taşları) artmış hücrel duyarlılık saptamışlardır (54).

Eichhorn ve arkadaşları, aktif tromboanjitisli hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada serum anti-endotelial hücre antikor titrelerini yüksek olarak belirlemişlerdir. Fakat anti-endotelial hücre antikor ölçümleri Buerger hastalarında hastalık aktivitesini izlemek için umut veren bir metod gibi görünse de bu testin duyarlılık ve özgüllüğünü tanımlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (55).

Bazı TAO hastalarında metionin sentetaz gen mutasyonu olduğu saptanmıştır. Bunun sonucu olarak homosistein metionine dönüştürülemez. Hastaların plazmalarında homosistein düzeylerinin artmış olduğu görülür. Fakat tanısız değeri azdır (14).

Tromboanjitis obliterans hastalarının yaklaşık %40'ında tipik Raynaud fenomeni bulguları bildirilmiştir (1).

3. Tanı:

Tromboanjitis obliteransın kesin tanısı tutulan arterin histopatolojik incelemesinde tipik patolojik bulguların saptanmasıyla konulur. Hastalığın subakut fazında bulgular hastalığı tahmin ettirici olabilir, fakat hastalığın kronik veya son döneminde tek bulgu organize trombüs ve kan damarı fibrozisidir (5,23,56).

Dible, hastalığın evresine ve lezyonların karakteristik değişkenliğine bağlı olarak, hastalığın olgudan olguya çok farklılıklar gösterdiğini ve hastalığın patolojik tanısının hiçbir koşulda güvenli olmadığını belirtmiştir (57).

TAO'da histopatolojik olarak 3 faz tarif edilir. Bunlar;

- 1- Akut faz
- 2- Ara faz
- 3- Kronik faz

Akut faz lezyonunun en belirgin özelliği ven ve arterlerde özellikle venlerde yüksek oranda hücresel, inflamatuvar trombüstür. Damar duvarının tüm tabakalarını etkiler. Trombüste, karyoreksis, polimorfonükleer lökositler, mikroabseler, çok nükleuslu dev hücreler bulunabilir. Tromboflebitteki bu histopatolojik bulgu TAO için spesifik olmamakla birlikte en karakteristik özelliğidir (58). Hastaların %40-50'sinde flebitis migrans tarzında yüzeysel tromboflebit mevcuttur. Tromboflebit gezici ve hastalık aktivitesine paralel olabilir. Yüzeysel venlerde ağrılı, sert, kırmızı nodüller olarak ortaya çıkıp kordonlar şeklinde devam eder. Flebit birkaç gün veya haftada kaybolur ve başka bir ven segmentinde ortaya çıkar (48,59). TAO'da çoğu zaman iki veya daha fazla ekstremitte tutulumu hastaların yaklaşık %25-30'unda görülür (8,60).

Akut fazı, ara faz takip eder. Ara faz, arter ve venlerdeki trombüsün ilerleyici organizasyonu ile karakterizedir.

En son faz olan kronik fazda, okluzif trombüsün tam organizasyonu, ileri derecede rekanalizasyonu ve ileri derecede kollateral dolaşım, media tabakasının belirgin vaskülarizasyonu ve adventisyal, perivasküler fibrozisi mevcuttur.

TAO'da internal elastik laminayı da içeren damar duvarı normal yapısı genellikle sağlam kalır. Bu özellik internal elastik laminada ve mediada belirgin bozulma yapan aterosklerozisten ve diğer tipteki sistemik vaskülitlerden TAO'nun ayırıcı tanısının konulmasını sağlar (22).

TAO tanısı eğer TAO'yu benzer yani onu taklit eden hastalıklar dışlanırsa çok zor değildir. En önemli benzer özellikler taşıyan hastalıklar, aterosklerozis, emboli, Raynauld fenomeni ve otoimmün hastalıklardır.

Hastalarda mikrovasküler regülasyon mekanizması bozulmuş durumdadır. Tc-99m ile sintigrafik olarak yapılan arteriyel kan akım hızı ölçümlerinde kan akım hızında bozulma olduğu gözlenmiştir.

Papa ve arkadaşları çeşitli klinik, histopatolojik dışlama kriterleri tanımlamışlardır ve puanlama sistemi geliştirmişlerdir (61).

Mills ve Porter, major ve minör tanısal kriterler tanımlamışlardır (62). (Tablo.3)

Tablo 3: Mills ve Porter'a göre major ve minör kriterler.

Majör kriterler	Minör kriterler
Distal ekstremitte iskemik semptomlarının 45 yaşından önce başlaması	Gezici yüzeysel tromboflebit
Tütün kullanımı	Raynaud sendromu
Popliteal veya brakial düzey üzerindeki arterlerin hastalıktan korunmuş olması	Üst ekstremitte tutulumu
Dört ekstremitte pletismografisi	Kladikasyo
Arteriyografi ve/veya histopatoloji ile distal okluzif hastalığın belgelenmesi	
Proksimal embolik kaynaklarının dışlanması	
Travma ve lokal lezyonların, otoimmün hastalıkların, hiperkoagülasyona neden olan faktörlerin ve aterosklerozis, diyabet, hiperlipidemi, böbrek yetmezliği, hipertansiyonun dışlanması	

Tromboanjitis obliterans tanısı için basitçe şu şekilde bir algoritma oluşturulabilir:

- Distal ekstremitte iskemik semptomlar (kladikasyo, iskemik ülser veya gangren)
- Hastalığın varlığının distal nabız basınçlarıyla gösterilmesi (ayak bileği / kol indeksi)
- Otoimmün hastalıklar ve hiperkoagülasyon durumunun laboratuvar testlerle dışlanması
- Embolinin proksimal kaynağının dışlanması (EKO, arteriyografi ile)
- Tromboanjitis obliterans için tedavi

Buerger tanısının konulabilmesi için Shionaya tarafından tanımlanmış tanı kriterleri de aşağıda gösterilmiştir.

Shionaya klinik tanı kriterleri;

- a- Sigara içme öyküsü
- b- 50 yaştan önce başlangıç
- c- İnfrapopliteal arteriyal tutulum
- d- Kol tutulumu veya gezici tromboflebit
- e- Ateroskleroz risk faktörlerinin olmaması (63,64)

Bu beş kriterden dördünün varlığı tanı için yeterli görülmektedir.

Tanıda yardımcı olacak spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Tromboanjitis obliteranslı hastarda klinik bulgu ve semptomlar da tanıda yardımcı olur (Tablo.4).

Tablo 4. TAO'da Klinik Bulgu Ve Semptomlar (Çoktan aza doğru)

1. İstirahat ağrısı
2. İskemik ülserler <ul style="list-style-type: none">▪Alt ekstremitede▪Üst ekstremitede▪Alt ve üst ekstremitede
3. Duyusal bulgular
4. Anormal Allen testi
5. Klodikasyon intermittan
6. Tromboflebit

Son dönem böbrek yetmezliği ve diabetes mellituslu hastalar dışında ateroskleroz üst ekstremitelerde meydana gelmez ve subklaviyan arter distalinde nadiren oluşur (1).

Mikroskopik ve klinik olarak TAO ile aterosklerozis arasındaki farklar (Tablo 2 ve 5) de gösterilmiştir.

Tablo 5: TAO ile Aterosklerozis obliterans (ASO) arasındaki farklar.

	TAO	ASO
Başlangıç yaşı	50 yaş↓	50yaş↑
Cinsiyet	Erkek	Erkek ≥ Kadın
İrk	Asyalı ve musevilerde	Özellik yok
Sigara ile ilişki	Hastalığın ilerlemesinde çok etkili	Hastalığın ilerlemesinde az etkili
Yaralar	Eklem ve distalde	Özellik yok
Ana bulgu	İstirahat ağrısı, ülser ve nekroz	İntermittant klodikasyo
Tromboflebitis migrans	%20–40	Yok
Tutulan arter tipi	Orta ve küçük çaplı	Geniş ve orta çaplı
En çok tutulan ekstremit	Alt > üst ekstremit	Genellikle alt ekstremit
Tutulan ekstremit sayısı	Üçten fazla	1 ve/veya 2 ekstremit
Tutulmuş şekli	Segmenter, geniş alan ve periferik	Santral, belli bölge ve devamlı
Diyabet	Yok	%20-30
Hiperlipidemi	Yok	Var
Hipertansiyon	Seyrek	Var
Başka organ tutulumu	Seyrek	Var
Anjiyografik bulgular	Ani başlayan, gittikçe daralan, tirbuşon/ağaç kökü	Güve yeniği, lokalize darlık, kalsifikasyon

Diğer TAO ile karışabilecek ve tanıyı olumsuz etkileyebilecek durumları ekarte edebilmek için önce sistemik muayene yapılmalıdır. Laboratuvar olarak hemogram, biyokimya, idrar tetkikleri, akut faz reaktanları (Westergren sedimentasyon ve CRP), antinükleer antikor, romatoid faktör, kompleman ölçümleri, CREST sendromu (Kalsinozis, Raynaud fenomen, Özofajial hastalık, Sklerodaktili, Telenjektazi) ve skleroderma (antisentromer antikor ve Scl-70) için serolojik profil oluşturulur ve hiperkoagulabilite taraması, antifosfolipid antikor tayinleri önem taşır.

Ekokardiyografi (transtorasik ve/veya transözofajiyal) veya anjiyografi ile proksimal kaynaklı emboli dışlanır.

Arteriyografik ve patolojik olarak TAO, segmental tutulumla karakterize bir hastalıktır. Hastalıklı damar duvarları arasında normal kan damarı bölümleri olması ile karakterizedir. Buerger hastalığı, femoral, popliteal, tibiyal, peroniyal, radyal, ulnar, palmar, plantar dijital arterler gibi küçük ve orta çaplı arterlerin tutulumu, segmental tıkaçıcı lezyonlar, distalde daha şiddetli hastalık ve proksimal arterlerin hiçbir aterosklerozis bulgusu göstermeden normal olması, tıkanma alanları etrafında tıbbi kollarollerin ve belirgin bir emboli kaynağının olmadığı bir patolojik antitedir (65,66). Hastalık genellikle distal dolaşım ile sınırlıdır ve hemen hemen her zaman bacaklarda infrapopliteal ve kollarda brakial arter distalindedir. Hastalara tanı konduğunda; infrapopliteal tutulum %55, femoral- popliteal tutulum %35, iliak arter tutulumu %10 oranlarındadır. Vücudun başka bölgelerindeki arter tutulumları da vaka sunumları şeklinde rapor edilmiştir. Serebral arterlerin, koroner arterlerin, renal arterlerin, mezenterik arterlerin aortanın, pulmoner arterlerin ve iliak arterlerin tutulumları bildirilmiştir. Ayrıca çoklu organ tutulumları da rapor edilmiştir (67,73). Testikuler ve spermatik arter ve venlerde de Buerger hastalığı vakası bildirilmiştir (71).

Anjiyografide, "tapering tıkanıklık" (daralarak tıkanma), ani kesilme, ağaç kökü şeklinde kollaroller tespit edilir. Arter duvarında kalsifikasyon görülmemesi ayrıca tanıda önemlidir.

Ağrının nedeni normal doku metabolitlerinin oksijen saturasyonunun azalmasına bağlı olarak artması ve anaerobik metabolizma artıklarının birikmesidir. Laktat kan seviyesi normalin üzerine çıkar. Ağrının yeri ve şiddeti tıkanmanın derecesine, kollateral dolaşımın ne kadar gelişmiş olmasına bağlı olarak değişir. İskemik nöritis daha çok paroksizmal olup, sinir boyunca görülür, yanıcı ve devamlı olup her türlü tedaviye inatçıdır.

Kladikasyon, distalden başlar ve proksimale doğru ilerler. Bu durum ısı değişikliklerine, yürümenin şekline, yürüme mesafesine, emosyonel durumlara göre artar veya azalır (66,74). Hastalık ilerledikçe iskemiye ve sinir tutulumuna bağlı olarak %69 oranında nöropati geliştiği bildirilmiştir (19). Ağrı geceleri artar, ayağı sarkıtmakla azalır. Ancak sarkıtma ödemi artırdığından trofik bozukluk ve ülserlerin iyileşmesini önler.

Ülser ve gangren oluşumu hastalığın erken devrelerinde de ortaya çıkabilir. Arteriyel ülserasyonlar; En sık parmak uçları, parmak araları ve tırnak yatağı ile birlikte ayak sırtının dış kısımlarında görülür. Bu kısmın dışındaki ülserasyonlar dış

etki/travmaya bağlı olur. Lezyonlar sirküler - keskin kenarlı (lokalize gangren), deri, deri altı ve adaleyi içine alan ülserlerdir. Sıklıkla gri renkte nekrotik adale ile etrafı kızarıklık ve ödemli görülür.

Buerger hastalarında olayı çoğu zaman travma başlatır. Akut dönemde ekstremitelerde soğukluk, solukluk ve siyanoz vardır. Ataklar sırasında rekanalize olan arter tekrar tıkanır. İskemik ülserasyonlar TAO'lu hastaların %76'sında olabileceği rapor edilmiştir (75). Ekstremitelerde oluşan iskemik mikrosirküler yetmezlik mekanizması ile açıklanmaya çalışılır. Düşük kapiller perfüzyon basıncı sebebiyle kapiller mikrodolaşımı düzenleyen mekanizmalarda (vazomasyon gibi) bozulma veya kayıp söz konusudur (76).

TAO'lu hastaların çoğunda arter yetmezliği ilerledikçe iskeminin artmasına bağlı kapiller tonus azalarak kronik vazodilatasyona neden olur. Relatif hiperemi pozitifdir. Periferik kansızlık olur ve periferik dolaşım süresi uzar. İskemi ve ağrı nedeniyle ekstremitelerin kullanılmamasına bağlı olarak atrofi gelişir (77).

Arteriyografik bulgular tanı koydurucu olabilir fakat patogonomik değildir. Tromboanjitit oblitanstaki arteriyografik özellikler Tablo 6 da özetlenmiştir.

Tablo 6: Tromboanjitit oblitanstaki arteriyografik özellikler.

Küçük ve orta çaplı arterlerin tutulumu
<ul style="list-style-type: none"> • El ve ayakta dijital arterler • Arteriya palmaris, palantaris, tibialis, peronealis, radialis, ulnaris, dijitaler
Segmental tıkaçıcı lezyonlar. Hasta arterler normal görünümlü arterlerin aralarında
Tutulmuş bölgelerin distalinde hastalık daha şiddetlidir.
Tıkanıklık alanları arasında tırbuşon şeklinde kollaterallerin varlığı
Proksimaldeki arteriyal yapılarda ateroskleroz olmayışı
Proksimalde emboli kaynağının olmaması

Buerger hastalığına ait olan arteriyografik bulgularına benzer özellikler sklerdermada, CREST sendromunda, sistemik lupus eritamatusta (SLE), romatoid vaskülitte, bağ doku hastalıklarında ve antifosfolipid sendromundakilere benzer bulgular taşıyabilir ve tanı yanlışlığına neden olabilir. Diabetes mellitus varlığı Buerger

hastalığı tanısını ekarte ettirir. Tırnak yatağı kapilleroskopisi CREST sendromu olan veya skleroderması olan hastalarda genellikle ayırıcıdır (1).

Bladir, Buerger'li hastalarda antikardiyolipin antikorlarının artmış olduğunu rapor etmiştir (14,78). Buerger hastalarında inflamatuvar trombüs bulunurken, antifosfolipid antikor sendromunda inflamatuvar olmayan trombüs mevcuttur. Ergotamin kullanımında Buerger benzeri birden fazla ekstremitede distal kısımlarda ağır iskemiye neden olabilir. Ayırıcı tanıda kan ergotamin düzeyi ölçümü önemlidir.

