

**T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KALP DAMAR CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**ALT EKSTREMİTE DİSTAL TİP  
PERİFERİK ARTERYEL TIKANIKLIĞI OLAN HASTALARDA  
KISA SÜRELİ İLOPROST TEDAVİSİNİN KLİNİK İYİLEŞME  
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hakan KARAMUSTAFA**

**SAMSUN- 2009**

**T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KALP DAMAR CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**ALT EKSTREMİTE DİSTAL TİP  
PERİFERİK ARTERYEL TIKANIKLIĞI OLAN HASTALARDA  
KISA SÜRELİ İLOPROST TEDAVİSİNİN KLİNİK İYİLEŞME  
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hakan KARAMUSTAFA**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. HASAN TAHSİN KEÇELİGİL**

**SAMSUN- 2009**

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>II</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>III</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>IV</b>
<b>ÖZET</b>	<b>V</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>VI</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
<b>Çevrel Atardamar Hastalığı</b>	<b>3</b>
<b>Ateroskleroz</b>	<b>8</b>
<b>Klinik</b>	<b>11</b>
<b>Tanı</b>	<b>13</b>
<b>Tedavi</b>	<b>19</b>
<b>İloprost</b>	<b>28</b>
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>35</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>39</b>
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ</b>	<b>44</b>
<b>6. KAYNAKLAR</b>	<b>53</b>

## KISALTMALAR LİSTESİ

ABI	: Ayak Bileği-Kol Basıncı Oranı
PAH	: Çevrel (Periferik) Atardamar (Arter) Hastalığı
ASO	: Aterosklerozis obliterans
TAO	: Tromboanjitis Obliterans
DM	: Diabetes Mellitus
HT	: Hipertansiyon
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
AHA	: Amerikan Kalp Cemiyeti (American Heart Association)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
USG	: Ultrasonografi
DSA	: Dijital Subtraksiyon Anjiyografi
MI	: Myokard İnfarktüsü
TASC	: Trans Atlantic İnter-Society Consensus (Atlantik ötesi cemiyetler arası fikir birliği)
PTFE	: Politetrafluroetilen
AT III	: Antitrombin III
ASA	: Asetil salisilik asit
TXA <sub>2</sub>	: Tromboksan A <sub>2</sub>
PGI <sub>2</sub>	: Prostaglandin I <sub>2</sub>
ADP	: Adenozin difosfat
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PDE	: Fosfodiesteraz
sAMP	: Siklik Adenozin monofosfat
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
FDA	: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
PGE <sub>1</sub>	: Prostaglandin E <sub>1</sub>
HL	: Hiperlipidemi
KAH	: Koroner arter hastalığı
SVH	: Serebrovasküler hastalık
KBY	:Kronik böbrek yetmezliği

## TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo-1:</b> Alt ekstremite tıkaçıcı lezyonların tutulum oranları	4
<b>Tablo-2:</b> TAO ile ASO arasındaki farklar	6
<b>Tablo-3:</b> Fontaine evreleme sistemi	11
<b>Tablo-4:</b> Rutherford evreleme sistemi	11
<b>Tablo 5:</b> Hastaların çalışma öncesi demografik özellikleri	36
<b>Tablo 6:</b> İloprost tedavisi sırasında görülen yan etkiler	39
<b>Tablo 7:</b> Hastaların tedaviye yanıt oranları	40

## ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1 : Vasküler hastalığın gelişme aşamaları	9
Şekil 2 : İloprost'un mikrodolaşım üzerine etkileri	31
Şekil 3 : İloprost'un farmakolojik etkileri	32
Şekil 4 : İloprost tedavisiyle ABI değerlerindeki değişim	41
Şekil 5 : İloprost tedavisiyle yürüme mesafelerindeki değişim	41
Şekil 6 : İloprost tedavisiyle SpO <sub>2</sub> değerlerindeki değişim	42

## ÖZET

Damar hastalıkları arasında alt ekstremitenin kronik tıkalı arter hastalıkları mortalite ve morbidite açısından büyük önem taşımaktadır. Belirtisiz tıkalı arter hastalıklarına sık rastlanılmasına rağmen bu hastaların % 7-15'inde hastalık belirtili hale gelip kladikasyon gelişebilir. Kladikasyondan ekstremitte kaybı riski oldukça düşük (% 1-2) olmasına karşın, yıllık ölüm riski % 5-10 oranındadır. Periferik arter hastalarında tedavide her hastaya göre değerlendirme yapıp konservatif tedavi, girişimsel radyoloji (endovasküler teknikler) veya cerrahi tekniklerle revaskülarizasyon tek başına ya da birlikte uygulanır. Şiddetli iskemisi olan olguların yaklaşık % 39'unda revaskülarizasyon uygulanamamaktadır. Bu hastalarda amputasyon cerrahisine gereksinim daha fazla olmaktadır ve ancak %25 hastada ekstremitte kurtulabilmektedir. Bu nedenle periferik arter hastalarında ilaç tedavisi büyük önem arz etmektedir.

Son yıllarda yeni bir tedavi alternatifi olarak gündeme gelen İloprost tedavisinin, trofik lezyon iyileşmesinde, istirahat ağrısının giderilmesinde, amputasyon oranlarının düşmesinde ve genel mortalitenin azaltılmasında olumlu etki gösterdiği bildirilmektedir. Bu çalışmamızda kliniğimize alt ekstremitelerde kladikasyon, istirahat ağrısı ve iskemik yara nedeniyle başvuran ve cerrahi veya endovasküler girişim şansı bulunmadığına karar verilen 21'i (%63,6) erkek, 12'si (%36,4) kadın 33 hastaya 7 gün boyunca 1,5 ng/kg/dk dozunda 6 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde İloprost verildi. Hastaların ABI değerleri, maksimum yürüme mesafeleri, lezyon olan ekstremitede ayaktan pulse oksimetre ile O<sub>2</sub> saturasyonu, ayaktaki nekrotik yaraları, istirahat ağrısı ve ağrı kesici ihtiyaçları tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirildi. Tedavi sırasında İloprost'a bağlı gelişen yan etkiler de değerlendirildi.

Çalışmanın sonucunda 24 (% 72,7) hastada tedaviye yanıt alınmıştır. Hastaların ABI değerleri, maksimum yürüme mesafeleri ve ayak parmağı oksijen saturasyonu değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı artış bulunmuştur. Hastaların istirahat ağrısı derecesinde ve ağrı kesici ihtiyacında da anlamlı olarak azalma olduğu görülmüştür. Kısa süreli iloprost tedavisi hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir.

Sonuç olarak; Kısa süreli ve düşük doz İloprost infüzyonuyla periferik arter hastalarında güvenli bir şekilde önemli oranda iyileşme sağlanmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** İloprost, periferik arter hastalığı

## SUMMARY

Chronic occlusive arterial diseases of the lower limb carry a special importance among vascular diseases with respect to mortality and morbidity. Asymptomatic occlusive arterial diseases can be met frequently, but 7-15% of patients may become symptomatic and develop claudication. Loss of extremity rates may be very low in claudicants, but annual mortality rates of these patients are between 5-10%. In peripheral arterial diseases, patients are evaluated individually for treatment of the disease and conservative management, interventional radiology (endovascular techniques) or revascularization with surgical techniques are applied independently or with combinations. In 39% of the cases with severe ischemia revascularization modalities can not be applied. In these patients surgery for the amputation of the limb required more frequently and salvation of the extremity can be possible in only 25% of the cases. Therefore medical treatment of the peripheral arterial diseases is of extreme importance.

As an emerging medical treatment alternative in recent years, Iloprost reported to be effective in the recovery of trophic lesions, elimination of rest pain, reduction of amputation rates and general mortality. Here in this study, among patients who attended to our clinic with claudication, rest pain or ischemic ulcers of the lower extremity without any surgical or endovascular revascularization possibilities, 21 (63.6%) male, 12 (36.4%) female patients (total n:36) received Iloprost intravenous infusion at a dose of 1,5 ng/kg/min for 6 hours everyday, for 7 days. Pre- and post treatment values of ABI, maximum walking distances, O<sub>2</sub> saturation measurement with pulse oxymeter of the affected limb, necrotic ulcers of the feet, degree of the rest pain and analgesic needs were evaluated. Side effects of Iloprost treatment were also evaluated.

At the end of the study, response to treatment was recorded in 24 (72.7%) patients. Significant increases in ABI values, maximum walking distances and toe oxygen saturation values were recorded, compared to pre-treatment values. Also, degree of the rest pain and need for analgesic medication were significantly decreased. Short term Iloprost treatment were well tolerated by the patients.



As a conclusion; significant recovery can safely be achieved with low-dose short-term Iloprost treatment in peripheral arterial disease patients.