Kan damarı duvarında düzensizlik veya kalsifikasyon Buerger hastalığı ayırıcı tanısında önemlidir (48).

Doppler ultrasonografi, noninvaziv bir tanı yöntemi olarak ekstremitelerin arteriyel ve venöz dolaşımını ortaya koymada değerli bir tanı metodu olarak son yıllarda değer kazanmaya başlamıştır. Diğer noninvazif tanı yöntemleri; volüm değişiklikleri (pletismografi), ısı değişiklikleri (termopletismografi), kan akım hızı ölçümleri (Doppler USG), oksijen basınç ölçümleridir.

Radyonüklid tanı yöntemi olarak; Xenon - 133 ile klirens oranı, Teknesyum (Tc) - 99m ile arteriyel akım hızı tespiti, Talyum - 201 perfüzyon sintigrafisi kullanılmaktadır.

TAO'lu hastalarda üst ekstremitte tutulumu varsa el ve parmaklardaki dolaşımı ölçmek amacıyla Allen testi yapılabilir (79,80). Hastadan elini yumruk yapması istenir, tenar ve hipotenar bölgeler bastırılarak radyal ve ulnar kan akımı kesilir. Sırayla basınç uygulaması sonlandırılır. Elin rengi ne kadar çabuk gelirse mevcut damarın kan akımının yeterli olduğu sonucuna varılır.

Ayak bileği/brakiyal indeksi (ABI), basit, ucuz, invazif olmayan bir tanı metodudur ve anjiyografik olarak hastalığın şiddeti ve işlevsel semptomlarla bağlantısı oldukça ilişkilidir (81,83). Ölçülen ayak bileği sistolik kan basıncı, brakiyal sistolik kan basıncına bölünmesiyle elde edilen ABI normalde 1.0- 1.3 arasındadır (84). Ancak arterde daralma olan yerlerde, kan akışının bozulduğu alanların distalindeki sistolik kan basınçları düşük olacaktır (Tablo 7).

Tablo 7. Ayak Bileği / Brakiyal İndeks (ABI)

ABI	Değerlendirme
0.91- 1.30	Normal
0.41- 0.90	Hafif- orta şiddette periferik arter hastalığı
0.00- 0.40	Şiddetli periferik arter hastalığı

ABI'nin tanısal doğruluğunu değerlendiren çalışmalar normal ve anjiyografik olarak hastalık bulunan ekstremiteler arasında %97 duyarlılık ve %100 özgüllükle ayırım sağlayabildiğini, istirahatteki ABI'nin anjiyografik olarak hastalığın şiddeti açısından önemli bir tahmin değişkeni olduğunu göstermiştir (85,86).

Bazı durumlarda ABI, yanlış sonuç verebilir. Bu durumlar olarak, diabetes mellituslu hastalarda, damar yapılarında kalsifikasyonu artmış olanlarda, iki taraflı subklaviyan arterlerde kan akımını etkileyecek patolojileri olanlarda yanlış değerlendirme yapılabilir (87). ABI'de zaman içindeki değişiklikler hastalıkta ilerlemenin izlenmesinde de kullanılabilir (88). ABI'de iyileşme, kollateral damarlar yoluyla perfüzyonda artış olduğunu düşündürürken, ABI' nin bozulması hastalıkta ilerlemeyi ya da bir revaskülarizasyon gelişimiyle ilgili sorunlara bağlı perfüzyon azalmasını gösterir (89). ABI, değerleri çok düşük olan klodikasyonlu hastalarda, hastalığın ilerlemesi bunun sonucu olarak iskemik ülserler, gangren ve amputasyon açısından daha yüksek risk grubunu oluştururlar.

4. Tedavi:

Trombonjiitits obliterans'ın spesifik bir tedavisi yoktur. Bugüne kadar genel olarak etkili olduğu kabul edilen tıbbi bir tedavi yöntemi tarif edilememiştir. Birçok tartışmalı tedavi seçenekleri denenmiş olup, hastalarda mevcut hastalığın şiddetine, tedavi sonrası sigara kullanımının devam edilmesine göre uygulanan tedavi yöntemlerinin başarı oranları değişkenlik göstermektedir. Hastalığın ilerlemesini ve amputasyonu önlemek için kanıtlanmış en önemli nokta sigaranın bırakılması, hiçbir şekilde tütün ürünlerinin kullanılmaması ve sigara içilen yerlerden (ortak veya pasif içicilikten) kaçınılması gerekir (19,90,91). Ekstremiteler en küçük travmalardan, sıcak ve soğuğa karşı korunmalıdır. Hastalara yürüme ve vasküler kollateralleri geliştirmeye ve arteriyal akımı arttırmaya yönelik egzersizler önerilmelidir. Hastalara ağır mesafesinin 2/3 ü kadar yürümesi ve sanki ağrı gelmiş gibi bir süre dinlenmesi önerilir. Fakat egzersiz mesafesi hiçbir zaman sınırlandırılmamalıdır (19,86,91,92). Şiddetli iskemik bulguları olan hastalarda en öncelikli yapılacak olan şey hastanın ağrısının tedavi edilmesidir.

Son zamanlarda yapılan tek veya çok merkezli birçok çalışmada bir Prostaglandin (PGI₂) analogu olan iloprost'un iskemik bacak ülserlerinin iyileşmesinde yarar sağladığına dair veriler yayınlanmıştır.

TAO için tedavi prensipleri şöyle özetlenebilir:

- Hastanın sigarayı ya da herhangi bir başka formda tütün mamulü kullanımının engellenmesi
- Hasta pasif içicilik ortamından uzak durması ve korunması sağlanmalı
- Tutulan ekstremitenin enfeksiyondan korunması, dikkatli temizliği ve travmalardan korunması (tırnakların derin kesilmemesi, dar ayakkabı giyilmemesi, mantar tedavisi gibi)
- Lokal iskemik ülserasyonlar ve ağrının tedavi edilmesi
- Kalsiyum kanal blokerleri, antiplatelet ajanlar, pentoksifilin
- İloprost ile tedavi (Prostaglandin I₂=prostasiklin analogu)
- Analjezikler
- Sempatektomi
- Rekonstrüksiyona uygun ise cerrahi
- İmplant edilebilir spinal kord uyarıcısı
- Sellülit varsa antibiyoterapi
- Yüzeysel flebitler varsa nonsteroid antiinflamatuvar ajanlarla tedavi
- Tüm tedavi yöntemleri başarısız ise amputasyon

A. Cerrahi Tedavi:

I. Rekonstrüksiyon :

TAO'da cerrahi vaskülarizasyon genellikle hastalığın yaygın segmental oluşu ve büyük oranda distal tutulum nedeniyle uygun bir tedavi olarak fayda sağlamaz. Fakat arteriyografide tıkanmanın proksimal ve distalinde açık ve sağlam arter tesbit edilmiş ise öncelikle otojen ven daha sonra sentetik grefler ile rekonstrüksiyon için cerrahi tedavi uygulanabilir (93,95).

TAO'lu hastalarda bir cerrahi tedavi yaklaşım olarak omentum transferinde kullanıldığı bildirilmiştir (94,95).

II. Sempatektomi:

Direkt cerrahi girişim imkânsız ise hastanın semptomlarını azaltmaya yönelik indirekt cerrahi yöntem olarak sempatektomi denenebilir (96,97).

Sempatektominin etkileri; kan akımının artması, kollateral perfüzyona etkileri, artan kan akımının besleyici değeri, ağrı ileti transmisyonunun değıştirmesi olarak incelenebilir.

Ekstremitelerde sempatik stimölasyona cevap vazokonstürüksiyon, derinin soluklaşması, soğuması ve terlemede artma şeklindedir. Sempatik stimölasyonun ortadan kaldırılması ile derideki arterler ve arteriyo-venöz anastomozlardaki bazal ve refleks vazokontraksiyonun ortadan kalkması yoluyla total kan akımının artmasına bağılı olarak deri kanlanması artar. Böylece deri ısısının artması, derinin pembe renginin ve terlemenin durması, deri kuruluşunun artmasına neden olur. Sempatektomi sonrası gözlenen kan akımındaki artışın büyük bölümü ciltteki arteriyo-venöz anastomozlar yoluyla şant olur ve doku perfüzyonunda anlamlı değışiklik olmaz. Kas kan akımının sempatik kontrolü önemsizdir. Kas ve deri prekapiller sfinkterlerinin adrenerjik aktiviteye verdikleri cevaplar farklıdır. Deri sfinkterleri sempatik uyarılara cevabı maksimal iken, kas kan akımından asıl sorumlu mekanizmalar, istirahat ve egzersiz sırasında ortaya çıkan metabolitler sorumludur.

Bazı hastalarda sempatektominin kas kan akımını arttırmadığı hatta steal (çalma) fenomeni nedeniyle azalttığı tespit edilmiştir.

Lomber bilateral sempatektomi esnasında empotans komplikasyonu nedeniyle L₁ sempatik gangliyon çıkarılmamalıdır. Rutin olarak L₂-L₄ gangliyonlar çıkarılmalıdır.

Sempatektominin amputasyonun önlenmesinde, ağrının giderilmesindeki rolü çok bilinmemekle beraber birlikte yüzeysel iskemik ülserlerin iyileşmesinde ve istirahat ağrısının giderilmesinde etkili olabilmektedir (98,99). Sempatektominin, kas kan akımından çok deri ve kemiklere giden kan debisini arttırdığı bilinmektedir.

Sempatektomiden sonra ilk 3–4 günde görülen hiperemik devreyi " BEŞİNCİ GÜN FENOMENİ" diye bilinen, kan akımının nispeten azaldığı bir devre izler. Bu fenomen daha çok torakal sempatektomiden, daha az olarak da lomber sempatektomilerden sonra da görülebilir. Bunu takiben debi yeniden artar ve sonra yavaş yavaş azalarak 10–12 hafta sonra stabilleşir (100). Sempatektomiden sonra istihattteki vazomotor tonüs genellikle 2 hafta- 6 ay gibi bir süre sonra normal seviyeye geriler. Vazomotor tonusun normal seviyeye dönüşünün miktarı ve süresi dolaşımdaki norepinefrin düzeyine ve fizyolojik kontraksiyon kaybına ve vasküler adaptasyonun derecesine bağılıdır.

Sempatektomi komplikasyonları aşağıda gösterilmiştir:

1. Post-sempatektomi nevraljisi
2. Horner sendromu (Serviko-torasik sempatektomide)
3. Travmatik şilotoraks(Serviko-torasik sempatektomide)
4. Sempatik innervasyonun rejenerasyonu
 - Sempatik zincirin yetersiz eksizyonu
 - İntermediate ganglion varlığı
 - Diğer tarafla çaprazlaşan fibrillerin varlığı
 - Ganglion sayısında ve dalların dağılımındaki kişisel farklılıklar
 - Sempatik sinir sisteminin rejenerasyonu
5. Lomber arter ve venlerde kanama
6. Paradoks gangren
7. Seksüel fonksiyon bozuklukları
8. Sudomotor değişiklikler
9. Steal (çalma) fenomeni

Alt ekstremitelerde (lomber) sempatektominin etkisi üst tarafa (torakal) göre daha uzun sürer (100).

Sinir rejenerasyonu denilen sempatik etkinin geri dönmesi bunun sonucu olarak vazokonstürüktör aktivitenin ortaya çıkması üst ekstremitelere yönelik yapılmış olan torakal sempatektomilerde %95 iken, lomber sempatektomilerde ise bu oran % 10 civarında olduğu bildirilmiştir (13,101).

TAO'da sempatektomi en son ve kesin bir tedavi yöntemi değil, diğer tedavi seçeneklerine yardımcı olarak uygulanması gerektiği bildirilmiştir (13,97).

Cerrahi sempatektomiye alternatif olarak hastalara farmakolojik ajanlarla da yapılan sempatektomi yöntemi uygulanmaktadır. Farmakolojik sempatektomide, sempatik gangliyonlara radyolojik görüntüleme yardımıyla kimyasal blokaj yapan ilaçlar uygulanmaktadır. Daha az invazif olması ve maliyetinin düşük olması, yöntem için en büyük tercih nedenidir.

B. Antikoagülan Tedavi:

Antikoagülan ilaçlar, pıhtılaşma faktörlerinin etkinliğini veya sentezini bozarak pıhtılaşma olayını inhibe eden ve böylece kanın koagülasyon yeteneğini azaltan ilaçlardır.

Heparin, kanda bazı pıhtılaşma faktörlerini (trombin, faktör XII, XI, X, IX, VII ve kallikrein) antitrombin III aracılığı ile inaktive ederek dolaysız etki yapar.

Oral antikoagülanlar, karaciğerde K vitaminine bağımlı olarak yapılan faktörlerin (protrombin, faktör VII, faktör IX ve faktör X) sentezinin son basamağını bozarak dolaylı etki yaparlar.

TAO'da antikoagülan tedavinin etkinliği hiçbir zaman gösterilemediği bildirilmiştir. Sadece kronik fazdaki şiddetli iskemik ekstremitedeki kollateral kan akımını iyileştirmek için kullanılır (1).

Antikoagülan tedavi hastalığın kronik döneminde yararsızdır.

C. Antiagregan Tedavi:

Bu tedavi seçeneğinde Aspirin ve Tiklopidin kullanılmaktadır. Tiklopidin'in uzun süreli tedavisi sırasında yan etki olarak lökopeni açısından takip edilmesi önemlidir. TAO'nun kronik döneminde etkileri tartışmalıdır.

D. Kalsiyum Kanal Blokörleri:

Nifedipin, nikardipin, amlodipin gibi kalsiyum kanal blokörlerinin arterler üzerindeki vazospazmı azaltmaya yönelik etkileri nedeniyle TAO tedavisinde kullanılmaktadır.

İndirekt bir tedavi seçeneğidir. Periferik vazodilatörler, vazospastik hastalıkların tedavisinde spazmı çözerek etkili olmalarına rağmen, tromboanjitis obliterans'ta tedavi edici özellikleri düşüktür. Sebebi, tromboanjitis obliteranslı hastaların damarlarının düz kas gevşetici etkiye yanıt verememesi, sağlam damarların vazodilatasyonu sonucu göreceli olarak stenotik damara gelen kan miktarının azalması (çalma fenomeni) dir. Bu sebeble vazodilatör tedavi TAO'da yararlı bulunmamıştır.

Buerger hastalığı olan hastaların periferik damarlarında endotel bağımlı vazorelaksasyonda bozukluk vardır (24).

E. Pentoksifilin Tedavisi:

Pentoksifilin, ksantin türevi fosfodiesteras inhibitörü bir ilaçtır.

Periferik dilatör ilaçların çoğundan farklı olarak kanda reolojik etkiler de gösterir ve kanın viskozitesini azaltır. Pentoksifilin reolojik etkisinden yani eritrositlerin hücre membran esnekliklerini arttırarak (eritrositlerin fleksibillitesini veya deformabilitesini) ve küçük damarlardaki alana sığmalarını sağlayarak, iskemik alana ulaşmalarını yani kanın yükselmiş olan viskozitesini düşürür, akışkanlığını arttırır ve iskemik alanın beslenmesi sağlanmış olur (80).

İntermitent kladikasyonu hastada bacak kaslarının oksijenlenmesini arttırır. Kronik oklüzif arter hastalığı olan hastaların kladikasyo oluşana kadar yürüdükleri mesafeyi belirgin şekilde arttırdığı saptanmıştır.

Pentoksifilin, trombositlerin artmış olan agregasyon yeteneğininide azaltır

Pentoksifilin, karaciğerde metabolize edilerek inaktive olur.