**Key words:** Iloprost, Peripheral arterial disease

## A. GİRİŞ VE AMAÇ

Çevrel (Periferik) Atardamar (Arter) Hastalığı (PAH), ateroskleroza bağlı olarak bir veya daha fazla periferik arterin kısmi ya da tam tıkanıklığı olarak tanımlanır. Tıkayıcı atardamar hastalıkları profilaksi ve tedavi gerektiren, iyi tedavi edilmemiş olgularda değişik seviyelerde alt ekstremitte amputasyonuna kadar giden, mortalite ve morbidite açısından büyük önem taşıyan ciddi bir sağlık problemidir. Periferik atardamar hastalıklarının prevalansı hastalığın belirtilerine göre farklılık gösterebilmektedir ve yaşla yakından ilgilidir. Belirtisi olmayan bir çok hastada kladikasyo intermitan (kesikli topallama) ile kendini gösterir. Alt ekstremitelerin kronik atardamar tıkanıklıklarının ileri evreleri olan istirahatte ağrı ve gangrenleri içeren kritik iskemi tablosuna 1:2500 oranında rastlanmaktadır (1).

Periferik arter hastalığında klasik semptom intermittant kladikasyo olsa da ileri evre hastalarda en sık görülen semptom istirahat ağrısıdır. Ciddi istirahat ağrısı olması (Fontaine evre III) ve bölgesel doku nekrozu ile ülserlerin varlığı (Fontaine evre IV) ekstremitte hayatının tehlikede olduğunu işaret eder (2).

Distal periferik ateroskleroz sonucunda bypass cerrahisi uygulanamayan hasta grubunda ekstremitte amputasyonu son tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmakta ve hem hasta hem de cerrah tarafından kabul edilmesi son derece güç olan bir morbidite sonucu ile karşı karşıya kalınmaktadır. Bu nedenle bu hasta gruplarında tedavi alternatifleri sürekli gündemde olmuştur. Periferik arter hastalarında risk faktörlerinin düzeltilmesi (sigaranın bırakılması, hiperlipidemi ve diabetin kontrolü gibi) hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılmasında yardımcı olmaktadır. İlaç tedavisi olarak antiagreganlar, antikoagulanlar, eritrositlerde fleksibilitiyi arttıran pentoksifilin rutin olarak kullanılan tedavi yöntemleridir. Rutin tedavilere ek olarak hiperbarik oksijen tedavileri ve kök hücre kullanımları gündemdedir (3,4).

Son yıllarda yeni bir tedavi alternatifi olarak gündeme gelen İloprost, uzun süreli vazodilatasyon yapan, trombosit agregasyonunu inhibe eden stabil bir prostasiklin analogudur. İntravenöz (i.v) verildiğinde karaciğerden metabolize olmaktadır. Literatürde i.v iloprost tedavisinin, trofik lezyon iyileşmesinde, istirahat ağrısının giderilmesinde, amputasyon oranlarının düşmesinde ve genel mortalitenin

azaltılmasında olumlu etki gösterdiği bildirilmektedir. Bu olumlu etkiler iloprost'un mikrodolaşımında artış sağlaması ile elde edilmektedir (5).

Baş ağrısı, yaygın alerjik reaksiyon (kızarıklık), bulantı ve kusma sık görülen yan etkilerdir. Bu etkiler özellikle tedavinin ilk saatlerinde görülür. İloprost tedavisi için ideal doz, kan basıncını etkilemeyen ve yan etkinin minimum görüldüğü doz olmalıdır (6). Yapılan birçok klinik çalışmada 14-28 gün boyunca i.v iloprost infüzyonu 0,5-2 ng/kg/dk dozunda günlük 6 saat olarak verildiğinde istenen optimum sonuçların güvenli ve ciddi yan etkiler oluşturmadan sağladığı gösterilmiştir. Fakat bu uzun tedavi süresi hasta uyumu ve hastaneye yatış açısından belirgin dezavantajlara sahiptir. Bu amaçla yapılan birkaç klinik çalışma daha kısa tedavi rejimlerinin tolerans ve etkinliğini göstermiştir (5,7,8,9). Bu çalışmalarda iloprost infüzyonu 7 gün boyunca 1,5 ng/kg/dk dozunda günlük 16 saat infüzyonla uygulanmış ve etkinliği kanıtlanmıştır. Biz de kliniğimizde revaskülarizasyon şansı bulunmayan periferik arter hastalarında bu protokolü uyguladık fakat 16 saat infüzyon süresinin hastalarda sürekli yatağa bağlı kalma nedeniyle huzursuzluk yarattığını gördük. Ayrıca hastaların yürüme egzersizlerinin de kısıtlanmasına neden olduğunu gördük. Bu nedenle bu çalışmamızda hastalarımıza 7 gün 1,5 ng/kg/dk dozunda i.v iloprost tedavisini hastaların yürüme egzersizini arttırabilmek amacıyla günlük 6 saatlik infüzyon şeklinde uyguladık ve tedavinin klinik sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

## **B. GENEL BİLGİLER**

### **B.1. ÇEVREL ATARDAMAR HASTALIĞI**

Çevrel (Periferik) Atardamar (Arter) Hastalığı (PAH), damar içi sertleşmesine bağlı olarak bir veya daha fazla çevrel atardamarın kısmi ya da tam tıkanıklığı olarak tanımlanır. Atardamar yaşının insan yaşı ile ilişkisi, yaşlanmanın atardamar hastalıkları ile sıkı bağlantısı ve ölümlerin önemli bir çoğunluğunun damar sistemine ait hastalıklardan kaynaklanması nedeniyle tıp dünyası günümüzde daha sık olarak damar hastalıkları üzerinde çalışmaktadır. Damar hastalıkları arasında da alt ekstremitenin kronik tıkaçıcı atardamar hastalıkları mortalite ve morbidite açısından büyük önem taşımaktadır. Yaşlı nüfusun giderek artışı, beraberinde çevrel atardamar hastalıklarında da artışı getirmektedir. Özellikle II. Dünya savaşı'ndan sonra, çevrel atardamar hastalığı nedeniyle tedavi gerektiren hastaların sayısında logaritmik artış kaydedilmiştir.

Yeni girişimsel olmayan tekniklerle, belirti olmayan birçok kişinin PAH olduğu tespit edilebilmekle beraber, yürümekle ortaya çıkan ve dinlenmekle geçen baldır ağrısı, kladikasyo intermitan ile kendini gösterir (10). Çevrel atardamar hastalıklarının yaygınlığı hastalığın belirtilerine göre farklılık gösterebilmektedir ve yaşla yakından ilgilidir. Genel olarak alt ekstremitelerin belirtisiz kronik atardamar tıkanıklıklarına 50 yaş öncesinde %5 oranında rastlanırken, 55 yaş üzerinde %15 oranında görülmektedir. Kladikasyoya ise 55 yaş üzerinde %5 oranında rastlanılmaktadır. Yaş arttıkça kladikasyo şikayetinin sıklığı da artmakta olup, 65 yaş civarında %10, 80 yaş ve üzerindekilerde %25 görülür. Alt ekstremitelerin kronik atardamar tıkanıklıklarının ileri evreleri olan istirahatta ağrı ve gangrenleri içeren kritik iskemi tablosuna 1: 2500 oranında rastlanmaktadır (1,11,12).

Alt ekstremitelerin tıkaçıcı atardamar hastalıklarının doğal seyri tahmin edildiğinden iyidir. Belirtisiz tıkaçıcı atardamar hastalıklarına sık rastlanılmasına rağmen bu hastalarda 5 yıllık ölüm riski % 4'tür ve bu hastaların ancak % 7-15'inde hastalık belirtili hale gelip kladikasyo gelişebilir. Bu yüzden belirtisiz bir hastada anjiyografik olarak tıkaçıcı bir lezyon gösterilmesi kötü seyri gösteren bir faktör değildir (13). Kladikasyosu olan hastaların ancak % 20-30'unda alt ekstremitte tıkaçıcı atardamar hastalığında ilerleme görülür, % 5 hastada cerrahi girişim gerekir ve % 1-2 oranında

ekstremitte kaybı ile sonuçlanır (14). Ancak kladikasyonu hastalarda yaşam beklentisi benzer yaş gruplarına göre daha düşüktür ve 5, 10 ve 15 yıllık ölüm oranları sırasıyla %30, %50 ve %70 oranındadır (15). Kritik iskemi tablosu hem ekstremitte hem de sistemik olarak kötüleşme işaretidir ve bu hastalarda ekstremitte kaybı riski % 25'in üzerindedir ve daha da önemlisi 5 yıllık ölüm oranları %50'nin üzerindedir (16). Kritik iskemili hastalardaki ölümlerin %60'ından kardiyovasküler olaylar, %12'sinden serebrovasküler hastalıklar, %10'undan ise diğer damarsal olaylar sorumludur (1,15).

İntermitan kladikasyon, egzersizle ortaya çıkan ve dinlenmekle geçen alt ekstremitte ağrılarıdır. Bu yakınma kronik arteriyel yetersizliğin önemli bir belirtisidir. İntermitan kladikasyon belirli bir mesafede yürümekle ortaya çıkar, kramp tarzındadır, dinlenmekle 2-5 dakikada geçer ve tıkanıklığın yerine göre ağrının yeri değişir(Tablo-1). Aortoiliak tutulum "Leriche sendromu" olarak ifade edilmektedir. Burada kladikasyon ya da ekstremitte iskemik değişikliklere ek olarak, internal iliak dolaşımının da etkilenmesi sonucunda cinsel güçsüzlük tabloya eşlik eder. Zamanla yürüme mesafesi kısalır ve istirahat ağrısı başlar. Son dönemde iskemik ülser ve gangren ortaya çıkabilir. Aterosklerotik lezyonlar için en önde gelen bölgeler, atardamarların ayrılma bölgeleri ve uyluğun alt 1/3'ünde bulunan Hunter kanalıdır.

**Tablo-1:** Alt ekstremitte tıkaçıcı lezyonların tutulum oranları

<b>Tıkaçıcı semptom</b>	<b>%</b>	<b>Lokalizasyon</b>
Aortoiliak	% 24-30	Kalça
İliofemoral	% 4	Kalça, uyluk
Femoropopliteal	% 50	Uyluk
Popliteal	% 5	Diz çevresi
Krural arterler	% 17	Baldır

### **B.1.1 Etyoloji;**

İntermitan klodikasyonun en sık nedeni aterosklerozdur. Ancak Buerger hastalığı, fibromuskuler displazi, akut atardamar tıkanıklıklarının bir bölümü, aralarında Takayasu arteriti ve Dev hücreli arterit'in de olduğu çeşitli arteritler, bağ (konnektif) doku hastalıkları, iliak arterlerin bir gelişim anomalisi olan persistan siyatik arter, popliteal arterin kistik hastalığı ve popliteal arterin bir lokalizasyon anomalisi olan popliteal tuzak sendromu intermitan klodikasyo nedeni olabilir. Ancak hastaların büyük kısmında neden Aterosklerozis obliteranstır (ASO).(1,17)

### **Tromboanjitis Obliterans (Buerger Hastalığı)**

Tromboanjitis Obliterans (TAO), sigara içen genç erkeklerde, küçük ve orta boy atardamarları etkileyen, başlıca alt ve üst ekstremitelerin distal damarlarında gözlenen, aterosklerotik olmayan inflamatuvar bir hastalıktır. Atardamar lezyonları, gezici yüzeysel tromboflebit atakları ile beraber seyreder.

Bakteriyel enfeksiyon, kan elementlerindeki değişimler, alerji, otoimmünite ve anormal hormon düzeyleri neden olarak gösterilmekle birlikte, TAO'nun nedenleri tam olarak bilinmemektedir. En somut nedenin tütüne aşırı duyarlılık veya alerji olduğu, hastalar incelendiğinde ortaya çıkmaktadır. Aktif ve pasif sigara içicilerde ekstremitelere ciddi travma, endotel hasarı, pıhtılaşma artışı, fibrin yıkımında azalma ve sonucunda trombüs oluşumu ile otoimmün bir olayın devreye girmesi nedeniyle patolojinin belirlediği düşünülebilir. TAO'nun HLA-B9 ve HLA-B5 antijenleriyle ilişkisi kanıtlanmıştır. Buerger, TAO'ı 3 aşamaya ayırmaktadır. Buna göre önce intima, media ve adventisyadaki hücre infiltrasyonunu takiben oluşan trombüs daha sonra organize ve rekanalize olmakta, hücre inflamasyonu ilerlemekte, sonuçta atardamar duvarının katlarına yayılan tromboanjitis oluşmaktadır (18).

İlk tanımlandığı günden bugüne dek yapılan çalışmalar TAO'nun ASO'dan tamamen farklı bir patoloji olduğunu göstermiştir(18). (Tablo 2)

**Tablo-2:** TAO ile ASO arasındaki farklar

	<b>TAO</b>	<b>ASO</b>
Başlangıç yaşı	< 40 yaş	> 40 yaş
Cinsiyet	Erkek	Erkek > Kadın
İrk	Asyalı, Musevi	Özellik yok
Sigara ile ilişki	Kötüleşmede çok etkili	Kötüleşmede hafif etkili
Yaralar	Eklem bölgelerinde	Özellik yok
Soğuktan etkilenme	Var	Var
Ana belirtiler	Ülser ve nekroz	İntermitan kladikasyo
Tromboflebitis migrans	%20-40	Yok
Tutulan atardamar tipi	Orta ve küçük çaplı	Geniş ve orta çaplı
Tutulan uzuv	Alt > üst ekstremitte	Genellikle alt ekstremitte
Tutulan ekstremitte adedi	> 3 ekstremitte	1-2 ekstremitte
Tutulmuş şekli	Çevrel, geniş alan,segmenter	Santral, belli bölge, Devamlı
Diabetle ilişki	Yok	%20-40
Hiperlipidemi	Yok	Var
Hipertansiyon	Seyrek	Var
Başka organ tutulumu	Seyrek	Var
Anjiyografi	Ani başlayan Gittikçe daralan Tirbüşon/ağaç kökü manzarası	Güve yeniği Lokalize darlık Kalsifikasyon
Histoloji		
Trombüs	Fibroblast nüvesi bol	Fibroblast nüvesi az
İntima	Düzenli kalınlaşma, PMN bol, lipid ve kalsiyum yok	Düzensiz kalınlaşma, lipid ve kalsiyum bol
L .Elastika int.	Salim	Çatlamış
Media	Sağlam, PMN bol	Liflerde bozulma
Adventisya	Kalın	Genelde tutulmamış

## **Aterosklerozis Obliterans (ASO)**

Gelişmiş toplumlarda yaştan bağımsız olarak alt ekstremitte tıkaçıcı atardamar hastalıklarının en sık nedeni ASO'dur. ASO öncelikle geniş ve orta çaplı atardamarları tutan dejeneratif bir hastalıktır. Damarın en içteki katmanı olan intimanın altında fibröz matriks, lipid ve doku artıklarının toplanması ile oluşur. Bu şekilde damar lümeninde darlıklar veya tıkanıklıklar ile seyrederek doku beslenmesinin bozulmasına neden olur (19). Çoğu kez darlık damar çapının % 50'sini tıkaçıncaya kadar hemodinamik etkiye yol açmaz. Oluşan hemodinamik değişiklikler yani distalde perfüzyon basıncında düşme Poissello yasası ile açıklanır. Ana hatları ile; darlığın çapı, dar olan segmentin uzunluğu ve ardışık darlık sayısı perfüzyon basıncında oluşan düşmeye etkiyen başlıca faktörlerdir. Dar olan segmentten kan geçerken bu bölümde akım hızlanır ve darlık geçildiğinde ise türbülans ve akım hızında belirgin bir düşüş olur. Zamanla darlık daha da ilerleyince belirli bir darlık düzeyinde damar tromboze olarak tıkanır. Bu durumda olayın süresine bağlı olarak hastanın şikayetleri bir anda kötüleşebilir(20). Damarın iki ucundaki basınç farkı kollateral akımın gelişimini sağlayarak, distaldeki azalan kan akımını karşılamaya çalışır. Bu sayede damar tam olarak tıkanrsa bile distalin perfüzyonu kollateraller aracılığı ile devam eder. Ancak bu olay belirli bir süre gerektirdiği için akut tıkanıklıklarda koruyucu etki göstermeyebilir.

Ateroskleroz gelişiminde birçok faktör rol alır. Endotel fonksiyon bozukluğu bu çok sebepli olaylar zincirinin ilk halkası olarak düşünülmektedir.

Risk faktörleri:

- Genetik ( beyaz ırk dışı ırklar)
- Yaş
- Sigara
- Hiperlipidemi
- Hipertansiyon
- Diyabetes Mellitus
- Hiperhomosisteinemi
- Erkek cinsiyet
- Obezite
- Hiperkoagulasyon



Diyabet hala güçlü bir risk faktörüdür ve de gangren ve amputasyonla ilişkili bulunmuştur(21). Sigara içiciliği, PAH'ında koroner atardamar hastalığına göre daha fazla ilişkiliyken, kolesterol yüksekliği daha az önemlidir. Sigara içmeye devam edilmesi, klidasyonun ilerlemesinde ve alt ekstremite iskemisinin artmasında en önemli risk faktörüdür (22). Bu risk faktörlerinin sayısı arttıkça PAH riski de artar.

Örneğin; Sigara 2,3 kat arttırır.

Sigara +DM 3,3 kat arttırır.

Sigara+DM+HT 6,3 kat arttırır (23).

## **B.2. ATEROSKLEROZ**

Ateroskleroz; koroner atardamarlar, aort, iliofemoral atardamarlar, karotis ve daha düşük sıklıkla kafa içindeki atardamarları içeren büyük ve orta çaplı atardamarların fokal intimal hastalığıdır (24,25). Atardamar intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoproteinlerin birikmesine karşı karmaşık bir inflamatuvar ve fibroproliferatif yanıtta meydana gelir (24).

### **B.2.1. Ateroskleroz Epidemiyolojisi**

Uzun yıllardır aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilenmenin erken çocukluk döneminde aortada görüldüğü bilinmektedir. Ancak bugün aterosklerozun fetal gelişme döneminde, özellikle hiperkolesterolemisi olan annelerin fetüslerinde başladığı biliniyor. Bu nedenle, bu hastalığın tehlikeli sonuçlarının önüne geçmek için yaşam boyu çaba harcanması gerekmektedir (26).

Etiyolojik, patofizyolojik, klinik ve epidemiyolojik açılardan karmaşık olmasına rağmen ateroskleroz önlenabilir bir hastalıktır. Temel klinik çalışmalar aterosklerotik klinik olayların insidansının çok fazla varyasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır. Aterosklerotik hastalıkların insidansı nispeten kısa süreler içerisinde hem olumlu hem de olumsuz yönde radikal olarak değişebilmektedir. Bu değişiklikler sadece genetik faktörlerle açıklanamayacak kadar hızlı ve sıktır. Bu da akla çevresel ya da davranışsal değişikliklerin etkilerini getirmektedir.