Başlıca yan etkileri; bulantı, yüzde kızarma (flushing), baş dönmesi, baş ağrısı ve gastrointestinal bozukluklardır.

F. Trombolitik (fibrinolitik)Tedavi:

İntraarteriyel trombolitik tedavinin TAO'daki etkinliği ile ilgili çelişkili çalışmalar mevcuttur. Çünkü TAO'daki trombüs inflamatuvar özelliktedir. İntraarteriyel streptokinaz uygulanarak yapılan bir çalışmada genel başarı oranı (amputasyonun önlenmesi veya düzeyinin değişmesi gibi) %53 olarak bildirilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ürokinaz uygulanmıştır ve başarılı olduğu belirtilmiştir (102,103).

Fakat patolojik olarak TAO'da distal damarlarda yoğun bağ dokusu ve fibröz materyaller içeren inflamatuvar vasıflı trombüs mevcut olduğu için trombolitik tedavinin yüksek oranda etkili olmayabileceği kanısı yaygındır. Hastanın eğer amputasyondan başka seçeneği kalmadıysa o takdirde trombolitik ajan verilebilir.

G. İloprost:

Prostaglandin, 1970 yılların başında bulunduğu zaman tıp, kimya ve biyoloji alanlarında ki araştırmacıların hayal dünyalarını altüst etmişti.

PGI₂ (Prostasiklin), trombositler, lökositler ve endotelial hücreleri üzerine etkileri olan bir molekül olarak tanımlanmış ve damar duvarını etkileyen hastalıklar üzerine tedavi edici etkileri olabileceği düşünülmüştür. Kimyagerler, PGI₂ yarılanma ömrünün son derece kısa olması sebebiyle, oral yoldan uygulanabilmesi ve bağırsaktan yüksek

konsantrasyonda emilimini sağlamak için kimyasal stabilite ve karaciğerinden ilk geçiş eliminasyonunu azaltmak üzere metabolik stabilite için çok çalışmalar yapıldıktan sonra kabul edilebilir bir yarılanma ömrü elde ettiler.

Prostaglandin, mikrovasküler kan akışının düzenlenmesinde, trombosit agregasyonu ve vazodilatasyonun inhibe edilmesinde önemli rol oynamaktadır.

Periferik arter hastalıklarında prostaglandin kullanımı ilk olarak 1973 yılında bildirilmiştir (104). O zamandan beri hem kontrolsüz çalışmalarda hemde randomize klinik çalışmalarda prostaglandin E₁, prostaglandin I₂ preparatlarının şiddetli ekstremitte iskemisi tedavisinde yaralı etkileri olduğuna dair çeşitli çalışma raporları raporlar bildirilmiştir (105,106).

Profesör Skuballa, 1978 yılında PGI₂ benzeri farmakolojik özellikleri olan iloprost'un sentez basamaklarını tasarladı (107).

PGI₂, endojen olarak üretilen ve esas olarak vasküler sistemin endotel hücrelerinde araşidonik asitten prostasiklin sentetaz aracılığı ile sentezlenen bir maddedir. PGI₂ analogu olarak iloprost, endojen prekürsörün farmakolojik özelliklerine sahiptir ve endojen prekürsöre göre daha stabildir (108,109). PGI₂, vasküler düz kas hücrelerinde adenilsiklaz enzimini aktive ederek hücre içi c-AMP artışına, bu da vazodilatasyona neden olur. PGI₂ aynı zamanda mikrovasküler kan akışının düzenlenmesinde, trombosit agregasyonunun inhibe edilmesinde önemli rol oynar. Ayrıca endotelial doku üzerinde sitoprotektif etkisi de varmış gibi görünmektedir. Mikrovasküler sistemde vazokonstrüktif etkisi olan tromboksan A₂ ile vazodilatasyon etkisi olan PGI₂ arasında bir denge vardır (110).

İloprost, oldukça benzer farmakokinetik özellikleriyle birlikte birçok vasküler bozuklukta terapötik etkinliği kanıtlanmış güçlü, stabil bir PGI₂ analogudur. Farmakolojik profili endojen prostasikline eşdeğerdir. PGI₂ ile eşdeğer trombosit kümeleşmesi ve vazokonstrüksiyonun engellemesi gibi benzer etkileri mevcuttur (108,111,112). Eliminasyon yarı ömrü 20–30 dakika olup dolaşımdan hızla uzaklaştırılır (prostasiklinin 2–3 dakikadır) (109). Sistemik uygulandığı zaman karaciğerde metabolize edilir. İn hale yol ile uygulandığında akciğerlerde metabolize edilir. Ayrıca İloprost'un farmakoterapötik kullanımını iyileştirmek için oral yavaş salınım özelliğinde ilaç formu geliştirilmiştir. Farmakokinetik verilere dayalı olarak yavaş salınım özelliğindeki formülasyon, iloprost'un intravenöz infüzyonu ile eşdeğer etkide olduğu saptanmıştır. Böylece TAO hastalarında intravenöz iloprost ile gözlenen faydalı etkiler, yeni yavaş salınım özelliğindeki ilaç formülasyonu kullanılarak peroral farmakoterapi ile de gerçekleştirilebilir (113,114,115,116).

İloprost, periferik arter arter hastalığı (PATH), TAO veya Raynaud fenomeni gibi şiddetli periferik arter hastalıklarının farklı tiplerindeki tedavi etkinliği araştırılmıştır. Tüm bu endikasyonlarda terapötik etkinlik elde edilmiştir (117-119). Yapılmış olan klinik çalışmalarda 14–28 gün boyunca günlük infüzyonlar şeklinde uygulanan iloprost'un iskemik ülserlerin iyileşmesi ve istirahat ağrısının giderilmesinde plaseboya göre daha yararlı olduğu gösterilmiştir (120,121).

İloprost'un, infüzyon bitiminden sonra 5 ila 30 dakikalık yarılanma ömrüyle plazma düzeylerinde hızlı bifazik düşüş gözlenir. Ortaya çıkan yan etkiler 10–15 dakika içinde ortadan kaybolur. İloprost'un erkek ve kadınlardaki plazma düzeyi profilleri benzerdir. Bu durum cinsiyetin iloprost farmakokinetiğini etkilemediğini gösterir (122).

İloprost'un etkileri trombosit, lökosit aktivitesinin inhibisyonu, vazodilatasyon ve endotel korunması olarak özetlenebilir. Bu etkileri yönüyle özellikle vazodilatasyon etkisinin güçlü olması çoğu yan etkilerden sorumlu olabilir (123,124). Vazodilatasyon ve aynı zamanda trombosit agregasyonu inhibisyonunun başladığı en düşük infüzyon hızının 0,5 ng/kg/dk. düzeyinde olduğu gösterilmiştir. Yüksek iloprost dozlarının etkiyi arttırmadığı rapor edilmiştir (125,126). 0,5 – 2,0 ng/kg/dk dozundan daha yüksek dozlarda vazodilatasyonun artmasına bağlı olarak muhtemelen kanın ciltten kas dokusuna doğru kaçması (steal fenomeni) sonucu terapotik etki daha fazla artmaz. Antiplatelet ve diğer olumlu etkilerinin azalmasına neden olur. Koroner yetmezliği bulunan hastalarda iloprost'un yüksek dozlarda (2,0 – 6,0 ng/kg/dk) koroner dolaşımdan çalmaya neden olduğu bildirilmiştir (127,128). Burada iloprost infüzyon dozu arttırılarak tolere edilen en yüksek dozun değil, optimum dozun hedef alınması gerekliliği sonucuna varılmıştır.

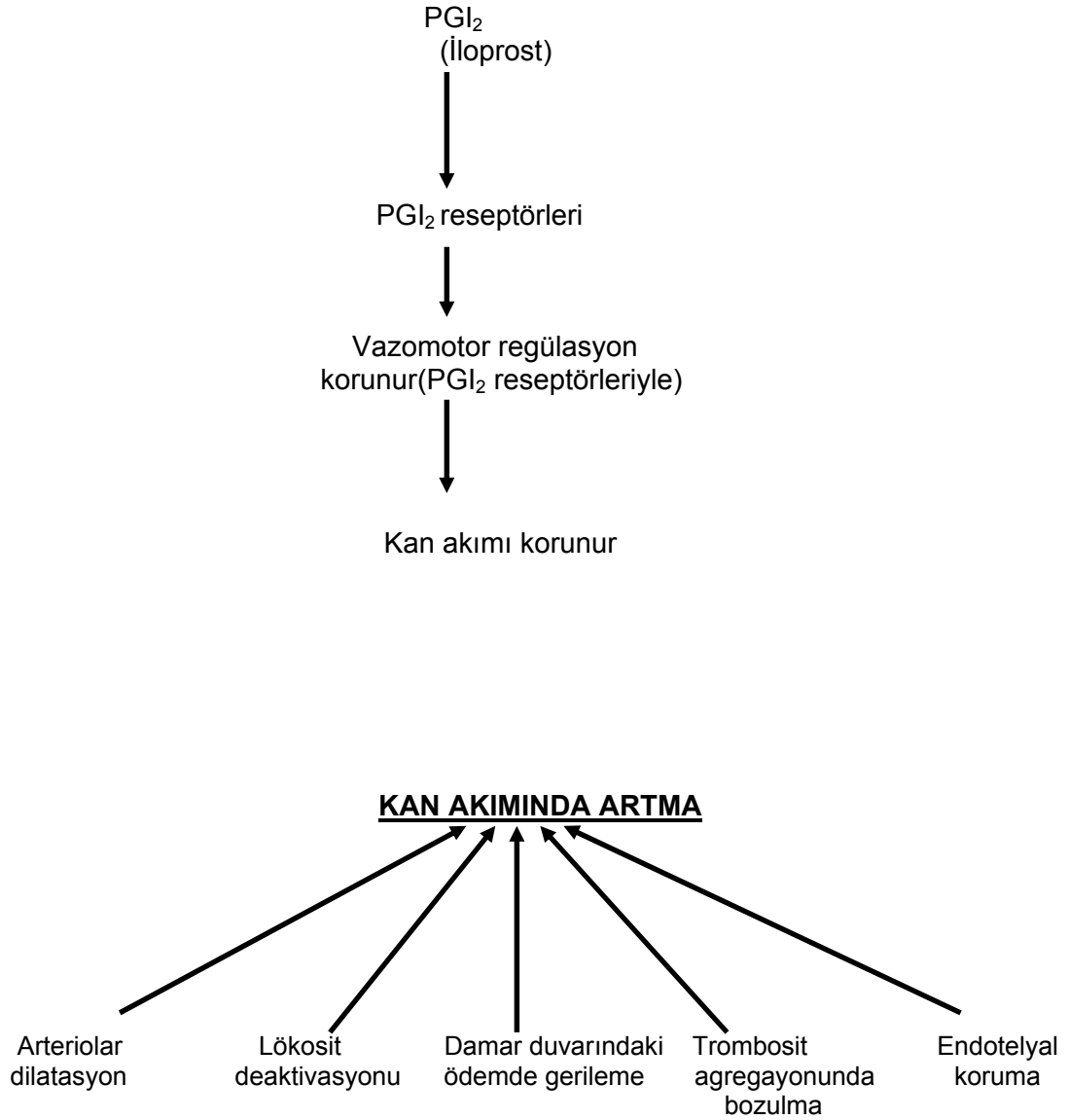
Mikrodolaşım savunma sisteminin 3 majör bileşeni vardır. Bunlar;

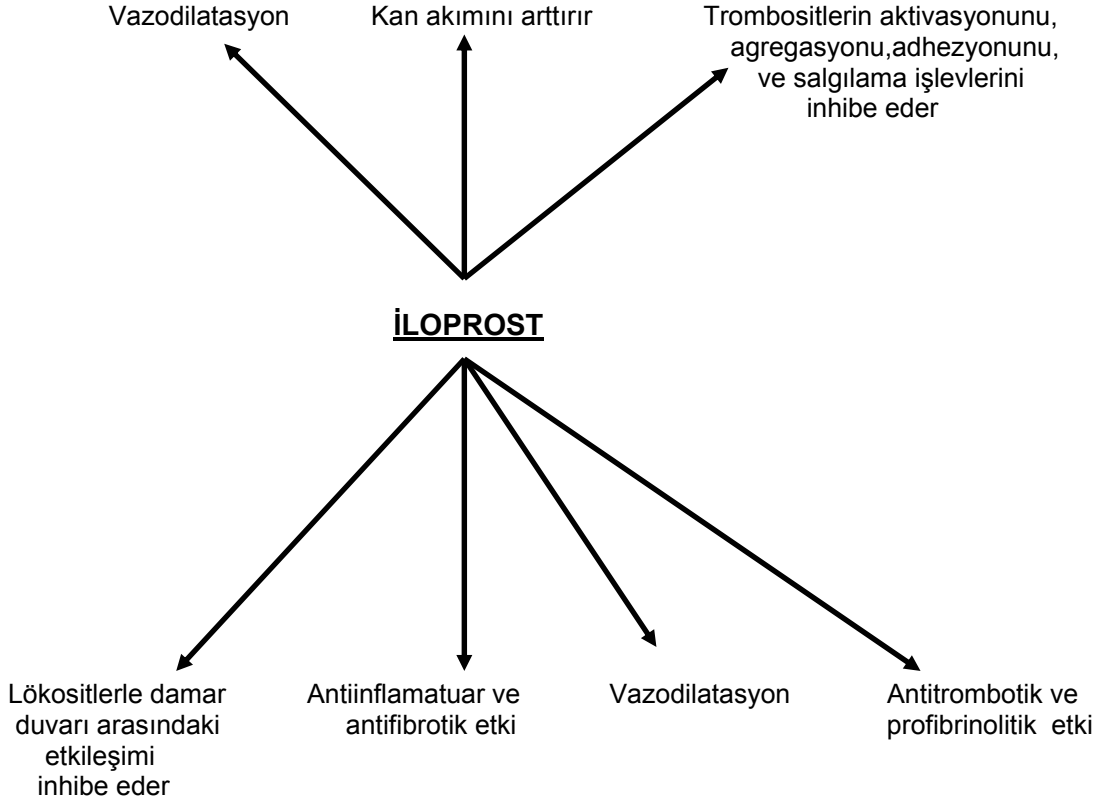
- 1- Uygunsuz beyaz hücre,
- 2- Trombosit aktivasyonu,
- 3- Hasar görmüş endoteldir.

Bu üç aktive olmuş ya da zarar görmüş unsur, birbirini güçlendirerek kapiller tıkanma ve doku hasarı ile sonuçlanan zararlı bir döngü oluşturur. Tıkanıklık distalinde yani kan akımının olmadığı bölgelerde PGI_2 üretimi azalmış, tromboksan A_2 düzeylerinde artmasının sonucu olarak kapiller düzeyde mikrodolaşım mekanizması bozulur. İloprost'un trombosit ve nötrofillerin iskemik bölgeye toplanmasını engelleyici, ayrıca vazodilatör etkileriyle mikrodolaşımı düzenleyici etkileri mevcuttur (129,131).

PGI₂ ve analoglarının bu üç bileşene karşı yararlı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (132,133). Şekil 1 ve 2' de iloprost'un mikrodolaşım üzerine etkileri gösterilmiştir.

Şekil 1: Iloprost'un mikrodolaşım üzerine etkileri.



Şekil 2: İloprost'un farmakolojik etkileri.

İloprost, iskemik dokular için hücre koruyucu niteliktedir ve uzun süreli alt ekstremite iskemisi sonrasında yeniden perfüzyon hasarını önemli derecede azalttığı gösterilmiştir (131,134).