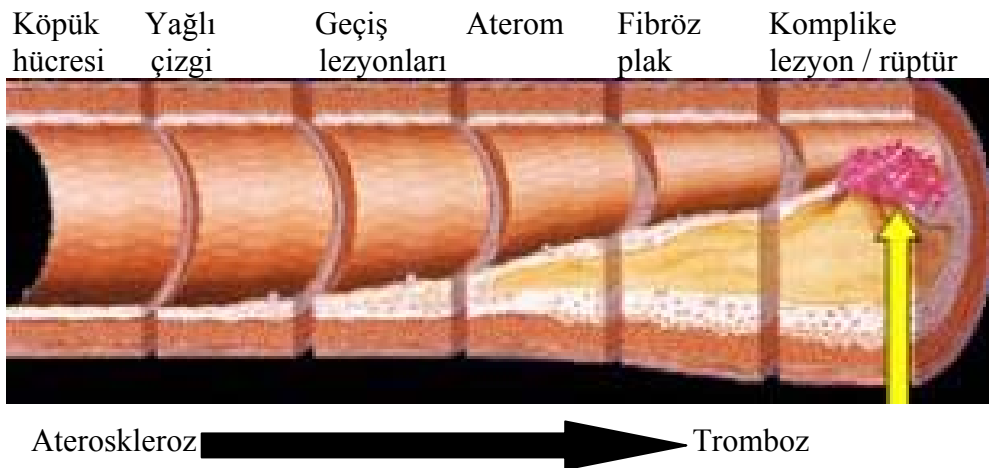
### B.2.2. Ateroskleroz Patogenezi

Tüm dünyada salgın haline gelen kardiyovasküler hastalıkların en sık nedeni aterogenez ve buna eklenen trombozdur. Ateroskleroza genetik yatkınlık olmasına karşılık aterosklerozla ilişkili hiperlipidemi, hipertansiyon (HT), sigara ve diyabetes mellitus (DM) çoğunlukla sonradan edinilir, yani aterosklerozun genellikle hayatın ilerleyen dönemlerinde açığa çıkan klinik sonuçları önlenemez (24,27).

Ateroskleroz atardamar intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı gelişen karmaşık bir inflamatuvar-fibroproliferatif yanıtıdır (24). Aortadan epikardiyal koroner atardamarlara dek değişen büyüklükte sistemik atardamarları etkileyebilir. İleri evrelerde çeşitli lezyonlar bir arada görülebilir de intimal plaklar karakteristik lezyondur. Plaklar daha çok lümen yüzeyi ile düşük dansiteli lipoprotein (LDL) gibi kandaki partiküller arasında etkileşim süresinin artmış olduğu dallanma bölgelerine yakın kısımda yerleşir. Bu durum, lipoproteinlerin transendotelial difüzyonunda artışla ve hiperlipidemi varlığında subendotelial matrikste lipid birikiminde artışla ilişkilidir. Homosisteinin yüksek düzeyleri de endotel tabakasında hasara yol açarak vasküler geçirgenliği artırır.

### B.2.3. Aterosklerozun Histopatolojisi

Şekil-1: Vasküler hastalığın gelişme aşamaları



Amerikan Kalp Cemiyeti (American Heart Association-AHA), plak tiplerini gelişimine göre şöyle sınıflamayı önermektedir;

**Tip I**, minör lipid birikimi ve monositlerin endotel yüzeyine yapışıp atardamar lümeninden intimaya geçmeleriyle oluşan seyrek makrofaj köpük hücrelerinden oluşur.

**Tip II**, çoğunluğu monosit kökenli olan lipid yüklü köpük hücrelerinin, sağlam endotel altında bölgesel kümelenmesiyle oluşan yağlı çizgilerdir.

**Tip III**, ek olarak az miktarda hücre dışı lipid kümeleri içerir. Tip I-III lezyonlar daha sonraki lezyonların öncüleri olmasına karşılık klinik belirtiyeye yol açmazlar.

**Tip IV**, hücre dışı lipid kümeleri bir araya gelerek bir lipid çekirdek oluşturur. Bu lipid çekirdek iltihabi hücreler tarafından çevrelenmiş ve ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştır

**Tip V**, yoğun bağ doku depolanması vardır ve lipid çekirdeği çevreleyen fibröz bir kapsül oluşur. Çekirdeği lümeninden ayıran kapsül kısmı plak başlığıdır. Bu lezyonlar çoğunlukla çok büyüktür ve bu nedenle atardamar duvarında yeniden yapılanma (remodeling) ile dengeleme sağlanamadığından lümen daralır (24,27).

**Tip VI**, çoğunlukla tip V plaklarda gelişen trombozun veya kanamanın komplike ettiği plaklardır. Bu lezyonun gelişmesinin nedeni plak yırtılmasıdır ve subendotelyal fibröz dokuda çatlaklar, erozyonlar ve ülserasyonlar sık olarak gözlenir. Akut miyokard infarktüsü ve kararsız angina gibi klinik olaylar bir kaç istisna dışında tip VI lezyona bağlıdır.

**Tip VII**, yoğun kalsifikasyon vardır.

**Tip VIII**, tümüyle kollajen ve düz kas hücrelerinden oluşur. Bu lezyonlar tip V ve VI lezyonlara göre daha stabildir. Bu nedenle tip V ve VI lezyonlar tip VIII lezyona dönüştürülebilirse klinik açıdan büyük bir kazanç elde edilmiş olur. Son zamanlarda statinlerin bu şekilde plak stabilizasyonu sağladığını gösteren çalışmalar vardır (27).

İleri tip IV ve tip V plakların varlığı klinik belirtilere yol açar. Sigara, hiperlipidemi, HT ve DM gibi faktörler belirtiyeye yol açabilecek plakların sayısını artırır (24). Tip V plakların hepsinde ortak olarak fibromusküler bir başlık bulunur. Bu başlık göreceli olarak kalın ve tek şekilde olabilir veya araya giren ince alanlarla kalınlık değişebilir. Lipid çekirdek plak hacminin %10–70'ini oluşturabilir. İnflamatuvar aktivitenin derecesi de plak heterojenitesinin önemli bir parçasıdır (24).

### B.3. KLİNİK

ASO klinikte belirtisiz hastadan kritik bacak iskemisine kadar değişik şekillerde karşımıza çıkar. Hastalığın ilerleme süresi; kollateral damar varlığı ve yayılımı, birlikte bulunan hastalıklar ve hastanın aktivitesi ile ilişkilidir. Kronik çevrel atardamar hastalıklarının evrelendirilmesinde Rutherford ve Fontaine evreleme sistemleri kullanılmaktadır (15). (Tablo 3 ve 4)

**Tablo-3:** Fontaine evreleme sistemi

Evre	Klinik
<b>I</b>	Aseptomatik
<b>II</b>	İntermitan kladikasyo
<b>IIa</b>	Hafif kladikasyo (yürüme mesafesi > 200 m)
<b>IIb</b>	Orta-ciddi kladikasyo (yürüme mesafesi < 200 m)
<b>III</b>	İstirahat ağrısı
<b>IV</b>	Ülserasyon veya gangren

**Tablo-4:** Rutherford evreleme sistemi

Evre	Kategori	Klinik	Nesnel Ölçütler
0	0	Aseptomatik	Normal egzersiz testi
I	1	Hafif kladikasyo	Egzersiz testini tamamlar peAB>50 mmHg, fakat kol basıncından 25 mmHg daha küçük
I	2	Orta kladikasyo	Kategori 1 ile 3 arası
I	3	Ciddi kladikasyo	Egzersiz testini tamamlayamaz peAB< 50 mmHg
II	4	İskemik istirahat ağrısı	İstirahat AB< 60 mmHg
III	5	Minör doku kaybı: Diffüz pedal iskemili fokal gangren	İstirahat AB< 40 mmHg, TP< 40 mmHg
IV	6	Major doku kaybı: Transmetatarsal düzeyin üzerine uzanan doku kaybı	Kategori 5'teki gibi

Egzersiz testi: %12'lik bir yokuş üzerinde 2 mil/saatte 5 dakika, pe: egzersiz sonrası, AB: ayak bileği basıncı, TP: ayak parmağı basıncı

Fontaine evreleme sistemi klinik açıdan basit ancak, dökümantasyon ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi yönünden yetersizdir. Bu sisteme göre hastalık 4 dönemde incelenir (28).

1) Asemptomatik evre: Tıkayıcı atardamar hastalarının büyük bir çoğunluğu asemptomatiktir. Hastalar ilgili ekstremitelerde üşüme, soğukluk, solukluk, çabuk yorulma ve karıncalanmadan şikayet edebilirler. Atardamarlarda çoğu zaman nabız alınabilir fakat uzun süreli egzersiz sonrası zayıflar.