İloprost, nötrofil adhezyonunu azaltmaktadır (135). Nötrofillerden serbest radikallerin salgılanmasını engellemekte ve dolayısıyla da yeniden perfüzyon sırasında nötrofillerin sebep olduğu endotelial hasarı azaltabilmektedir (136).

PGI_2 , şiddetli iskemide, inflamatuvar doku lezyonlarında, vazospastik ve soğuk stress intoleransında, mikrosirkülasyon bozukluklarını iyileştirerek amputasyon oranının ve mortalitenin azaltılması gibi etkileri vardır (137).

Periferik arteriyel hastalıkta vasküler direnci azaltarak, dijital kan akımını arttırması mikrosirkülasyondaki kapiller öncü damarları dilate ederek mevcut direnci azaltması, kapiller bölgede lökosit adhezyonunu azaltması, mikrosirkülasyonda küçük tromboemboli oluşumunu önlemede etkileri vardır.

İloprost'la koroner kalp hastalarında yapılan çalışmalarda ilacın yüksek dozlarda sistemik arteriyel vazodilatasyon yaparak kardiyak outputtu arttırdığı, bunu yaparken diastolik basınçta ise azda olsa değişimler meydana geldiği bildirilmiştir. İloprost, myokardın kasılma gücünü artırıp daha fazla kanın aortaya geçmesini sağlayıp koroner perfüzyon artışı yaptığı bildirilmiştir. Koroner kalp hastalarında iloprost ile yapılan çalışma sonucunda anjina gelişimi üzerindeki etki profili tam bilinmemekle birlikte ekzersiz toleransını arttırdığı gösterilmiştir (138,140). Ayrıca iloprost'un sistemik vasküler rezistanstaki düşmeye bağlı kan basıncını, kalp hızını arttırmadan düşürdüğü ve böylece myokardiyal oksijen kullanımını azalttığına dair etkilerinin olduğu gösterilmiştir (140).

İloprost'un önemli farmakolojik özellikleri şunlardır:

- Vasküler endotelde besleyici kan akımını geliştirir.
- Lökosit aktivasyonu ve adezyonunu inhibe eder.
- ATP nedenli trombosit agregasyonu ve aktivasyonunu ve ayrıca aktive olan trombositlerden 5-HT ve tromboksan salınımını inhibe eder.
- Endotelial hücre geçirgenliğini azaltır.
- Vasküler sistemin farklı kesimlerindeki vazokonstrüksiyonu inhibe eder.
- Tümör nekrozis faktör artışını inhibe eder.

İloprost'un klinik yararları, farmakolojik özelliklerindeki yansıtır. Bunlar;

- Şiddetli iskemide, inflamatuvar doku lezyonlarında, vazospastik ataklarda ve soğuk stres intoleransında mikrosirkülasyon bozukluklarını iyileştirmek, amputasyon oranını ve mortalitenin azalmasına yol açar (141).
- Periferik arteriyel hastalıklarda, koroner kalp hastalığında, miyokard infarktüsünde vasküler direnci düşürür.
- Dijital kan akımını artırır (142).
- Venöz çapı azaltma ve venöz drenajı artırma etkisi ile venöz ülserlerin iyileştirilmesi üzerinde olumlu klinik etkileri bildirilmektedir (143).
- Pulmoner hipertansiyon tedavisinde, inhalasyon yoluyla uygulanarak pulmoner hipertansiyonu düşürür ve oksijenasyonu düzeltir (144).

H. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Geni Kullanımı:

Yapılan çalışmalarda iskemik ülserlerin iyileşmesinde ve istirahat ağrılarının giderilmesinde vasküler endotelial büyüme faktörünün çok etkili olduğu bildirilmektedir (145).

Isner ve arkadaşları, Buerger hastalığı olan hastalara vasküler endotelial büyüme faktörü geninin kullanımı sonucunda iskemik ülserlerde küçülme, iyileşme ve istirahat ağrısının azaldığını bildirmişlerdir (145).

I. Epidural Anestezi Tedavisi:

Epidural anestezi ile TAO'lu hastaların ekstremitte ağrıları azaltılır ve/veya ortadan kaldırılır. Böylece sempatik aktivasyonda azalma olur ve sonuçta bozuk olan perfüzyonda düzelme gözlenir. Sempatektomiye benzer etki ile doku perfüzyonu düzeltilmesi sonucu olarak yara iyileşmesine katkıda bulunmakta ve iskemik ekstremitenin gangrene gidişini durdurabilmektedir (146-148).

İ. Epidural Spinal Elektiriksel Stimulasyon Tedavisi:

Sinir trasesi boyunca elektiriksel akım uygulanarak sinirin, ağrı eşiğinin yükseltilip sempatik aktivasyonun azaltılması ile iskemik bölgedeki doku kanlanmasının artırılması amaçlanmaktadır. Cerrahi revaskülarizasyonun bir seçenek olarak düşünülmediği hastalarda omurilik uyarıcısının kullanılması ağrıyı azalttığı için ve amputasyonu önlediği için diğer tedavi yöntemleri etkili olmadığında tedavi seçeneği olabileceği bildirilmektedir (148).

j. Kimyasal Ajanlarla Sempatik Sinir Blokları:

Sempatik sinir blokları geçen yüzyılın başından beri, tanı, prognoz tayini ve tedavide kullanılmaktadır. Sempatik sinir blokları vasküler yetersizlik nedeniyle olan ağrı, visseral ağrı ve sempatik komponenti olduğu düşünülen ağrı için uygulanmıştır.

Nörolitik lumbar sempatik bloklar klodikasyo için çok az bir yarar sağlasa da sonrasında ağrıdan kurtarmak ve cilt ülserlerinin iyileşmesini hızlandırmak için kullanılmıştır. Sempatektominin cilt kan akımını arttırdığı, fakat kaslara giden besleyici kan akımını arttırmadığı ileri sürülmüştür. Bazı araştırmacılar bu görüşü kabul etmemektedirler ve nörolitik lumbar sempatik blokaj sonrası ağrısız uzun mesafe yürüyüşte kısa ve uzun dönemde önemli gelişmeler rapor etmişlerdir. Kimyasal ajanlarla sempatik bloklar; intratekal, epidural aralıkta, paravertebral ve prevertebral

alanda, periferik sinirler ve postganglionik aksonlarda uygulanabilir. Paravertebral ve prevertebral blok ile tüm afferent ve efferent liflerin iletimi önlenir. Bununla beraber guanitidin veya diğer adrenolitik ajanlarla yapılan intravenöz rejyonel sempatik blokla sadece efferent liflerin iletimi bloke edilebilir. Kimyasal sempatektomide, lidokain%0.5, bupivakain %0.25, mepivakain %0.5, fenil alkol %7–10, alkol %50–100 klorokresol ve %5-7.5'lük sudaki fenol çözeltisi gibi kimyasal özellikteki maddeler kullanılmaktadır. (146,147,149)

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız Atatürk Üniversitesi etik kurulunca incelendikten ve çalışma yapılabilir onayı 18.02.2004 tarih ve B. 30.2. ATA. 0.01.00/18 sayılı kararı alındıktan sonra çalışmaya başlandı.

Çalışmamız başlatılmadan önce, hastalara ve yakınlarına çalışmanın yapılış amacı, yapıma şekli, olumlu ve olumsuz olabilecek komplikasyonları açık bir şekilde anlatıldı. Hastalardan Helsinki Bildirgesi ile uyumlu çalışmaya katılma onayları imza ile yazılı olarak alındı. Hastalara istedikleri zaman, hiçbir neden göstermeden kendi iradeleri ile çalışmadan çıkabilecekleri, ayrıca hastaya tedavinin endike olmadığına veya tedavinin hastaya zararlı olabileceği kararına varılırsa hastanın çalışmadan takip eden doktor tarafından çıkarılabileceği belirtildi.

Çalışmaya klidikasyo, istirahat ağrısı ve/veya iskemik ülsere yaraları olan 13 erkek ve 2 bayan toplam 15 Buerger hastası kabul edildi. Daha sonra 1 erkek ve 1 bayan hasta iloprost'la tedavi çalışmasından kendi istekleri ile çıkarıldı. Bunun yerine başka Buerger hastalığı özellikleri taşıyan 2 erkek hasta dahil edildi. Hasta grubunun yaşları 20–55 arasında değişmekteydi. Bunların %66'sı 41–55 yaş grubundaydı. Hastaların tamamı sigara içicisi olup ortalama günlük miktar 30 adet/gün idi. Hastaların hiç biri koroner ve konjestif kalp yetmezliği, diabetes mellitus, malignite ve KOAH gibi kronik bir hastalığa sahip değildi.

Bu klinik çalışmaya, buerger hastalığı tanısı konulmuş, major amputasyona gidebilecek ve herhangi bir vasküler rekonstrüksiyon ya da lümen açıcı girişim (anjyoplasti) ya da fibrinolitik tedavi uygulanamayan hastalar dahil edilmiştir. Bu çalışmadan gebelik, emzirme, anormal trombosit sayımı, kanama pıhtılaşma sorunu olan, ileri evrede renal ve hepatik fonksiyon bozukluğu saptanan hastalar hariç tutulmuştur.

Hastaların 6'sına (%40) daha önce değişik zamanlarda sempatektomi yapılmıştı. Bir hasta ayrıca hem torakal hemde lomber sempatektomi uygulanmıştı. Çalışmadaki hastalardan çalışma öncesinde 1 tanesinin üst, 1 tanesinin hem alt hemde üst, 2 hastada alt ekstremitelerinde amputasyona ait skar dokuları mevcuttu. Amputasyonlar parmaklar seviyesindeydi. 13 hastada (%86,7) alt ekstremitelerinde, iki hastanın (%13,3) üst ekstremitelerinde trofik değişiklikler ve yaralar mevcuttu. Hastaların %73'ünde buerger hastalığı tanısı 5 yıl içinde konulmuştu. Hastaların genel özellikleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Hastaların demografik özellikleri.

Demografik Özellikler		n (sayısı)	% (yüzdesi)
Yaş	20- 30	2	13,3
	31- 40	3	20
	41- 55	10	66,7
Cinsiyet	Erkek	14	93,3
	Kadın	1	6,7
Tanı konulma zamanı	1- 5 yıl	11	73,4
	6-10 yıl	2	13,3
	11-20yıl	2	13,3
Sempatektomi	Var	6	40
	Yok	9	60
Sempatektomi Seviyesi	Lomber	4	67
	Torakal	1	16,5
	Lomber + Torakal	1	16,5
Kladikasyo mesafesi	<100 metre	3	20
	100-200 metre	4	26,7
	201-300 metre	2	13,3
	301-500 metre	5	33,3
	>500 metre	1	6,7
İstirahat ağrısı		15	100
İskemik yara	Alt ekstremitte	13	86,7
	Üst ekstremitte	2	13,3
Amputasyon seviyesi	Üst ekstremitte (dirsek altı)	1	25
	Alt ekstremitte (diz altı)	2	50
	Alt ve üst ekstremitte (diz ve dirsek altı)	1	25

Çalışma süresince hastalara aspirin, antikoagülanlar (warfarin türevleri), pentoksifilin, düşük veya yüksek molekül ağırlıklı heparin kullanımına izin verilmemiştir. Tedavi esnasında revaskülarizasyon veya sempatektomi operasyonu gereken hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

Klinik çalışmaya kabul edilen 15 hastadan tedavi başlamadan önce rutin sistemik muayeneleri, noninvaziv vasküler incelemeler (Doppler USG, ayak bileği/kol indeksi ölçümleri), hemogram, biyokimyasal kan tetkikleri ve alt ekstremitte sintigrafik değerlendirmeleri her hasta için hazırlanmış olan hasta takip formlarına kaydedildi.

Çalışmaya alınan hastalarda sigara içiciliğine devam edilmesi, iloprostta ait yan etkilerin kontrol edilememesi ve hastanın tedavi protokolüne uyup uymamasına göre hastalar çalışma süresince kontrol edilmişlerdir. Çalışma grubundaki hastalar mümkün olduğu sürece aynı odada takip edilerek oto-kontrol sistemi de oluşturulması sağlandı.

Çalışmaya katılan hastalarımızdan şehir dışından gelenler hariç diğerleri 3 gün hastanede yatırılarak iloprost tedavileri uygulandı. Üçüncü günden sonra her gün belirlenen saatte hastalar kliniğe gelerek altı saatlik iloprost tedavisi uygulanıp hastanede yatırılmadan tedavilerine devam edilmiştir.

İloprost'un neden olduğu semptomların ortaya çıkışının çalışmayı yapan doktorun değerlendirmesini etkileyip etkilemediğini araştırmak için hastalar tedavi öncesi ve sonrası tedavi ile ilgilenmeyen, tedavi protokolünü tam olarak bilmeyen klinik dışından başka bir doktor tarafından da hastalar değerlendirildi.

İloprost uygulama prosedürü:

Klinik çalışmaya, 1 bayan ve 14 erkek hasta olmak üzere yaşları 20 - 55 arasında, %66.7'si 41-55 yaş grubunda olan toplam 15 erişkin hasta dahil edilmişti. Hastalara hergün intravenöz yoldan infüzyon pompası ile verilmek üzere bir ampül iloprost, %5 dekstroz çözeltisi içine karıştırıldı. İlaç karışımı hergün günlük olarak hazırlandı. Hastalara 28 gün boyunca 6 saatlik intravenöz olarak bir PGI₂ analogu olan iloprost verilmek üzere klinik çalışma grubu oluşturuldu. Hastalara bireysel doz titrasyonu ilk üç gün 0.5 ng./kg./dakika dozunda başlanıp her otuz dakikada bir 0.5 ng./kg./dakika artırılarak maksimum doz olan 2.0 ng/kg/dk. dozuna ulaşılarak altı saat süreyle intravenöz olarak ön kol veninden uygulandı. Bireysel olarak tolere edilebilen doz, yan etkilerin (kızarıklık, baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı gibi) ortaya çıkışı ile değerlendirildi. Hastaların tansiyon arteriyelleride yakından monitörize edilerek takip edildi.

İloprost ile tedavi süresi dört hafta (28 gün) ve tedavi sonrası takip süresi altı ay olarak planlandı. Tedavi başladıktan 1. gün, 3. gün, 7. gün ve 28. günlerde istirahat ağrıları vizüel analog ağrı skalası değerleriyle ve iskemik yaralardaki değişimler ölçümlenerek ayrıca 6. ayda SVS/ISCVS tarafından önerilen buerger için modifiye edilmiş derecelendirme skalası, ayak bileği/kol indeksleri ve sintigrafik bulgular hasta takip formlarına kaydedildi.

Bilindiği gibi perfüzyon rezervi için arteriyel dilatasyon ve kapiller permeabilite önemli faktörlerdir. Buerger hastalarında küçük çaplı arterlerde patoloji olup hastaların perfüzyon rezervlerinde azalma mevcuttur. Prostaglandin analogu olan iloprost'un mikrovasküler düzeyde etkileri ile perfüzyon rezervini etkileyip etkilemediğini sintigrafik olarak değerlendirmek istedik. Sintigrafik olarak hastalara 20 mCi Tc - 99m pirofosfat intravenöz olarak verildi. Egzersiz (15. dakika) ve istirahat (1.saat) anında olmak üzere, iloprostla tedavi öncesi ile tedavi sonrası olarak 6. ayda ki kontrollerde sintigrafik olarak anterior ve posterior pozisyonda görüntüler alındı. Posterior görüntülerin ilgi alanlarından (ROIs'lerinden) total kauntları (Ct) hesaplanıp formülasyonla perfüzyon yüzdeleri elde edildi.

Hastalar için mikrovasküler seviyede ortaya çıkan patolojilerde erken tanı önem taşır. Alt ekstremitelerdeki beslenme patolojilerini araştırmak için sintigrafik çalışmalar yapılmıştır. Bu sintigrafik çalışmalar klirens (Xenon-133) veya uptake çalışmaları şeklindedir. Klirens testleri çoğu çalışmada anlamlı olmasına rağmen rutin kullanıma girmemiştir. Bundan başka vasküler patolojileri değerlendirmek için Tc- 99m mikrosfer ve Tc - 99m makroagregat albumin gibi sintigrafide kullanılan maddeler ile çalışmalar yapılmıştır (150,152).

Bizim çalışmamızda sintigrafik değerlendirmede Tc-99m pirofosfat kullanılmıştır. Hastalar iloprost tedavisine başlamadan ve tedaviden altı ay sonra olmak üzere iki defa her iki alt ekstremitelerinin sintigrafik görüntüleri alınmıştır. Hastalara sintigrafik görüntülenme için ilaç verilmeden önce ayaklar otuz defa dorsofleksiyon yaptırıldı. İntravenöz olarak 20 mCi Tc-99m pirofosfat enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon sonrası tekrar otuz defa ayaklar dorsofleksiyon yaptırıldı. Daha sonra onbeşinci dakikada (egzersiz) anterior ve posterior pozisyonda sintigrafik görüntüler alındı. Çalışmada çift dedektörlü gamma kamera (Siemens ECAM) ve bu sisteme entegre bilgisayarlar kullanıldı. Görüntüler paralel delikli, düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu kolimatör seçilerek Tc - 99m'in enerji piki olan 140 keV fotopikte ve %20 pencere aralığında elde edildi. Daha sonra aynı özellikte dinlenme esnasında birinci saatte (istirahat) hastalardan tekrar sintigrafik görüntüler alındı. Aynı işlemler altı ay

sonundaki kontrolde de Tc-99m enjeksiyonu öncesi ve sonrası hastaların ayaklarına egzersiz yaptırılıp onbeşinci dakika ve dinlenme olarak birinci saatte sintigrafik görüntüler her iki alt ekstremiteden alındı. Elde edilen bu görüntüler gamma kameraya bağlı bilgisayarlar kullanılarak değerlendirildi. İloprostla tedavi öncesi ve tedavi sonrası 15. dakika (egzersiz) ile 1. saatteki (istirahat) her bir alt ekstremitenin posteriyor pozisyonda sintigrafik görüntülerinin ROIs'lerinden total kauntları (Ct) hesaplandı ve kaydedildi. Hesaplanan posteriyor görüntülerin total kauntları kullanılarak perfüzyon yüzdeleri aşağıdaki formülasyon ile hesaplandı.

$$\% \text{ perfüzyon rezervi} = \frac{\text{TÖ (TS) 15.dk Ct} - \text{TÖ (TS) 1.saat Ct}}{\text{TÖ (TS) 1.saat Ct}} \times 100$$

*TÖ: Tedavi öncesi

*TS: Tedavi sonrası

*15.dk: egzersiz

*1. saat: istirahat

SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen 15 hastadan, 6 tanesine daha önce sempatektomi yapılmış ve tamamına da daha önce pentoksifilin+aspirin tedavileri uygulanmıştı. Tüm hastalarımız sigara kullanıyordu. (Ortalama 30 adet/gün) 9 hastada iskemik ülsere yara ve tüm hastalarımızda ortalama 200-250 metrede kladikasyo ve istirahat ağrısı mevcuttu.

Klinik çalışmaya dahil edilen hastalarda iloprost tedavisi öncesi, iloprost'la tedavinin 28. gün sonrası ve altı ay sonundaki takiplerinde kan alınarak monitörize edilen hematolojik, biyokimyasal (hepatik ve renal fonksiyon testleri) testleri, iloprost'un tedavi öncesi ve sonrasında hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde doğrudan bir etkisi tespit edilemedi. Klinik çalışma sırasında iloprost'a karşı ortaya çıkan tolerans ve yan etkiler, fiziksel bulguların kaydedilmesi ve hastaların olası rahatsızlıkları sorgulanarak monitörize edildi.

Bizim çalışma grubumuzdaki hastalarda tedaviye sonlandırarak kadar şiddetli yan etkiler gözlenmemiştir. Sadece 3 hastada hafif flashing, 2 hastada hafif bulantı, 3 hastada hafif baş ağrısı görülürken, 1 hastada hafif şiddette karın ağrısı ve flashing, ve 1 hastada da hafif flashing, hafif karın ağrısı ve orta şiddette baş ağrısı yan etkileri gözlemlendi. Bulgular hafif özellikte olması nedeniyle tedaviyi sonlandırma gibi bir durum söz konusu olmadı. Bu hastalarımızda yine her otuz dakikada bir 0.5 ng/kg/dakika doz azaltma ile semptomların kaybolduğu doza ulaşıldı. Üçüncü günden sonra ilk üç günde belirlenmiş olan tolare edilebilecek maksimum dozlar ile hastalara yirmi beş gün boyunca toplam 28 gün olmak üzere intravenöz infüzyon şeklinde iloprost tedavisi uygulandı.

Objektif parametreleri analiz etmenin zorluğu daha subjektif parametreleri yani istirahat ağrısı, hikayeye dayalı parametreleri, analjezik ilaç tüketimini değerlendirmemize yol açtı. Hastalarda tedavi süresi boyunca tedavi öncesine göre analjezik ihtiyaçlarında azalma olduğu saptandı.

Klinik çalışmamızda tedavi etkinliği, istirahat ağrısında azalma ve/veya geçmesi (Vizüel analog ağrı skalası kullanılarak), ekstremitelerinde yara mevcut olan hastalarda yarada küçülme ve/veya iyileşme, kladikasyo mesafesinde, ABI'te değişimler gibi kriterler tedaviden sonra 1-3-7-28. günlerde ve 6.ay sonunda değerlendirilmiştir. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası Tc-99m pirofosfat ile yapılan sintigrafik görüntüleme sonuçlarındaki değişimler iloprost tedavisinin klinik değerlendirilmesinde yardımcı olacağını düşündük. Tüm parametreler 6. aydaki kontrolde iloprost tedavi etkinliği,

SVS/ISCVS tarafından önerilen Buerger için modifiye edilmiş derecelendirme tablosu kullanılarak yapılmıştır. Hastalarımızın yaklaşık olarak tamamını yakınında tüm parametrelerde iyileşme mevcuttu ve iloprost tedavisine yanıt vermiş olarak kabul edildiler. Hastalardaki istirahat ağrısında iyileşme ile paralel olarak analjezik kullanımında azalmıştır.

Birinci günde tedavi alan hastaların tamamına yakınında istirahat ağrısında, yarada, kladikasyo mesafesinde, ABI'te değişme kaydedilmemiştir.

Üçüncü günde istirahat ağrılarında %10-15'lik azalma, yaralarda %10'luk küçülme olurken, kladikasyo mesafesinde ve ABI'te değişim saptanmadı.

Yedinci günde istirahat ağrısında %30'luk azalma, yarada %20-25 küçülme, kladikasyo mesafesi ve indekste anlamlı sayılamayacak şekilde %3 düzeyinde değişim saptandı.

Yirmisekizinci günde istirahat ağrısında %98, yarada iyileşme %75, kladikasyo mesafesinde %80, ABI'te artma yönünde %65 olumlu değişim saptanmıştır.

Altıncı aydaki kontrolde hastalarda tedavi sonrası istirahat ağrısındaki azalma ve kaybolma daha iyi olarak, yaranın sebat etmesi veya tekrar yara açılımı yoktu (RESİM 1-2) ve kladikasyo mesafesinde azalma yok hatta 28. gündeki mesafeden daha fazla artma mevcuttu, ABI oranlarında 6 ay öncesine göre azalma yoktu.

İloprost'la tedavi öncesi ve tedavi sonrası 28.gün ve 6. aydaki ABI, kladikasyo mesafesindeki değişim, iskemik yaralardaki iyileşme oranı, istirahat ağrısındaki değişim, Wilcoxon testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında tedavi öncesine göre tedavi sonrasındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

İstirahat ağrısındaki değişimler tedavi başladıktan sonraki 1. ve 3. günlerdeki değişimler istatistiksel olarak çok anlamlı değilken, 7. günde istatistiksel olarak ağrıda azalma anlamlı bir fark vardı ($p<0.05$). 28. gün ve 6.aydaki istatistiksel olarak ağrıda azalmada daha anlamlı bir fark bulundu ($p<0.001$).

Kladikasyo mesafesindeki değişimlerdeki istatistiksel olarak 1. gün, 3. gün, 7. gündeki değişim çok anlamlı değilken, 28. gündeki değişimler anlamlı olarak bulundu ($p<0.05$). 6. ay sonunda ise istatistiksel olarak daha anlamlı bir fark bulundu ($p<0.001$).

Klinik çalışmanın değerlendirilmesinde doktor yanlılığı riskini azaltmak için, hastayı tedavi öncesi ve sonrası (28. gün ve 6 ay sonundaki değerlendirmede) bağımsız, klinik dışından bir doktor gözlemci tarafından eş zamanlı olarak değerlendirme yapılmıştır. Bu her iki değerlendirme sonucu ortaya çıkan bulgular birbiriyle uyumluydu.

Resim 1: İloprost'la tedavi öncesi.



Resim 2: İloprost'la tedaviden 6 ay sonrası.



İstatistiksel analiz:

Sonuçların istatistiksel analizi Statistical Packet for Social Science (SPSS) 11.0 istatistiki paket programlar ve Wilcoxon testi ve t testi kullanılarak yapılmıştır. p değerleri 0.05' in altında olanlar anlamlı olarak değerlendirilmiştir. (Tablo 9-11)

Tablo 9: İloprost'la tedavi öncesi ve tedavi sonrası sintigrafik olarak % perfüzyon rezervleri.

Vakalar	Tedavi öncesi % perfüzyon rezervi sağ	Tedavi sonrası % perfüzyon rezervi sağ	Fark	Tedavi öncesi % perfüzyon rezervi sol	Tedavi sonrası % perfüzyon rezervi sol	Fark
1	25.35	31.71	-6.36	26.97	32.10	-5.13
2	17.29	25.51	-8.22	19.29	29.44	-10.15
3	42.61	48.49	-5.88	25.69	32.40	-6.71
4	25.92	41.89	-15.97	32.36	45.14	-12.78
5*	23.70	22.10	01.60	19.90	19.78	0.12
6	22.66	45.43	-22.77	39.77	43.90	-4.13
7	27.81	49.18	-21.77	20.21	38.60	-18.19
8	33.10	43.80	-10.70	35.47	39.57	-4.10
9	39.25	53.60	-14.35	24.51	30.18	-5.67
10*	15.14	17.63	-2.49	20.13	28.13	-8.00
11	12.44	31.94	-19.50	13.16	33.36	-20.20
12	16.56	24.87	-8.31	17.68	27.32	-9.64
13	78.84	90.25	-11.14	75.60	92.68	-17.08
14	36.37	54.75	-18.38	29.30	44.79	-15.49
15	28.59	55.66	-27.07	29.84	66.91	-37.07

Tablo 10,11: Her iki alt ekstremitenin iloprostla tedavi öncesi ve tedavi sonrası sintigrafik olarak % perfüzyon sonuçlarının karşılaştırılması (t- testi).

	N	Minimum	Maximum	Ortalama	Std. sapma
SAĞ TED.ÖNCESİ	15	12.44	78.84	29.7087	16.2323
SAĞ TED.SONRASI	15	17.63	90.25	42.4540	18.2830
SOL TED.ÖNCESİ	15	13.16	75.60	28.6587	14.8494
SOL TED.SONRASI	15	19.78	92.68	40.2867	18.2200
FARK SAĞ	15	-27.07	1.60	-12.7453	8.0862
FARK SOL	15	-37.07	.12	-11.6280	9.1985
SAG 100	15	-156.75	6.75	-51.3719	42.0949
SOL 100	15	-153.50	.60	-48.0114	43.6744

	Ortalama	Std. sapma	Std.hata ortalaması	%95 güven aralığı		t
				alt	üst	
SAĞ TED.ÖNC. - SAĞTED.SON	-12.75	8.0862	2.0878	-17.2233	-8.2674	-6.105*
SOLTED.ÖNC - SOLTED.SON	-11.63	9.1985	2.3750	-16.7220	-6.5340	-4.896*

* p<0.001 çok anlamlı

TARTIŞMA

Tromboanjitis Obliterans veya Buerger hastalığı, ekstremitelerdeki küçük ve orta çaplı arterleri, yandaş venleri ve komşu sinirleri de etkileyen aterosklerotik olmayan kısmi tutulumu neden olan inflamatuvar özellikler taşıyan bir vaskülitir. Histopatoloji daha çok hastalığın akut fazında tanısız özellik taşıır. Bu fazda özellikle venlerde okluzif trombozla ilgili olarak damar duvarının tüm tabakalarını içeren akut inflamasyonla karakterizedir. TAO, arteriyografik ve patojik olarak, kısmi yani hastalıklı ve hastaliksız bölgelerle karakterize vasküler bir antitedir.

Buerger hastalığı, Avrupa ve ABD'de kritik ekstremitte iskemisinin nadir bir nedenidir. Fakat, Uzak Doğu, İsrail ve Asya'nın bazı bölgelerinde daha sık görülür.

TAO, tipik olarak fazla miktarda sigara içen veya tütün ürünleri kullanan genç (20-50 yaş) erkeklerde görülen, sigarayı bırakma dışında kesin tedavisi olmayan, birçok tartışmalı tedavi seçenekleri olan bir panarterittir. Son zamanlarda ki çalışmalarda kadınlarda da görülme sıklığı artmaktadır. Bizim çalışmamızda ise sadece 1 hasta kadın idi.

Kritik ekstremitte iskemisi ve iskemik ülserleri olan hastalarda revaskülarizasyon olanaksız olduğunda, hastanın ağrıdan kurtulmasını sağlayacak son çare sıklıkla amputasyondur. Bildirilen major amputasyon sıklığı %70'e kadar varan oranlarındadır (4,38). Hastalık esas olarak distal, küçük çaplı arterleri etkilediğinden rekonstruktif cerrahi nadiren olasıdır veya başarılıdır. TAO'da hasta açısından damar rekonstrüksiyonu ve sempatektomi yetersiz kaldığında ve/veya başarısız olduğunda, istirahat ağrısı ve trofik lezyonlar dikkate değer bir problem olarak ortaya çıkmaktadır. Bugüne kadar genel olarak etkili olduğu kabul edilen tıbbi bir tedavi yöntemi tarif edilememiştir. Son yıllarda farklı etki mekanizmaları olan ilaçlar denemiş ve bunlardan PGE₁, PGI₂ gibi prostanooidlerin periferik arter hastalıklarındaki önemi araştırılmış ve tartışılmıştır (104,153). PGI₂'nin bulunuşu, trombositler ve damar duvarına güçlü etkilerinin gösterilmesinden bugüne periferik arter hastalığı kapsamında (aterosklerotik obliteratif hastalık, diyabetik anjiyopati, inflamatuvar / immünolojik orijinli TAO veya Raynaud fenomeni gibi) birçok hastalıkta terapotik potansiyeli araştırılmıştır. Ancak kimyasal kararsızlığından dolayı PGI₂'in yaygın kullanımı sınırlı kalmıştır. PGI₂ kullanımındaki asıl problem ilacın yarı ömrünün kısa olmasıdır. Klinik araştırmalar daha stabil bir PGI₂ analogu üzerine yoğunlaşmıştır. Bu özellikleri gösteren bir PGI₂ analogu olan iloprost ile Almanya ve Fransa'daki birçok merkezde TAO'lu, diabetes mellituslu ve tıkaçıcı periferik arteriyel hastalık gibi periferik hastalığı olan ve hastalığa

bağlı istirahat ağrısı, ülser, gangren gibi hastalık sonucu ortaya çıkan lezyonlar ve amputasyon son noktasına gelmiş hastalara 21 ve 28 günlük iloprost tedavi protokolleri uygulanmış ve hastalık sonucu oluşan lezyonlarda, amputasyon oranlarını azaltma bakımından olumlu sonuçlar rapor edilmiştir. Bunlar dışında yapılan küçük çaplı çalışmalarda, prostanooidlerle yapılan tedavilerin periferik damar hastalarında yararlı etkisi olduğu bildirilmiştir (154,157).