2) Kladikasyo İntermitan evresi: Lezyon ilerleyip tıkanıklık belirli bir değeri aşınca öncelikle kan akımı ihtiyacının arttığı durumlarda (egzersiz, yürüme, koşma) hemodinamik etki belirgin hale gelir ve kişide ihtiyaca yetersiz cevaba bağlı olarak büyük kas gruplarında geçici iskemik belirtiler ortaya çıkar. Bu tablo genellikle “kladikasyo intermitan” şeklinde ifade edilir ve damar hastalıklarının en erken ve karakteristik belirtisidir. Kladikasyoda çoğu kez belirli bir mesafe yürüyüşle kramp tarzında ağrı gelir ve 2-5 dk dinlenmekle geçer. Egzersizin dozu arttıkça ağrı daha kısa mesafelerde gelir. Ağrının tipik özelliği, sabit bir egzersiz temposunda genelde hep aynı mesafede gelmesidir. Uzun mesafeli kladikasyo genellikle 200 metreden sonra, kısa mesafeli ise 100 metre altında yürüyüşle ortaya çıkar. Ağrının yeri lezyonun yeri ile genelde uyumludur.

3) İstirahat ağrısı evresi: Tıkayıcı atardamar hastalığı daha da ilerlediğinde artık istirahatta bile ekstremitenin bazal perfüzyon ihtiyacı sağlanamaz ve hastalar istirahatta ağrıdan yakınmaya başlar. Bu durum birden gelişebileceği gibi kladikasyosu olan hastanın geceleri bacağına ağrı gelmesi şeklinde de başlayabilir. Çoğu kez distalde olan ağrı bacak yukarıya kaldırıldığında ya da uzun süre düz yattığında ortaya çıkar. Hastalar bu nedenle bilmeden yerçekimi etkisinden yararlanmak için yürümek ya da bacaklarını yataktan sarkıtmak eğilimindedir. Gecelerini bir koltukta oturarak veya ayaklarını yataktan sarkıtarak geçirebilirler. Bu yüzden kronik istirahat ağrısı olan hastalarda ayakta ödem olabilir ve bu durum ayırıcı tanıda hatalara yol açabilir (1,13,28).

4) Ülserasyon ve gangren evresi: Kronik hipoksiye bağlı olarak ekstremitelerin parmak aralarında tırnak yatağında atrofik yaralar, nekroz ve gangrenler görülür. Ayak ileri derecede soğuktur. Çevresel sınırlı gangrenler görülebilir. Daha sonra nekrotik kısım düşerek yara açılır. Nadiren de bacakta küçük bir alanda gangren

ve sonrasında ülser gelişir (28).

#### **B.4. TANI**

Tanı çoğu kez hikaye ve fizik muayene ile konabilir. Dikkatli bir fizik muayene büyük oranda yol göstericidir. Hikayede, damar hastalıklarının %90'ında hastayı hekime getiren en önemli sebep ağrıdır. Fizik muayenede; inspeksiyonda ekstremitelerde renk değişimi (solukluk, kızarıklık, siyanoz), trofik bozukluklar (ciltte incelme, kıllarda dökülme, tırnak bozuklukları, kas incelmesi) ve ödem varlığı incelenir. Palpasyonda tüm çevrel nabız noktaları mutlaka palpe edilmeli ve nabız varlığı-şiddeti, trill varlığı, pulsatil kitle açısından araştırılmalıdır. Ekstremitte ısısının kontrolü, kapiller ve venöz dönüş zamanlarının araştırılması da palpasyonun önemli aşamalarıdır. Oskültasyonda damarlar seyirleri boyunca üfürüm açısından incelenmelidir.

Laboratuar tetkiklerinden serum lipid profili, HbA1c düzeyi ve koagülasyon profili mutlaka bakılmalıdır.

Düzenli yapılan bir fizik muayene ile kronik tıkaçıcı atardamar hastalığı teşhis edilir, ancak hastalığın lokalizasyonu, yaygınlığı ve şiddeti hakkında bilgi edinmek için yardımcı tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır.

##### **B.4.1. İnvaziv olmayan Tanı Yöntemleri**

a) Ayak Bileği Basıncı: Ayak bileği seviyesinde sistolik basınç ölçümü hem tanıda hem de takipte faydalıdır. Her iki alt ekstremitte arasında 15 mmHg'dan fazla basınç farkı bulunması düşük basınçlı tarafta anlamlı arteriyel daralma olduğunu gösterir.

b) Ayak Bileği-Kol Basıncı Oranı (ABI): Hasta sırtüstü yatar pozisyonda bakılır. Tansiyon aletinin manşonu ayak bileğinin hemen üzerine sarılarak şişirilir. Manşon indirilirken bir el doppler probu vasıtasıyla tibialis posterior ve anteriorda akımın başlama anı saptanır. Eş zamanlı olarak koldan kan basıncı ölçülür ve ayak bileği basıncı kol basıncına oranlanır. Normalde ayak bileği basıncı kol basıncına eşit veya kol basıncından bir miktar daha yüksektir. "**ABI = Ayak bileği basıncı / brakiyal basıncı**" formülüyle hesaplanır. Elde edilen sonuç 1-1,3 arasında olmalıdır. Arteriyel dolaşım yetmezliğinde indeksin 1'in altında olması beklenir. Tipik kladikasyon olan hastalarda ABI 0,41-0,90 arasındadır. Kritik bacak iskemisinde bu değer 0,4'ün

altındadır (1,13). 0,20'nin altındaki değerler doku kaybını gösterir. 0,9'un altındaki ABI değerleri anjiyografik olarak konmuş PAH tanısı için %99 duyarlı ve %99 spesifiktir. Herhangi bir izole ölçümde  $>0,15$ 'lik bir değişim veya klinik bulgularla birlikte  $>0,10$ 'luk bir değişiklik varsa anlamlı kabul edilir (29). Azalmış bir ABI değeri;

- PAH tanısını doğrular
- Belirtisiz hastalarda PAH tanısı koydurur
- Bacak semptomlarının ayırıcı tanısında damarsal bir nedeni ayırt etmek için kullanılır
- Uzun dönem seyir hakkında bilgi verir.  $ABI < 0,90$  olduğu durumlar, kardiyovasküler nedenli ölüm oranında 3-6 kat artışla ilişkilidir.
- Koroner ve serebral atardamar hastalığı ile oldukça yakından ilişkilidir.

ABI diyabetli, böbrek yetmezliği veya damarda kalsifikasyona neden olan hastalığı olanlarda damar duvarı ileri derecede kalsifiye olduğu için sertleşmeden dolayı (medyal kalsinozis) damar komprese edilemez ve yalancı yüksek indeks değerleri çıkabilir. Bu hastalarda tipik olarak  $ABI > 1,40$  ve bazılarında manşon 300 mmHg üzerinde şişirildiğinde bile doppler sinyali kaybolmayabilir (30). Bu gibi durumlarda invaziv olmayan ek tanısal testlere ihtiyaç vardır.

c) Segmenter Basınç Ölçümleri: Bacakta değişik seviyelerde yerleştirilen manşonlar ile ( uyluk üst ve altı, baldır üst ve altı) her segmentin basınç ölçümleri alınır. Bu ölçümler alt ekstremitede oluşan darlık ve tıkanıklığın seviyesini belirler. Birbirini izleyen segmentler arasında 20 mmHg'lık fark hemodinamik olarak anlamlı arteriyel lezyonu düşündürür.

d) Treadmill – Yürüme Testi: Hasta 3,5 km/saat hızında ve % 10 eğimde yürütülür. Özellikle atipik kladikasyo yakınmaları olan hastalarda semptomların vasküler nedenli olduğunun gösterilmesi ve intermitan kladikasyonun derecesinin belirlenmesi amaçlı kullanılır. Ayrıca bu test klasik belirtileri olan ancak normal ABI'e sahip hastalarda da mevcut damar tıkanıklığının tespit edilmesi amacıyla kullanılabilir. Hastalar 5 dk boyunca ya da belirtiler hastayı durmaya zorlayıncaya kadar yürütülür. Semptomların lokalizasyon ve karakteri, egzersiz sonrası ABI'de düşüş ve normal bazal değerlere dönüş zamanı önemli tanısal parametrelerdir. Ayak bileği basıncının egzersiz sonrası 50 mmHg'nin altına düşmesi vasküler kladikasyonu tanımlar. Bazal değerlere

dönüşün 5 dakikadan uzun sürmesi çoklu seviyede hastalık varlığı ve zayıf kollateral varlığını işaret eder (15).

e) Nabız hacminin kaydedilmesi: Ekstremitenin çeşitli seviyelerine manşonlar yerleştirilir (yüksek uyluk, dizüstü, diz altı, ayak bileği, transmetatarsal, ayak 1. parmak). Bu manşonlar yaklaşık 65 mmHg'ya kadar şişirilir ve 1 mmHg'lık basınç değişiklikleri kağıtta 20 mm'lik sapmalara neden olur. Teknik, kan akımının dolaylı olarak ölçülmesine olanak sağlar ve amplitüde dalgalanmalar lokal doku perfüzyonunu gösterir. Normal segmental volüm şekli sert yükselişin ardından, sivri sistolik bir pik, sonrasında bazal çizgiye doğru aşağı eğim ve bu eğimin hemen ortasında dikrotik dalga şeklindedir. Bu dikrotik dalganın varlığı tıkaçıcı hastalığı ekarte ettirir. Tıkanıklığın sonrasında yükseliş daha yumuşak, pik gecikmiş ve yuvarlaklaşmış, aşağı eğim bazal çizgiden uzaklaşır tarzdadır ve dikrotik dalga kaybolmuştur. Tıkanıklık arttıkça yükseliş düşüş zamanları eşitlenir ve amplitüd azalır. Tıkaçıcı hastalığın lokalizasyon ve şiddeti hakkında bilgi verir (31).