Periferik arter hastalıklarında, uzun yıllardan beri yapılmakta olan damar açıcı yöntemler ve bypass ameliyatları, her geçen gün yeni teknikler geliştirilerek yapılsa da halen bu girişimler yüksek bir başarısızlık oranları ile karşı karşıyadır. Genellikle otojen damar greftlerinin, prostetik materyallerden üstün olduğu kabul görmektedir (158). Bunun dışında girişimlerin başarı şansını azaltan diğer faktörler olarak, bypassın uzunluğu, distal anastomoza müsait damar çapının küçüklüğü, sınırlı akım ve hastanın çoğunlukla kötü olan genel sağlık durumu yer almaktadır. Distal bypass ameliyatlarının etkinliğini arttırmaya yönelik mevcut yardımcı ilaç tedavileri, çoğunlukla aspirin ya da oral antikoagülanlar gibi antitrombotik ajanlar kullanılmaktadır. PGI₂ benzeri olan iloprost, kritik bacak iskemisi olan hastalarda geniş çapta incelenmiştir ve çalışma sonuçları bu ilacın amputasyon olasılığını azaltabileceği gösterilmiştir (159,160).

Bizim çalışmamız greftlerle ilgili bir çalışmayı yansıtmamasına rağmen, periferik arter hastalarında yapılan periferik arteriyel bypass girişiminin sonunda uygulanan intragraft iloprost enjeksiyonları distal damar direncini düşürdüğü, damarlarda endotelial koruma yapması, kapiller seviyede mikrodolaşımı düzenlemesi gibi fonksiyonları sebebiyle erken dönemde femoro-distal damar greftlerinde kan akımında sürekli artış yaptığı ve bypass açıklığı üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (161). Nyzankowski ve arkadaşları, 15'i Buerger hastası olan 30 hastalık randomize bir çalışmada intraarteriyel PGI₂ infüzyonunun yararlı etkileri olduğunu bildirmiştir (157).

Bollinger ve arkadaşları, TAO'da yüksek doz aspirinin yararlı etkilerini tanımlamışlardır (162). Yanıt vermiş olarak kabul edilmesi için bir hastanın ağrısının ve analjezik kullanımının azalması, genel bir klinik iyileşme ve eğer varsa trofik lezyonlarda iyileşme göstermesi gerekmektedir. Aspirinle tedavide amputasyon oranları, iloprostla karşılaştırıldığında daha fazladır. Ayrıca TAO'lu hastalarda istirahat ağrısında azalma ve/veya geçmesi ve trofik lezyonların iyileşmesinde intravenöz iloprost, düşük doz oral aspirinden belirgin olarak daha fazla etkin olduğu bulunmuştur (157,163).

Fiessinger ve Schafer, iloprost infüzyonu ile aspirin uygulanması ile yaptıkları kontrollü çalışmada, 28 gün sonunda hastalarda istirahat ağrısı ve mevcut tüm trofik değişikliklerin tamamen iyileşmesi açısından iloprost tedavisinin, aspirin tedavisine göre üstün olduğunu göstermişlerdir (164). Bizim çalışmamızda da iloprost ile hastalarımızda istirahat ağrılarında gerileme ve yaralarda iyileşme tespit edilmiştir.

Banyai'nin yaptığı çalışmada iloprost ile tedavi sonrası klinik iyileşme %96 gibi yüksek bir oranda olduğunu rapor etmiştir (165). TAO tedavisinde prostanoidlerin rolü ile ilgili olarak Olsson, PGE₁ tedavisinden sonra iskemik ülserleri iyileşen bir bayan hastayı bildirmiştir (166).

İloprost tedavisinin 2 hafta (14 gün) yada 3 hafta (21 gün) uygulanmasına göre, 4 hafta (28 gün) uygulanmasındaki yanıtın (istirahat ağrısında, ülserde iyileşme gibi) daha fazla olduğu bildirilmektedir (120,160,167,170). Biz de çalışmamızda 28 günlük bir tedavi uygulamasını seçerek tedavi etkinliğini değerlendirdik ve bizim sonuçlarımızda literatürdeki bulgularla uygunluk göstermektedir.

İloprostun iskemik ülser veya gangren bulunan hastalarda plaseboya oranla belirgin yararlı tedavi edici etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu tedavi edici etkilerin, tedavinin tamamlanmasından 6 ay sonrasına kadar sürdürülmekte ve daha düşük amputasyon oranlarına yol açmaktadır. Klinik semptomların iyileşmesi yanında amputasyon ve mortalite üzerine çok olumlu etkileri olduğuda birçok kontrollü çalışmada gösterilmiştir (160,170,172). Bizim mevcut çalışmamızda da hastaların kliniğinde belirgin bir iyileşme gözlenirken, hiçbir hastada da amputasyon gözlenmemiştir.

Çok merkezli diz altı amputasyon yapılan hastaları içeren çalışmada, hastalara 14 – 21 gün süreyle iloprost tedavisi uygulanmıştır. Bu hastaların %59'unda yara güdükleri iyileşmiş ve amputasyon seviyeleri yukarı çıkmamıştır. Ayrıca daha önce cerrahi veya radyolojik yöntemlerle revaskülarizasyon yapılan hastalarda iyileşme şansı yaklaşık iki kat artmış olarak rapor edilmiştir (120,128). İloprost'un, iskemik ülserlerin iyileşmesinde olumlu etkilerinin bulunduğu randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmaların bir bölümünde iloprost tedavisinin 6 ay içindeki amputasyon oranlarını da anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda takip edilen hastaların hiç birinde minör veya majör amputasyon ihtiyacı olmamıştır. Burada ortaya çıkan etkinin iloprost'un, trombosit agregasyonunu engellemesi, vazodilatasyon, fibrinolizisin uyarılması, lökosit aktivasyonunun önlenmesi sonucu ve mikrodolaşım düzeyinde yapmış olduğu etkilere bağlı olduğu düşünülmektedir (137). Ayrıca iloprost, trombosit ile koagülasyon son ürünlerini ve endotel hücreleri üzerindeki

adhezyon moleküllerinin yapımını azaltarak endotel hücreleri üzerinde koruyucu etki de yapmakta (173,174) ve ekstremitelerdeki toplam kan akımını değiştirmeyip, bozulmuş kontrol mekanizmalarını normale döndürerek mikrodolaşımı düzelterek tedavi özelliği taşır (164).

İloprost'la yapılan çalışmalar göstermiştir ki tedavinin başlangıcında yan etki olarak en sık baş ağrısı, flashing, bulantı, kusma ortaya çıkabilmektedir (175). İloprost tedavisinin yan etkileri olarak nitelendirilen baş ağrısı, sıcak basması (flashing), bulantı, kusma gibi semptomların çoğundan iloprost'un vazodilatasyon etkisinin sorumlu olduğu bilinmektedir. Birçok olguda bu yan etkiler infüzyon hızını azaltarak veya infüzyonu kısa bir süre için keserek kontrol altına alınabileceği belirtilmektedir. Hafif olarak ortaya çıkan yan etkilerde ilaç dozunun azaltmaya gerek yoktur. Bizim çalışma grubundaki hastalarda ilaç kesilmesini gerektirecek belirgin bir yan etki olmamıştır. Sadece bir hastada ilaç dozu azaltıldı, ancak bu hastada da sonra ki tedavi günlerinde optimum doza çıkılarak tedavisi tamamlandı.

Yapılan tüm iloprost çalışmalarında ülser iyileşmesi açısından yanıt total ülser iyileşmesinden en büyük ülserin en büyük çapındaki azalmanın ölçülmesi ile belirlenmektedir (167,168). Periferik arter hastalığı olup iskemik ülseri olan hastalarda iloprost ve PGE₁ verilerek yapılan ülser iyileşmesini karşılaştıran çalışmada, mevcut ülser sayısında ve ülser çaplarında azalma iloprost tedavisi uygulananlarda anlamlı olarak bildirilmiştir (176). Bizim çalışmamızdaki hastaların mevcut ülseratif yaralarında da belirgin bir düzelme ve küçülme gözlenmiştir.

TASC çalışma grubunun periferik arter hastalarında iloprost tedavisi ile ilgili yorumları; ilerlemiş kritik ekstremitte iskemisinde en çok hastada kontrollü-randomize çalışılan ilaç iloprosttur. Eldeki veriler damarları girişime uygun olmayan ya da revaskülarizasyonun başarılı olmadığı kritik ekstremitte iskemisi olan hastalarda iloprost kullanımını gerekli kılmaktadır. Hangi hastanın yanıt vereceğine öngören bir yöntem yoktur, ancak iloprostun göreceli güvenilirliği erken amputasyon kaçınılmaz olana dek tüm hastaların tedaviden yararlanacağını düşündürmektedir şeklindedir (177).

Tc-99m pirofosfat ile iloprost tedavisi öncesi ve sonrası olarak değerlendirme sonucunda, hastalarımızın 13'ünde (%87) tedavi sonrası kanlanmada yani perfüzyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$), 2 (%13) hastamızda değişim yok ve/veya istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek oranda değişim olmadığını tespit ettik. Buradan iloprost tedavisinin tıkanıklık distalinde daha önce kanlanma yani beslenme bozukluğu olan bölgelerde, kanlamada artış yaptığı ve sintigrafik olarak bunun

değerlendirilebileceği sonucu ortaya çıkmaktadır. Benzer periferik arteriyel hastalık durumlarında tedavinin ne kadar bir olumlu sonuç verdiği değerlendirilmesinde yardımcı bir izlem seçeneği olarak kullanılabilir. Bu sonuç literatürdeki benzer çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir.

Çalışma grubundaki trofik lezyonları olan hastalarda tedaviye yanıt; ülserde parsiyel ve/veya tam iyileşme, istirahat ağrılarında tedavi öncesi ağrılarının vizüel analog skorlama tablosuna göre değişimleri, kladikasyo mesafesindeki olumlu değişimler, ABI'deki değişimler tedavinin yanıtı olarak değerlendirildi. Bu dört parametredeki değişimler klinik çalışma dahilindeki hasta grubumuzda iloprost tedavisinin olumlu katkısı yönünde istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Altı ay sonundaki değerlendirme sonucunda da 15 hastadan 13'ünde genel olarak klinik olumlu etkilerin devam ettiği gözlemlendi. Etkinlik kriterleri olarak, ülsere yaralarda iyileşme, vazospastik ağrı ataklarında sıklık, süre ve yoğunlukta azalma, kladikasyo mesafesinde artma, ABI'te artma olarak kabul edildi.

Klinik çalışmadaki hastalardan, sempatektomi yapılanlarda tekrar ameliyat öncesindeki hastalığa ait belirti ve semptomlar kısa veya uzun dönem sonra ortaya çıktığı halde iloprost'la tedavi sonrası, tedavi öncesindeki hastalık bulgularının azalması veya kaybolmasının devamlılığı iloprost tedavisinin acaba sempatektomiye alternatif bir tedavi seçeneği olabilir mi diye bir soruyu akla getirmektedir. Sempatektomi invaziv bir girişim iken iloprost noninvaziv bir tedavi seçeneğidir.

Sonuç olarak iloprost'un klinik etkisi ve güvenilirliği çalışmamızdaki onbeş TAO'lu hasta grubundaki etkileri olumlu olarak gösterildi. Böylece bu endikasyonlarda yararlı ve genellikle kabul görececek bir tedavi seçeneği olabileceğini ve sintigrafik olarak tedavi etkinliğinin değerlendirmesinde kullanılabilirliğini düşünmekteyiz. Bunun için daha fazla sayıda hasta popülasyonunda, farklı tedavi yöntemleriyle etik kurallara uygun şekilde uygulanabilir daha fazla sayıda çalışmalarla desteklenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR:

- 1- Olin JW. Thoromboangiitis obliterans. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6: 44–9.
- 2- T.W. Sadler. *Langman's Medical Embryology* 6th ed. Çev. Başaklar C. Medikal Embriyoloji. Palme yayıncılık; 69–70, 1993.
- 3- Buerger L. Thoromboangiitis obliterans a study of the vascular lesions leading to presenile spontaneous gangrene. *Am J Med Sci* 1908; 136: 567–80.
- 4- Spittell JA. Tromboangiitis obliterans: an autoimmune disorder? *N Engl Med.* 1983; 308: 1157–58.
- 5- Lie JT. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) revisited. *Pathol Annu* 1988; 23 (Part): 257–91.
- 6- Lie JT. The rise and fall and resurgence of thoromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Acta Pathol Jpn* 1989; 39: 153–8
- 7- Bozkurt AK, Beşirli K, Köksal C, Şirin G, Yüceyar L, Tüzün H, Sayın AG. Surgical treatment of Buerger's disease. *Vascular.* 2004 May-Jun; 12(3): 192–7.
- 8- Lie JT. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) in women. *Medicine (Baltimore)* 1987;66: 65–72
- 9- Cachovan M. Epidemiologie und geographisches Verteilungsmuster der Thromboangiitis obliterans. In: Heidrich H, ed. *Thromboangiitis Obliterans Morbus Winiwarter - Buerger.* Stuttgart, Germany: Georg Thieme, 1988: 31–6.
- 10- Matsushita M, Nishikimi N, Sakurai T, Nimura Y. Decrease in prevalence of Buerger's disease in Japan. *Surgery* 1998; 124: 498–502
- 11- Wessler S. Thromboangiitis obliterans: factorfancy. *Circulation.* 1961 Feb; 23: 165–7.
- 12- Mc Kuisck, et al. Buerger's disease: A distinct clinical and pathologic entity. *JAMA* 1962; 18: 15.

- 13-** Olin JW, Young JR, Graor RA, et al. The changing clinical spectrum of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Circulation*. 1990 Nov; 82 (5Suppl): IV 3–8.
- 14-** Olin JW, Childs MB, Bartholomew JR, et al. Anticardiolipin antibodies and homocysteine levels in patients with thromboangiitis obliterans. Presented at the American Collage of Rheumatology, Orlando, Fla, September 1997.
- 15-** Pietraszek MH, Chaudhury NA, Koyano K, et al. Enhanced platelet response to serotonin in Buerger's disease. *Thromb Res* 1990; 60: 241–6.
- 16-** Leu HJ: Thromboangiitis obliterans Buerger: Pathologisch-anatomische Analyse von 53 Fallen. *Schweiz Med Wschr* 1985; 115.1080–6.
- 17-** Shionoya S. Buerger's Disease: Pathology, Diagnosis and Treatment. Nagoya, University of Press, 1990, p 261.
- 18-** Shinoya S: Buerger's Disease (Thromboangiitis obliterans). In Rutherford RB (ed): *Vascular Surgery*. Philadelphia, WB Saunders, 1989, pp 207–17.
- 19-** Mills JL, Taylor LM, Porter JM. Buerger's disease in the modern era. *Am J Surg* 1974; 61: 476–81
- 20-** Mills JL, Taylor LM JR, Porter JM. Buerger's disease in the modern era. *Am J Surg* 1987; 154: 123–129.
- 21-** Lau H, Cheng SWK: Buerger's disease in Hong Kong: A review of 89 cases. *Aust N Z J Surg* 1997; 67: 264–9.
- 22-** Olin JW, Lie JT. Thoromboangiitis obliterans (Buerger's disease). In: Loscalzo J, Creager MA, Dzau VJ, eds. *Vascular medicine*. 2nd ed. Boston: Little, Brown, 1996: 1033–49.
- 23-** Lie JT. Diagnostic histopathology of major systemic and pulmonary vasculitic syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 1990, 16: 269–92.