f) Transkütanöz Oksijen Basıncı: Bu yöntemle fizyolojik aktiviteden çok ekstremitenin metabolik durumu gözlenmektedir. Arteriyel dolaşım bozukluğunun olduğu ekstremitelerde oksijen basıncı daha düşüktür. Küçük damar tıkaçıcı hastalığına bağlı dolaşım yetmezliğinin tanısında oldukça faydalıdır (31).

g) Doppler Ultrasonografi: Doppler, kanın hareketini saptama prensibine göre çalışır ve damar hastalıklarının saptanmasında diğer tanı testleri ile birlikte kullanılır. Normal bir arterde dalga formu trifaziktir. Kardiyak sistol sırasında arterde ileri doğru bir akım vardır. Diyastolün başında akım ters döner. Normal trifazik sinyal damarda darlık gelişmişse değişime uğrar. Darlık minimalse, lezyonu distalinde sinyal kaybı veya diyastol ortasında ileri akım komponentinin ortadan kalkması bifazik sinyalle sonuçlanır. Darlık ciddileştikçe sinyal monofazik hale gelir. Ekstremitenin değişik yerlerinde doppler sinyalini değerlendirip darlık yerleşimi belirlenebilir. Ateroskleroz olgularında arterin kesit alanı %50'den ya da çapı %30'dan az daralırsa akan kan volümünde değişim gözlenmemektedir. Darlık %50'den fazla ise, hızda belirgin artış ile spektral kapanmaya ve bir miktar eş zamanlı geri akıma neden olmaktadır. Atardamar kesit alanının %75'den ya da çapın %50'den fazla daralmasında proksimal damar segmentinde volüm ve dolayısıyla akım hızında azalma saptanır. Kesit alanında %90'dan ve çapta %70'den fazla daralmada ise kan volümünde ciddi azalma,



jet akım ve lezyon boyunca türbülant akım gözlenmektedir. Ayrıca darlık proksimalinde pulsatilitede artış ve distalde ise azalma dolaylı bulgular olarak kaydedilmektedir. Arteryel pulsasyonun gözlenmemesi, lümen içi ekojenik materyal, çap değişimi, akım sinyali alınmaması tıkanıklığın göstergeleridir (32). Pulsatil akım ile tıkalı olan damar bölgelerindeki kollateral dolaşıma ait akım ayrılabilir. Doppler aynı zamanda tıkanmanın distalindeki kollateral dolaşım hakkında da çok kıymetli bilgiler verir (13).

h) Bilgisayarlı Tomografi (BT): Anevrizmaların boyutunu, yaygınlığını ve karakterini belirleme yanında arteryel diseksiyon, koarktasyon ve greft patensisinde değerli bilgiler verir. Kullanılan kontrast madde miktarı arteriografiden fazla olabileceği için böbrek yetmezliğinde dikkatli olunmalıdır. Günümüzde hızlı görüntüleme kapasitesindeki multidedektör BT sistemleri düşük doz kontrast madde ile bile geniş anatomik bölgelerde 3 boyutlu anjiyografik değerlendirme yapma olanağı sunar. BT anjiyografide imaj rekonstrüksiyonu ve reformasyon teknikleri ile damar ağacı istenilen anatomik planlarda ve süperpozisyonlardan kısmen arındırılarak incelenebilmektedir. Çevrel damar hastalıklarında alt ekstremitate atardamar sisteminin darlık ve tıkanıklıklarının saptanması ve karakterizasyonu yanı sıra, inflow ve runoff damarların değerlendirilmesi, anjiyoplasti, stent uygulanımı ve bypass işlemi sonrası kontrollerde önemli tanısal değere sahip bir tetkiktir (32).

Kateter anjiyografi ile karşılaştırıldığında nispeten düşük dağılım, tüp kapasitesinin geniş anatomik bölgelerde taramayı kısıtlayıcı etkisi ve daha yüksek dozda kontrast madde kullanımı BT anjiyografinin dezavantajlarıdır. Başlıca üstünlükleri ise; morbidite, maliyet ve radyoloğun ayırdığı zamanda belirgin azalmadır.

i) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): MRG kardiyovasküler sistem morfoloji ve fonksiyonunun değerlendirilmesinde invaziv olmayan bir tetkiktir. Klasik MR sekanslarında akan kandan sinyal alınmaması ile lümen ve damar duvarı arasında oluşan doğal kontrast tekniğin temelini oluşturmaktadır. Kontrast madde ve iyonize radyasyon kullanılmadan endotelial düzeyin detaylı görüntülenmesi ile BT'ye, yüksek yumuşak doku kontrastı, uygulayıcıya bağımlı olmaması, hava ya da kemik ara yüzeylerden etkilenmemesi ile de USG'ye üstünlük göstermektedir. Arteryel ağacın 3 boyutlu olarak görüntülenmesi sağlanabilir. Tecrübeli kişiler tarafından yapılan değerlendirmeler oldukça güvenli ve efektif olarak kabul edilmektedir ve gelecekte anjiyografinin yerine kullanılabilmesi düşünülmektedir. MRG, anjiyografi ile iyi

görüntülenemeyen alt ekstremitte damarlarını görüntüleyebilir. Popliteal entrapman gibi kas ve tendon hastalıklarının arteriyel patolojiye eşlik ettiği durumlarda çok yararlıdır. Ancak, uzun tarama zamanı ve hasta hareketi, ciddi bozuk kan akımı ve damar düzensizliği varlığının neden olduğu artefaktlar nedeniyle bazen kullanımı kısıtlanır. Dinamik 3D MRA intravenöz paramanyetik kontrast maddenin geçici T1 kısaltıcı etkisi ile aort ve büyük dallarının görüntülenmesinde çarpıcı bir alternatif oluşturmaktadır. Kullanılan kontrast maddenin böbreğe zararlı olmaması ve hastanın iyonize radyasyona maruz kalmaması yanı sıra, yüksek doğruluk oranları ile değerli bir teknik olarak sunulmaktadır. Aynı alanın kontrast gelişinden önce ve değişik kontrast fazları sırasında (arteriyel, parankimal, venöz) verilerin toplanabilmesi ve dijital ortamda yapılan çıkartma işlemleri ile vasküler görüntüleme kateter anjiyografiye analog görüntülerin oluşturulması ve bu görüntülerin üç boyutlu incelenmesi mümkün olmaktadır. Yüksek hızı, arka zeminin baskılanabilmesi, minimal hasta hareketinden diğer MRA tekniklerine oranla daha az etkilenmesi ve yeterli sinyal-gürültü oranında kesit kalınlığının, 1 mm'nin altına düşürülebilmesi diğer avantajlarıdır (32). Çevrel damar sisteminde kontrast MRA'nın başlıca kullanım alanları; Karotis, aortoiliak ve distal arteriyel tıkaçıcı hastalıklar, greft ve diyaliz fistüllerinin değerlendirilmesi, anjiyoplasti sonrası kontrol, anevrizma ve arteriyovenöz malformasyon, tümörlerde damarla ilişki ve tümör damarlanması görüntülenmesidir.

#### **B.4.2. İnvaziv Tanı Yöntemleri**

*Anjiyografi:* Arteriyel sisteme kontrast maddeyi vererek radyografisinin çekilmesidir. Dijital imaj işleme tekniğinin popülerite kazanması ile birlikte 1980'lerin başında yöntem anjiyografiye uyarlanmıştır. Daha düşük dozlarda X ışını kullanımı, imaj işleme ve depolama kolaylığı, yüksek uzaysal dağılımı Dijital Subtraksiyon Anjiyografi (DSA)'nın önemli tercih nedenleridir. Ayrıca DSA'nın kontrast dağılımının konvansiyonel teknikten yüksek olması nedeni ile çok az ve daha düşük konsantrasyonlu kontrast madde ve daha ince kateter kullanılmakta, dolayısıyla hasta ya da damar daha az travmatize edilmektedir (32).

Anjiyografi halen diğer damar görüntüleme yöntemleri içinde altın standarttır (1). Anjiyografide darlık, çapta azalmanın en belirgin olduğu görüntüde normal damar çapı baz alınarak çapta azalma yüzdesi olarak tarif edilir. Anjiyografi sırasında kateter

giriş yeri olarak; Femoral arter, aksiller arter, brakial arter, translumber aortik kanulasyon, aortofemoral greft kanulasyonu kullanılabilir. Giriş yerine göre komplikasyon riski transfemoralde en az, transaksiller/brakialde en fazla, translumbarde orta derecededir (31).

Anjiyografi sırasında bazı farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır. Bunlardan vazodilatatörler (Talozoline, nitrogliserin, papaverin ve Ca kanal blokerleri) katetere bağlı oluşan spazmı engeller, damarın kontrast madde tutumun artırır ve darlığın hemodinamik değerlendirilmesinin yapılmasına yardımcı olur; antikoagülanlar katetere bağlı pıhtı ve emboli oluşumunu engellemek amacıyla verilir.