- 24-** Makita S, Nakamura M, Murakami H, Komoda K, Kawazoe K, Hiramori K. Impaired endothelium-dependent vasorelaxation in peripheral vasculature of patients with thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Circulation* 1996; 94: Suppl II: 211.
- 25-** Kobayashi M, Ito M, Nakagawa A, Nishikimi N, Nimura Y. Immunohistochemical analysis of arterial wall cellular infiltration in Buerger's disease (endarteritis obliterans). *J Vasc Surg* 1999; 29: 451–8.
- 26-** Tanaka K. Pathology and pathogenesis of Buerger's disease. *Int J Cardiol* 1998 Oct 1; 66 Suppl 1: S237–42.
- 27-** Papa MZ, Adar R. A critical look at thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Vasc Surg* 1992; 5: 1–18.
- 28-** Cachovan M. Epidemiologie und geographisches Verteilungsmuster der Thromboangiitis obliterans. In: Heidrich H, ed. *Thromboangiitis Obliterans Morbus Winiwarter- Buerger*. Stuttgart, Germany: Georg Thieme, 1988: 31–6.
- 29-** Kjeldsen K, Mozes M: Buerger's disease in israel: Investigations carboxyhemoglobin and serum cholesterol levels after smoking. *Acta Chir Scand* 1969; 135: 495–8.
- 30-** Joyce JW: Buerger's disease (thromboangitis obliterans) *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 116: 463–70.
- 31-** Lie JT: Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) and smokeless tobacco. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 812–3.
- 32-** Milles JR, Porter JM: Bureger's disease: A rewiev and update. *Semin Vasc Surg* 1993; 6: 14–23.
- 33-** Harkavy J: Tobacco sensitivities in thromboangiitis obliterans, migratory phlebitis, and coronary artery disease. *Bull N Y Acad Med* 1933; 9: 318–22.
- 34-** Westcott FN, Wright IS: Tobacco allergy and thromboangiitis obliterans. *J Allerg* 1938; 9: 555–64.

- 35-** Grove WJ, Standsby GP: Buerger's disease and cigarette smoking in Bangladesh. *Ann R Coll Surg Engl* 1992; 74: 115–8.
- 36-** Jindal RM, Patel SM: Buerger's disease in cigarette smoking Bangladesh. *Ann R Coll Surg Engl* 1992; 74: 436–7.
- 37-** Sasaki S, Sakuma M, Kunihara T, Yasuda K. Current trends in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) in women. *Am J Surg* 1999; 177: 316–20.
- 38-** Lie JT. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) in an elderly man after cessation of cigarette smoking- a case report. *Angiology* 1987; 38; 864–7.
- 39-** Mills JL, Porter JM. Buerger's disease (thromboangiitis obliterans). *Ann Vasc Surg* 1991; 5: 570–2.
- 40-** Matsushita M, Shionoya S, Matsumoto T: Urinary cotinine measurements in patients with Buerger's disease: Effects of active and passive smoking on the disease process. *J Vasc Surg* 1991; 14: 53–8.
- 41-** Becker CG, Dublin T, Wiedman A: Hypersensitivity to tobacco antigen. *Proc Soc Nat Acad Sci USA* 1976; 73: 1712–16.
- 42-** Papa M, Bass A, Adar R, et al: Autoimmune mechanisms in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): The role of tobacco antigen and the major histocompatibility complex. *Surgery* 1992; 111: 527–31.
- 43-** Kimura A, Kobayashi Y, Takahashi M, et al. MICA gene polymorphism in Takayasu's arteritis and Buerger's disease. *Int J Cardiol* 1998; 66: S107–13.
- 44-** Mclaughlin GA, Helsby CR, Evans CC, Chapman DM. Association of HLA-A9 and HLA-B5 with Buerger's disease. *Br Med J* 1976; 2: 1165–6.
- 45-** Horsch AK, Brechemier D, Robert L, Horsch S. Anti-elastin antibodies in thromboangiitis obliterans (Winiwarter-Buerger's disease). *Verh Dtsch Ges Inn Medical* 1977; 831: 758–61.

- 46-** Numano F, Sasazuki T, Koyama T, et al: HLA in Buerger's disease. *Exp Clin Immunogenet* 1986; 3: 195–200.
- 47-** Otawa T, Juji I, Kawano N, et al: HLA antigen in thromboangiitis obliterans. *JAMA* 1974; 1126.
- 48-** Papa MZ, Adar R: A critical look at thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Vasc Surg* 1992; 5:1–21.
- 49-** Smolen JS, Youngchaiyud U, Weidinger T, et al: Autoimmunological aspects of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Clin Immunol Immunopathol* 1978; 11: 168–77.
- 50-** Casellas M, Perez A, Cabero L: Buerger's disease and antiphospholipid antibodies in pregnancy. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 247–8.
- 51-** Craven JL, Cotton RC: Hematological differences between thromboangiitis obliterans and atherosclerosis. *Br J Surg* 1967; 54: 862–7.
- 52-** Siguret V, Alhenc-Gelas M, Aiach M, et al: Response to DDAVP stimulation in thirteen patients with Buerger's disease. *Thromb Res* 1997; 86: 85–7.
- 53-** Chaudhury NA, Pietraszek MH, Hachiya T, et al: Plasminogen activators and plasminogen activator inhibitor. I before and after venous occlusion of the upper limb in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Thromb Res* 1992; 66: 321–9.
- 54-** Adar R, Papa MZ, Halpern Z, et al. Cellular sensitivity to collagen in thromboangiitis obliterans. *N Engl J Med* 1983, 308: 1113–6.
- 55-** Eichhorn J, Sima D, Lindschau C, et al. Antiendothelial cell antibodies in thromboangiitis obliterans. *Am J Med Sci* 1998; 315: 17–23.
- 56-** Williams G. Recent views on Buerger's disease. *J Clin Pathol* 1969; 22: 573–578.
- 57-** Dible JH. *The Pathology of the Limb Ischemia*. Edinburgh, Oliver & Boyd 1966; pp 79–96.
- 58-** Leu HJ, Bollinger A: Phlebitis saltans sive migrans. *Vasa* 1978; 7: 440–2.

- 59-** Brunner U. *Der Unterschenkel*. Haus Huber Stuttgart, 1988
- 60-** Joyce JW: Buerger's disease (thromboangiitis obliterans). *Rheum Dis Clin North Am* 1970; 116: 463–70.
- 61-** Papa MZ, Rabi I, Adar R. A point scoring system for the clinical diagnosis of Buerger's disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11: 335–9.
- 62-** Mills JL, Porter JM: Buerger's disease: A review and update. *Semin Vasc Surg* 1993; 6: 14-23.
- 63-** Shionoya S. Diagnostic criteria of Buerger's disease. *Int J Cardiol* 1998; 66: Suppl 1: S 243-S245.
- 64-** Shinoya S. What is Buerger's disease. *World J Surg* 1983; 7: 544–51.
- 65-** Lambeth JT, Young NK. Arteriographic findings in thromboangiitis obliterans with emphasis on femoropopliteal improvement. *AJR Am J Roentgenol* 1970, 109: 553–62.
- 66-** Szilagyi DM, DeRusso FJ, Elliot JP Jr. Thromboangiitis obliterans: clinico-angiographic correlations. *Arch Surg* 1964; 88: 824–835.
- 67-** Deitch EA, Sikkema WW. Intestinal manifestation of Buerger's disease: Case report and literature review. *Am Surg* 1981; 47: 326–328.
- 68-** Harten P, Muller-Huelsbeck S, Regensburger D, Loeffler H. Multiple organ manifestation in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): A case report. *Angiology* 1996, 47: 419–25.
- 69-** Cebezas-Moya R, Dragstedt LR II. An extreme example of Buerger's disease. *Arch Surg* 1970, 101: 632–4.
- 70-** Lie JT. Tromboangiitis obliterans (Buerger's disease) in a saphenous vein arterial graft. *Hum Pathol* 1987 Apr; 18(4): 402–4.
- 71-** Buerger L: *The Circulatory Disturbance of the Extremities, Including Gangrene, Vasomotor, and Trophic Disorders*. Philadelphia, WB Saunders, 1924.

- 72-** Shionoya S, Ban I, Nakata Y, Matsubara J, Hirai M, Kawai S. Involvement of the iliac artery in Buerger's disease (pathogenesis and arterial reconstruction). *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1978, 19: 69–76
- 73-** Michail PO, Fillis KA, Delladetsima JK, Koronarchis DN, Bastounis EA. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) in visceral vessels confirmed by angiographic and histological findings. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998, 16: 445–8.
- 74-** Bollinger A, Hollman B, Schneider E, Fontana A. Tromboangiitis obliterans: Diagnose und Therapie im licht neuer immunologischer befunde. *Schweiz med Wochenschr* 1979; 109, 537
- 75-** Otawa T, Juji I, Kawano N, et al: HLA antigen in thromboangiitis obliterans. *JAMA* 1974; 230: 1126.
- 76-** Second European consensus document on chronic critical leg ischaemia. Ed Dormandy JA. *Circulation* 1991; 84 (Suppl 4): 1-IV 26.
- 77-** Heidrich H. Tromboangiitis obliterans, Morbus Winiwater Buerger. Internat symposium Bad Gastein 1986 –Thieme, Stuttgart, New York, 1998
- 78-** Casellas M, Perez A, Cabero L: Buerger's disease and antiphospholipid antibodies in pregnancy. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 247–8.
- 79-** Allen EV. Tromboangiitis obliterans: Methods of diagnosis of chronic occlusive arterial lesions distal to the wrist with illustrative cases. *Am J Med Sci* 1929; 178: 237-44.
- 80-** Olin JW, Lie JT: Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). In Cooke JP, Frolich ED, (eds): *Current Management of Hypertension and Vascular Disease*. Philadelphia, BC Decker, 1992, pp 265–71.
- 81-** Olin JW. Clinical evaluation and office –based detection of peripheral arterial disease. Available at:<http://www.smbv.org./medpro/cme/p1/cme-part1.html>. Accessed November 2, 2000

- 82-** Mc. Dermott MM. Ankle brachial index as a predictor of outcomes in peripheral arterial disease. *J lab Clin Med* 1999, 133: 33–40.
- 83-** Papamichael CM, Lekakis JP, Stamatelopoulos KS, et al. Ankle -brachial index as a predictor of the extent of coronary atherosclerosis and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.*2000; 86: 615–8.
- 84-** Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344: 1608–21.
- 85-** Ouriel K, mc Donnell AE, Zarins CK. Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of perpheral vasculer disease. *Surgery* 1982; 91: 686–93.
- 86-** Müller-Bühl U, Wiesermann A, Oser B, Kirchberger I, Strecker E-P. Correlation of hemodynamic and functional variables with the angiographic extent of peripheral arterial occlusive disease. *Vasc Med* 1999; 4: 247–51.
- 87-** Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PDA): TransAtlantic Inter Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg.* 2000; 31(suppl 1,pt 2): S1-S296
- 88-** Bird CE, Criqui MH, Fronek A, Denenberg JO, Klauber MR, Langer RD. Quantitative and qualitative progression of peripheral arterial disease by non-invasive testing. *Vasc Med* 1999; 4: 15–21
- 89-** Weitz JI, Byrne J, Olagett GP, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996; 94: 3026–49.
- 90-** Corelli F: Buerger's disease: Cigarette smoker disease may always be cured by medical therapy alone –uselessness of operative treatment. *J Cardiovasc Surg* 1973; 14: 28–36.
- 91-** Gifford RW, Hines EA: Complete clinical remission in thromboangiitis obliterans during abstinence from tobacco: Report of a case. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1951; 26: 241-5.

- 92-** Ouriel K, McDonnell AE, Mertz CE, Zarins CK. Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Surgery* 1982; 91: 686–93.
- 93-** Sasajima T, Kubo Y, Inaba M, Goh K, Azuma N. Role of infrainguinal bypass in Buerger's disease: an eighteen –year experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13: 186–92.
- 94-** Singh I, Ramteke VK. The role of omental transfer in Buerger's disease: New Delhi's experience. *Aust N Z J Surg* 1996; 66: 372–6.
- 95-** Talwar S, Jain S, Porwal R, Laddha BL, Prasad P. Free versus pedicled omental grafts for limb salvage in Buerger's disease. *Aust N Z J Surg* 1998; 68: 38–40.
- 96-** Shionoya S. Surgical treatment of Buerger disease. *J Cardiovasc Surg* 1980; 21: 77.
- 97-** Imporata AM. Lumbar sympathectomy. Role in the treatment of occlusive arterial disease in lower extremities. *Surg Clin North Am* 1979; 59: 715.
- 98-** Sayin A, Bozkurt AK, Tüzün H, Vural FS, Erdogan G, and Özer M. Surgical treatment of Buerger's disease: experience with 216 patients. *Cardiovasc Surg* 1993 (4); 377–80.
- 99-** Swigris JJ, Olin JW, Mekhail NA. Implantable spinal cord stimulator to treat the ischemic manifestations of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *J Vasc Surg* 1999 May; 29(5): 928–35.
- 100-** A. Yüksel Bozer, İ. İlhan Günay. *Damar Hastalıkları Ve Cerrahisi*. Hacettepe Üniversitesi Yayınları 1984; 169–81.
- 101-** Lau H, Cheng SWK. Buerger's disease in Hong Kong: a review of 89 cases. *Aust N Z J Surg* 1997; 67: 264–9.
- 102-** Kubota Y, Kichikawa K, Uchida H, et al. Superselective urokinase infusion therapy for dorsalis pedis artery occlusion in Buerger' disease. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997; 20; 380–2.

- 103-** Hussein EA, El Dorri A. Intra-arterial streptokinase as adjuvant therapy for complicated Buerger's disease. Early trials. *Int Surg* 1993; 78: 54–8.
- 104-** Carlson LA, Eriksson I. Femoral -artery infusion of prostaglandin E1 in severe peripheral vascular disease. *Lancet* 1973; 1(795): 155–6.
- 105-** Sethi GK, Bridgman AH, King L, Scott SM. Intravenous infusion of PGI1 in the management of limb ischaemia. *American J Surg* 1986; 52: 474–8.
- 106-** Olsson AG, Nilsson E. The effect of i.v.prostacyclin on rest pain and healing of ischaemic ulcers in peripheral artery disease. *Prostaglandins in Medicine* 1981; 329–39.
- 107-** Oberender H, Kraiss T, Schafer, et al. *Adv Prost Tromb Leuk Res* 1989; 19: 311–16
- 108-** Casals-Stenzel J, Buse M, Losert W. Comparison of the vasodepressor action of ZK 36 374, a stable prostacyclin derivative, PGI2 and PGE1 with their effect on platelet aggregation and bleeding time in rats. *Prostaglandins Leukot Med* 1983 Feb; 10(2): 197–212
- 109-** Schillinger E, Kraiss T, Stock G. Iloprost. In: Scriabine A (ed). *New drugs annual: cardiovascular drugs*. Raven Press. New York 1987; pp 209–31.
- 110-** Goldsmith DR, Wagstaff A. Inhaled iloprost in primary pulmonary hypertension. *Drugs* 2004; 64: 763–73.
- 111-** Haberey M, Maass B, Mannesmann G, Skubala W, Town MH, Vorbrüggen H. (1980) Cardiovascular properties of ZK 36 374, a novel, stable prostaglandin derivative. *Therapiewoche* 30: 7860–3.
- 112-** Schrör K, Darius H, Matzky R, Ohlendorf R. The antiplatelet and cardiovascular actions of a new carbacyclin derivative (ZK 36 374) -equipotent to PGI2 in vitro. *Nannyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1981; 316: 252–5.