Anjiyografi kronik semptomatik arteriyel tıkaçıcı hastalığı olanlarda cerrahi ya da endovasküler tedavi öncesi mutlaka çekilmelidir. Tam değerlendirmede aort, tüm pelvik ve her iki ayağın pedal arkına kadar tüm distal “run-off” damarların anjiyografisi yapılır. Çok bölgeci tıkaçıcı hastalığı olanlarda, ciddi diz altı hastalığı olanlarda ve periferik vazospazmı olanlarda “run-off” damar görüntülemesi zor olabilir.

Akut ekstremite iskemisinde (trombotik veya embolik orjinli) travma sonrası şüpheli atardamar yaralanmalarında da anjiyografi kullanılabilir. Ayrıca selektif trombolitik tedavi esnasında ve tedavinin takibinde de kullanılabilir.

Yeni geçirilmiş MI, belirgin aritmi ve konjestif kalp yetmezliği, kontrast maddeye karşı ciddi reaksiyon öyküsü, belirgin HT (diastolik basınç>110 mmHg), kanama bozukluğu, böbrek fonksiyon bozukluğu anjiyografiye rölatif kontraendikasyon oluşturmaktadır.

Anjiyografi komplikasyonları;

Kontrast maddeye bağlı

- Aşırı duyarlılık reaksiyonları
- Minör alerjik reaksiyonlar (bulantı, kusma, kaşıntı)
- Toksik reaksiyonlar
- Böbrek fonksiyon bozukluğu
- Lokal ve sistemik vasküler değişiklikler

Teknik nedenlere bağlı

- Hematom
- Damarda pıhtılaşma
- Arteryel spazm

- Subintimal diseksiyon
- Yalancı anevrizma
- Distal embolizasyon
- Arteriyovenöz fistül
- Enfeksiyon

Görüntüleme teknikleri ile lezyonlar belirlendikten sonra tedaviyi planlamak açısından morfolojik olarak evrelendirilebilir. Buna göre TASC A (Trans Atlantic İnter-Society Consensus) tipi lezyonlar iliak arterler ve femoral arterler için 3 cm'den kısa tek darlıklardır. TASC B iliak lezyonlar 3-10 cm uzunluğundaki tek darlık veya 5 cm'den kısa en fazla iki darlık ya da tek taraflı ana iliak tıkanıklığıdır. TASC B femoral lezyonlar ise 3-10 cm uzunluğundaki tek darlık veya 3 cm'den kısa kalsifiye darlıklar, her biri 3 cm'den kısa çoklu darlık ya da tıkanıklıklar ve tibial akımla devamlılık göstermeyen tek yada çoklu femoropopliteal lezyonlardır. TASC C iliak lezyonlarda ise iki yanlı 5-10 cm'lik darlıklar, tek yanlı eksternal iliak tıkanıklık, tek yanlı femorale uzanan eksternal iliak darlık, veya iki taraflı ana iliak tıkanıklık vardır. TASC C femoral lezyonlarda 5 cm'den uzun tek darlık ya da tıkanıklık bulunur, ya da çok sayıda 3-5 cm'lik darlık veya tıkanıklıklar vardır. TASC D iliak lezyonlarda yaygın, çok sayıda tek yanlı tüm iliak segmenti içerip femorallere uzanan darlıklar, tek yanlı ana ve eksternal iliakları tutan tıkanıklık, iki taraflı eksternal iliak tıkanıklık, aorta ve iliakları tutan veya aortada anevrizma gibi cerrahi gerektiren bir lezyonla birlikte iliak darlıkları vardır. TASC D femoral lezyonlarda ise tam femoral ya da popliteal atardamar tıkanıklığı bulunur (15).

## **B.5. TEDAVİ**

Kladikasyondan ekstremitte kaybı riski oldukça düşük (%1-2) olmasına karşın, yıllık ölüm riski % 5-10 oranındadır. Bu oran benzer yaş grubuna göre 3-4 kat fazladır (1). En önemli ölüm nedeni başta koroner atardamar hastalığı olmak üzere aterosklerozun diğer organ tutulumlarıdır. Bu nedenle tedavide amaç hastanın semptomlarının düzeltilmesinin yanında hastalığın ilerlemesini engellenmesi, gerek lokal, gerekse sistemik komplikasyonların azaltılması olmalıdır. Bu amacı gerçekleştirecek olan en iyi tedavi temel olarak risk faktörlerinin azaltılmasını içerir.

Her hastaya göre değerlendirme yapıp konservatif tedavi, girişimsel radyoloji (endovasküler teknikler) veya cerrahi tedaviler tek başına ya da birlikte uygulanır (33).

### **B.5.1. Risk Faktörlerinin azaltılması**

Hastalarda mutlaka tütün ürünlerinin kullanımının kesilmesi sağlanmalıdır. Davranış tedavileri, antidepresan tedavi veya nikotin replasmanı ile hasta ilk basamak olarak sigarayı bırakmalı hatta pasif içicilikten de kendini kurtarmalıdır. Sigara içimi kladikasyon hastalarında ekstremitte kaybına yol açan ispatlanmış en önemli faktörlerden birisidir.

Diyabetik hastalarda kan glukozu etkin olarak kontrol altında tutulmalıdır. Çalışmalarda kritik bacak iskemisine geçiş için diyabetin bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Etkin kan glukozu kontrolünün mikrovasküler komplikasyonları, Metformin tedavisinin özellikle kilolu hastalarda makrovasküler komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (34,35).

Statinlerle total kolesterol ve LDL plazma seviyelerinin düşürülmesinin (LDL < 100 mg) çevrel atardamar hastalarında kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi dörtte bir oranında azalttığı gösterilmiştir (36). Dislipidemisi olan tüm çevrel atardamar hastalarının statin kullanmaları tavsiye edilmektedir (37).

HT tedavisinin uzun dönemde koroner ve serebrovasküler olayları azaltıcı etkisi vardır. Beta blokerlerin çevrel atardamar hastalığında belirtileri kötüleştirdiği gösterilememiştir (38). Ancak birçok çalışma çevrel atardamar hastalarında ACE inhibitörünün kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi %25 oranında azalttığı gösterilmiştir (39,40).

Yüksek Homosistein düzeyleri hastalık için risk faktörü sayıldığından homosistein düzeylerinin düşürülmesi gerekmektedir. Bu amaçla folat, vitamin B12 kullanılmaktadır.

Kadınlarda menopoz sonrası östrojen replasman tedavisi aterosklerozdan korunmada önemli yer tutmaktadır (41).

### **B.5.2. Egzersiz Tedavisi**

Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber egzersiz özellikle kladikasyon hastalarında yürüme mesafesinde önemli düzelmeye sağlamaktadır. Hastalarda düzelen kalp-akciğer rezervinin de etkisi ile yürüme mesafesinde ortalama %150 oranında

düzelme sağlanır (42). En başarılı sonuçlar bir fizyoterapist nezaretinde uygulanan egzersizden elde edilmekle beraber, haftada üç gün birer saatlik tempolu yürüme tavsiyesi de belirgin etki sağlayabilmektedir (43). Yürürken hastanın ağrı ile yürüyebileceği maksimum mesafeye kadar yürütülmesi, ağrının başladığı noktaya kadar yürütülmesine göre daha üstündür. Egzersiz programının yıl boyunca yapıyor olması kısa süreli programlara göre daha etkilidir.

### **B.5.3. Çevrel Atardamar Hastalıklarında Revaskülarizasyon**

Tıkayıcı atardamar hastalığı için girişime; hastanın şikayetlerinin şiddeti, ekstremitenin perfüzyon durumu, yaşam kalite skoru, ABI ve hastanın sosyal durumuna göre karar verilmektedir. Temel olarak cerrahi ve radyolojik yöntemleri içeren endovasküler cerrahi olmak üzere başlıca iki revaskülarizasyon yöntemi vardır. Hem proksimal hem distalde sorunu olan hastalarda önce proksimal sorunu düzeltilmelidir. Proksimal lezyon tedavi edildikten sonra kritik iskemi ya da enfeksiyon halen devam ediyor ise distaldeki lezyon da düzeltilmelidir. Kritik iskemi belirtileri olmadığı sürece aşırı bozulmuş ekstremitte perfüzyonu ( $ABI < 0,4$ ) varlığında revaskülarizasyon gereksizdir (17). Öte yandan yürüyen hastalarda ayağın yük taşıyan bölümlerindeki geniş nekroz, düzeltilemeyen fleksiyon kontraktürü, ekstremitede parazi ya da yaşam beklentisi olmayan hastalardaki kritik iskemi varlığında girişim yerine amputasyon daha uygun bir seçenektir.