- 113-** Hildebrand M, Mc Donald FM, Windt- Hanke F. Characterization of oral sustained release preparations of iloprost in a pig model by plasma level monitoring. *Prostaglandins* 1991; 41: 473–86.
- 114-** Hildebrand M. Interspecies comparison of pharmacokinetic parameters of an oral sustained release preparation of iloprost. *Drug Dev Ind Pharma* 1994; 20: 1367–76.
- 115-** Hildebrand M, Kraus C, Windt-Hanke F, Iffert B, Scheuermann H. In vitro/in vivo correlation of drug liberation with an extended release oral dosage for iloprost in man. *Drug Dev Ind Pharma* 1995; 21: 2339–53.
- 116-** Mohler ER 3rd, Hiatt WR, Olin JW, Wade M, Jeffs R and Hirsch AT. Treatment of intermittent claudication with beraprost sodium, an orally active prostaglandin I₂ analogue: a double-blinded, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 21: 1679–86.
- 117-** Diehm C, Abri O, Baitsch G, Beck K, Breddin HK, Brock FE, Clevert HD, Corovic D, Marshall M, Rahmel B, Scheffler P, Schmidt W, Oberender H. Alloprost, ein stabiles Prostacyclin derivat, bei arterieller. Verschlusskrankheit im Stadium IV. *Dtsch med Wsohr* (1989): 114: 783–8.
- 118-** Fiessinger JN, Schafer M. Trial of Iloprost vs. Aspirin treatment for critical limb ischemia of thromboangiitis obliterans. *Lancet* 1990; 335: 555–7.
- 119-** McHugh NJ, Csuba M, Watson H, Belcher E, Amadi A, Ringe EFJ, Black CM, Maddison PJ (1988). Infusion of Iloprost, a prost, a prostacyclin analogue, for treatment of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 47: 43–9.
- 120-** Nogren L, Alwark A, Angqvist KA, Hedberg B, Berqvist D, Takolander R, Claes G, Lundell A, Holm J, Jivegard L, Risberg B, Ortengren T, Ortenwall P, et al. A stable prostacyclin analogue (iloprost) in the treatment of ischaemic ulcers of the lower limb. A Scandinavian –Polish placebo –controlled, randomised multicentre study. *Eur J Vasc Surg* 1990; 4: 463–7.

- 121-** Balzer K, Bechara G, Bisler H, Cleverth D, Diehm C, Heisig G, Held K, Mahfoud Y, Moerl H, et al. Placebo controlled double-blind multicentre study on the efficacy of iloprost in the treatment of ischaemic rest pain in patients with peripheral arterial circulatory disease. *Vasa Suppl* 1987; 20: 379–81.
- 122-** Hildebrand M, Krause W, Oberender HA, Zurdell Dillinger S, Jünger M, Bodenbun H. Pharmacokinetics of iloprost in patients with severe peripheral arterial occlusive disease. *Eicosanoids* 1990; 3: 145–8.
- 123-** Witt W, Baldus B, Müller B. Antithrombotic profile of iloprost in experimental models of arterial and venous thrombosis. In Gryglewski RJ, Stok G (eds). *Prostacyclin and its Stable Analogue Iloprost*. Springer Verlag, Berlin 1987; 81–90.
- 124-** Müller B, Krast T, Stürzebecher S, Witt W, Schillinger E, Baldus B. Potential therapeutic mechanisms of stable prostacyclin (PGI₂) - mimetics in severe peripheral vascular disease. *Acta Biomed Biochim* 1988; 47: 40–4.
- 125-** Grant SM, Goa KL. Iloprost. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peripheral vascular disease, myocardial ischemia and extracorporeal circulation procedures. *Drugs* 1992; 43(6): 889–924.
- 126-** Caspary L, Creutzig A, Alexander K. Intravenous infusion iloprost in arterial occlusive disease: Dose-dependent effects on skin microcirculation. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 131–6.
- 127-** Buigardini R, Galvani M, Ferrini D, et al. Myocardial ischaemia during intravenous prostacyclin administration: Hemodynamic findings and precautionary measures. *Am Heart J* 1987; 113: 234–40.
- 128-** Dormandy JA. Clinical experience with iloprost in the treatment of critical leg ischaemia. In: Rubanyi GM, ed. *Cardiovascular Significance of Endothelium-Derived Vasoactive Factors*. New York: Futura Publishing 1991; 335–47.

- 129-** Rutherford RB. The prevention and management of graft thrombosis. In Kempczinski RF, ed. *The Ischaemic Leg*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1985; 495–508.
- 130-** Gloviczki P, Hollier LH. Can graft occlusion be prevented by drugs. In Greenhalgh RM, Jamieson CW, Nicolaides AN, eds. *Vascular Surgery Issues In Current Practice*. London: Grune and Stratton 1986; 37–48.
- 131-** Degaetano G, Bertele V, Cerletti C. Mechanism of action and clinical use of prostanoids. In Dormandy J, Stock G, eds. *Critical leg ischaemia -its pathophysiology and management..* Berlin: Springer- Verlag 1990; 115–143.
- 132-** Saniabadi AR, Lowe GDO, Belch JJF, Forbes CD, Prentice CRM, Barbener JC. The novel effect of a new prostacyclin analogue ZK 36374 on the aggregation of human platelets in whole blood. *Thromb Haemostas* 1983; 50 (3): 718–21.
- 133-** Hopkins NK, Gorman RR. Regulation of endothelial cell cyclic nucleotide metabolism by prostacyclin. *J Clin Invest* 1981; 67: 540–6.
- 134-** Belkin M, Wright G, Hobson RW. Iloprost infusion decreases skeletal muscle ischemia –reperfusion injury. *J Vasc Surg* 1990; 11: 77–83.
- 135-** Müller B, Schmidtke M, Witt W. Adherence of leukocytes to electrically damaged venules in vivo. *Eicosanoids* 1988; 1: 13–7.
- 136-** Farber NE, Pieper GM, Thomas JP, Gross GJ. Beneficial effects of iloprost in the stunned canine myocardium. *Circ Res* 1988; 62: 204–15.
- 137-** Grant SM, Goa KL. Iloprost. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peripheral vascular disease, myocardial ischemia and extracorporeal circulation procedures. *Drugs* 1992 Jun; 43(6): 889–924.

- 138-** Bugiardini R, Gridelli C, Ferrini D, et al. Effects of iloprost, a stable prostacyclin analogue, on exercise capacity and platelet aggregation in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1986; 58: 453–9.
- 139-** Bugiardini R, Gridelli C, Ferrini D, et al. Effects of iloprost, a stable prostacyclin analogue, on exercise tolerance and platelet aggregation in patients with stable angina pectoris. *Br Heart J* 1985; 53: 94.
- 140-** Swedberg K, Hed P, Wadenvik H, et al. Central haemodynamic and antiplatelet effects of iloprost -a new prostacyclin analogue –in acute myocardial infarction in man. *Eur Heart J* 1987; 8: 362–8.
- 141-** Belch J. Raynaud's phenomenon. *Cardiovasc Res* 1997; 33(1): 25–30.
- 142-** Dormandy J. Use of the prostacyclin analogue iloprost in the treatment of patients with critical limb ischaemia. *Therapie*. 1991; 46(4): 319–22.
- 143-** Lowell R, Gloviczki V. In vitro evaluation of endothelial and smooth muscle function of primary varicose veins. *J Vasc Surg* 1992;16(5): 679–86.
- 144-** Kelly LK, Porta NF, Goodman DM, Carroll CL, Steinborn RH. Inhaled prostacyclin for term infants with persistent pulmonary hypertension refractory to inhaled nitric oxide. *J Pediatr* 2002; 141: 830–2.
- 145-** Isner JM, Baumgartner I, Rauh G, Schainfeld R, Blair R, Monor O, Razvi S, Symes JF. Treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) by intramuscular gene transfer of vascular endothelial growth factor: preliminary clinical results. *J Vasc Surg* 1998; 28(6): 964–73; discussion 73–5.
- 146-** Prof.Dr. Serdar Erdine. Ağrı Sendromları Ve Tedavisi, Gizben Yayınları; 2003: 305–20.
- 147-** Prof.Dr. Ateş Önal. Algoloji, Nobel Tıp Kitabevleri; 2004: 34–45.
- 148-** Olin JW. Tromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease); *Vascular Surgery* (Rutherford) 2000: 350–64.

- 149-** Michael F. Mulroy. Regional anesthesia an illustrated procedural guide. Second edition; 1996: 147–57.
- 150-** Siegel ME, Stewart CA. Radionuclides in peripheral arterial disease. In: Lyons KP, ed. Cardiovascular nuclear medicine. Norwalk: Appleton & Lange, 1988: 267–91.
- 151-** Çelen YZ, Zincirkeser S, Akdemir İ, Yılmaz M. Investigation of reserve using $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - MIBI in the lower limbs of diabetic patients. Nucl Med Commun 2000; 21: 817–22.
- 152-** Siegel ME, Stewart CA. Peripheral vascular disease: arterial and venous. Helkin RE, Boles MA, Dillehay CL, et al. Nuclear medicine. St Louis, Missouri, 1996: 798–827.
- 153-** Spittell JA. Thromboangiitis obliterans: an autoimmune disorder? N Engl J Med 1983; 308: 1157–8.
- 154-** Szczeklik A, Gryglewski RJ, Nizankowski R, Szczeklik J, Skawinski S, Gluszko P. Prostacyclin in the therapy of peripheral arterial disease. In Samuelsson B, Ramwell W, Paoletti R, (eds) Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research. Raven Press New York, 1980; 687–9.
- 155-** Diehm C, Abrio, Battsch G, et al. Iloprost, ein stabiles Prostacyclinderivat, bei arterieller Verschlusskrankheit im Stadium IV. Eine placebo -kontrollierte Multizenterstudie. Dtsch Med Wschr 1989; 114: 783–8.
- 156-** Guilmot J. A multi centre study of the efficacy and tolerability of iloprost given by infusion, compared with placebo in the treatment of peripheral arterial occlusive disease of the leg. Presented at Angiodyn, Toulouse, France, 1988.
- 157-** Sakaguchi S, Kusaba A, Mishima Y, et al. A multi-clinical double-blind study with PGE1 (cyclodextrin clathrate) in patients with ischemic ulcer of the extremities. Vasa 1978; 7: 263–6.

- 158-** Nizankowski R, Krolikowski W, Bielatowicz J, et al. Prostacyclin for ischemic ulcers in peripheral arterial disease. A random assignment, placebo controlled study. *Thromb Res* 1985; 37: 21–8.
- 159-** Bell PR. Are distal vascular procedures worthwhile? *Br J Surg.* 1985; 72(5): 335.
- 160-** ANTIPLATELET TRIALISTS COLLABORATION. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy –II: maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *Br Med J* 1994;308: 159–71.
- 161-** Loosemore TM, Chalmers TC, Dormany JA. A meta- analysis of randomized placebo control trials in Fontaine III and IV peripheral occlusive arterial disease. *Int Angiol.* 1994; 13(2): 133–42.
- 162-** Smith FCT, Thomson IA, Hickey NC, et al. Adjuvant prostanoid treatment during femorodistal reconstruction. *Ann Vasc Surg* 1993; 7: 88–94
- 163-** Bollinger A, Hollmann B, Schneider E, et al. Thromboangiitis obliterans: Diagnose und Therapie im licht neuer immunologischer Befunde. *Schweiz Med Wochenschr* 1979; 109:537-43.
- 164-** Cronenwett JL, Zelenock GB, Whitehouse WM, et al. Prostacyclin treatment of ischemic ulcers and rest pain in unreconstructable peripheral arterial occlusive disease. *Surgery* 1986; 100: 369–75.
- 165-** Fiessinger JN, Schafer M. Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangiitis obliterans. The TAO Study *Lancet* 1990; 335: 555–7.
- 166-** Banyai S, Jenelten R, Wagner S, Alman J, Banyai M, Koppensteiner R. Outpatient treatment of severe peripheral ischemia with intravenous intermittent low-dose iloprost. *Int Angiol* 2002; 21: 36–43.
- 167-** Olsson AG, Thyresson N. Healing of ischaemic ulcers by intravenous prostaglandin E1 in a woman with thromboangiitis obliterans. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1978; 58: 467–72

- 168-** Bliss B, Wilkins D, Campbell WB, et al. Treatment of limb threatening ischaemia with intravenous Iloprost: a randomised double – blind placebo controlled study. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5: 511–6.
- 169-** Balzer K, Bachara G, Bisler H et al. Reduction of ischaemic rest pain in advanced peripheral arterial occlusive disease –a double blind placebo controlled trial with Iloprost. *International Angiology* 1991; 10 (4): 229–32.
- 170-** Diehm C, Abri O, Baitsch G, et al. Iloprost, ein stabiles Prostacycliderivat, bei arterieller Verschlusskrankheit im Stadium IV. *Dtsch Med Wochenschr* 1989; 114: 783–8.
- 171-** Brock FE, Abri O, Baitsch G, Bechara G, Beck K, Corovic D, Diehm C, Marshall M, Rahmel B, Scheffler P, et al. Iloprost in the treatment of ischemic tissue lesions in diabetics. Result of a placebo- controlled multicenter study with a stable prostacyclin derivative. *Schweiz Med Wochenschr* 1990; 120(40): 1477–82.
- 172-** Treatment of limb threatening ischaemia with intravenous iloprost: a randomised double-blind placebo controlled study. U.K. Severe Limb Ischaemia Study Group. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5(5): 511–6.
- 173-** Dormandy J, Belcher G, Broos P, Eikelboom B, Laszlo G, Konrad P, Moggi L, Mueller U. Prospective study of 713 below- knee amputations for ischaemia and the effect of a prostacyclin analogue on healing. *British Journal of Surgery* 1994; 81: 33–7.
- 174-** Beischer W, Dembski JC, Gruss JD, Hofgartner F, Horsch A, Horsch S, Kuhlmann HW, Loose DA, Mietaschk A, Schwilden ED, Spengel F, Spitzer W, Staben P, Stallkamp B, Sturzebecher CS, Tokhi M, von Bilderling P. Low – dose iloprost infusions compared to the Standard dose in patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine IV. *DAWID Study Group Vasa* 1998; 27(1): 15–9.
- 175-** Mazzone, Faggioli P, Cusa C, Stefanin C, Rondena M, Morelli B. Effects of iloprost on adhesion molecules and F 1+2 in peripheral ischemia. *Eur J Clin Invest*. 2002; 32(12): 882–8.

- 176-** Watson HR, Smith FC, Shearman CP, Hildebrand M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intra-gaft iloprost in femorodistal bypass surgery. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1997; 56(5): 389–93.
- 177-** Praxiline Study. Verhaeghe R, Krolikiewicz A. Comparison of intravenous Naftidrofuryl and iloprost in the treatment of patients with ischemic leg ulcers. Submitted to *The Lancet*)