Hastadaki lezyonun sayısı ve derecesi, lokalizasyonu, eşlik eden hastalıkları yani sistemik riskleri ve kısa uzun dönem beklentilere göre bu iki yöntemden hangisinin seçileceğine karar verilir. Örneğin tek, kısa ve daraltıcı bir lezyonda endovasküler tedavinin başarısı oldukça yüksek iken, uzun tıkalı ve çok sayıda segmentin hastalıklı olduğu durumlarda endovasküler yöntemlerin başarı şansı azalmaktadır. Daha objektif bir karar mekanizması lezyonların lokalizasyon, uzunluk ve özelliğine göre geliştirilmiştir (TASC-Trans Atlantic Inter-Society Consensus). Buna göre endovasküler tedavi kısa segment iliak ve femoropopliteal atardamar lezyonları (TASC-A) için ilk tedavi seçeneğidir. Daha uzun iliak atardamar lezyonları (TASC-B) için de endovasküler tedavi sıklıkla uygulanmakla beraber cerrahiye üstünlüğü tam olarak kanıtlanamamıştır. Uzun ya da çok sayıda aorto-iliak tıkanıklıklar (TASC-D) en iyi cerrahi ile tedavi edilir. Aradaki lezyonlar örneğin 5-10 cm'lik iliak, eksternal iliak

atardamar darlıkları ve tıkanıklıklarda (TASC-C) sıklıkla cerrahi tedavi uygulanmakla beraber iki yöntemin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir (15,44).

### **B.5.3.1. Endovasküler Cerrahi**

Endovasküler cerrahi tedavi için temel endikasyonlar lezyonu yerine bağlı olarak değişmekle beraber yaşam kalitesini ciddi boyutta etkileyen ve uygulanan tedavi yöntemlerine yeterince yanıt vermeyen kladikasyon, ekstremitayı tehdit eden iskemi, istirahat ağrısı ve ekstremitede iyileşmeyen yaralardır. Bazen de cerrahi girişim öncesi bypass damarına kan akımını arttırmak için proksimaldeki lezyonlar için endovasküler girişim gerekli olabilir. Kladikasyon tedavisinde endovasküler tedavi medikal ya da konservatif tedavi yöntemlerine göre kısa dönem için daha başarılı sonuçlar vermektedir. Endovasküler yöntemlerde başarıya etkiyen en önemli faktör distal damar yatağının durumudur (45).

İliak atardamar darlık ve tıkanıklıklarında primer stentleme, yalnızca balon anjioplastiye göre daha iyi sonuçlar vermektedir. İliak atardamar balon anjioplastisinde başlangıç başarısı oldukça yüksek olup, önemli oranda şikayetlerde düzelmeye sağlamaktadır (46,47).

Femoropopliteal bölgede 3 cm'den kısa stenotik lezyonlar genelde endovasküler olarak tedavi edilir. Ardışık ve çok sayıda 3 cm'den kısa veya 5 cm'den uzun tek lezyonların başarı şansı düşük olmakla beraber endovasküler yolla tedavi edilebilirken, daha uzun darlık ve tıkanıklıklarda cerrahi tedavi ilk seçenektir. Femoropopliteal bölgede çoğu durumda balon anjioplasti yeterli olup, diseksiyon olması durumunda ya da balon anjioplasti yetersiz ise stentleme gereklidir (48). Ancak son yıllarda bu bölgede primer Nitinol stent kullanımının şimdiye kadar tavsiye edilen primer balon anjioplasti ve gereğinde stentlemeye üstün olduğunu gösteren kanıtlar ortaya çıkmıştır (49). Femoropopliteal bölgedeki endovasküler girişimler kladikasyon için yapıldığında, diyabetik olmayan hastalarda, kısa ve proksimal lezyonlarda, distaldeki damarlar iyi olduğunda ve işlem sonrası artık darlık kalmadığında başarı yüksektir. Femoropopliteal lezyonlarda başarı iliak lezyonlardan düşük olup, darlıklarda ve tıkanıklıklarda 5 yıllık açık kalma oranı sırası ile % 68 ve % 35'tir (50). Diz altındaki arterlerde özellikle seçilmiş olgularda başarı yüksek olmakla beraber, sonuçlar iliak lezyonlara göre kötüdür.

Femoral arterdeki tıkanıklıkların açılmasında başarı ile kullanılan bir yöntem de subintimal anjioplastidir (51). Burada kılavuz tel tıkalı damarın katmanları arasından geçirilip distalde normal lümen ile ilerletildikten sonra, telin olduğu alanda anjioplasti yapılarak yeni bir lümen yaratılmaktadır. Bunun yanında özellikle trombus olan veya anevrizmatik olgularda stent greftler kullanılmakla beraber yeniden daralma riskini azaltıcı bir etkisi gösterilememiştir. Yeni tedavi yöntemlerinin arasında kesici balonlarla anjioplasti, yeniden daralmayı engelleyen ilaçlarla kaplı stentler ve lokal radyoterapi yer almaktadır.

Endovasküler yöntemlerin asemptomatik ya da hemodinamik etki oluşturmayan aterosklerotik lezyonlarda profilaktik kullanımının faydasını destekleyen bilimsel kanıt bulunmamaktadır. Buna karşın endovasküler tedavi yöntemleri cerrahiye uygun olmayan hastalarda ya da sonunda cerrahiye gidecek olan hastalarda ilk basamak tedavi yöntemi olarak önemli ve etkili bir tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra ven bypass greftlerinde oluşan darlıkların tedavisinde de anjioplasti etkin bir tedavi seçeneğidir.

### **B.5.3.2 Cerrahi tedavi**

Diğer tedavi yöntemlerinin denenip başarısız kaldığı olgularda eğer cerrahi risk düşükse cerrahi tedavi uygulanabilir. Diğer tüm yöntemlere cevap vermeyen ve yaşam kalitesini büyük oranda bozan durumlarda gerekirse klodikasyon için cerrahi tedavi uygulanabilir. Ancak cerrahi tedavi hiçbir zaman klodikasyon için ilk basamak tedavisi değildir. Klodikasyonun kritik iskemiye ilerlemesini de engellemez. Öte yandan kritik iskemi varlığında cerrahi tedavi tek başına ya da endovasküler tedavi ile birlikte önemli tedavi seçeneğini oluşturur.

Aortoiliak tıkanıklıklar için en çok tercih edilen ve sonuçları en iyi olan yöntem aortofemoral bypass'dır. Genel olarak sentetik damar greftleri (dacron, politetrafluroetilen-PTFE, expandable PTFE-ePTFE) kullanılarak yapılan bu girişimin ameliyat mortalitesi %2-3 olup, 5 ve 10 yıllık açık kalma oranı sırası ile %86 ve %80'dir (52).

Özellikle kısa segmentli tıkanıklıklarda endarterektomi yapılabilmektedir. Eğer tek bir iliak arter tıkalı ve aortada veya iliaklardan birinde hemodinamik açıdan önem taşıyan tıkaçıcı lezyon yok ise bu durumda tek iliak atardamar için iliofemoral ya da



karşı iliak veya femoral arterden tıkalı iliak arterin distaline sentetik greft ile “cross over bypass” yapılabilir. Aortoiliak bölge tıkanıklıklarında hasta yüksek riskli veya karında geçirilmiş ameliyatlardan dolayı laparotomi riskli ise, üst ekstremiteden aksillofemoral bypass aracılığı ile bozuk alt ekstremitenin perfüzyonu sağlanabilir.

İnfrainguinal tıkanıklıklar için en sık kullanılan yöntem ise femoro-popliteal bypass'tır. Bu bölge ve distali için bypass materyali olarak otojen venöz materyaller (özellikle safen ven) sentetik greftlere üstündür. Ancak uygun ven olmadığı durumlarda sentetik greftler kullanılır (53). Daha distal veya geniş kapsamlı tıkanıklıklarda kullanılan bypass yöntemleri; femorotibial bypass, popliteotibial ya da popliteoplantar bypasslardır. Bu girişimler kladikasyon için nadiren yapılır ve en önemli endikasyonu distaldeki iyileşmeyen yara ya da ekstremitenin tehdit eden iskemileridir.

Bypasslar dışındaki başlıca cerrahi girişimler arasında yüzeysel femoral arterin tıkalı ve derin femoral arterin başlangıç bölümünün dar olduğu durumlarda yapılan profundoplasti, lokalize endarterektomiler ve hiçbir rekonstrüksiyon olasılığının olmadığı durumlarda yapılan lomber sempatektomiler yer almaktadır.

Tüm bu tedavilere rağmen düzeltilemeyen ekstremitenin gangrenlerinde amputasyon hayat kurtarıcı olabilir. Beslenmeyen alanda oluşan demarkasyon hattının üstünden uygun zamanda amputasyon yapılmalıdır.

#### **B.5.4. İlaç Tedavisi**

##### **B.5.4.1. Antikoagulan tedavi:**

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

Heparin, özellikle akciğer ve barsak gibi dokularda bulunan, D-glukozamin ve üronik asit rezidülerinin ardışık halkalarından oluşan bir glukozaminoglikan'dır. Dolaylı etkili bir trombin inhibitörüdür ve bu etkisini serin-proteazları inhibe eden, kofaktör bir  $\alpha$ -globulin olan antitrombin III (AT III) üzerinden yapmaktadır. AT III üzerine bağlanarak yapısını değiştirmekte ve trombin, faktör XII<sub>a</sub>, XI<sub>a</sub>, X<sub>a</sub>, IX<sub>a</sub> üzerine olan inhibitör etkisini hızlandırmaktadır.

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

Antikoagulan tedavi kronik fazdaki şiddetli iskemik ekstremitedeki kollateral kan akımını iyileştirmek için kullanılır. Oral antikoagulanlar, ateroskleroza olan hastalarda, tromboembolik epizodların insidansını azaltmaktadır.

#### **B.5.4.2. Antiagregan tedavi:**

**ASA (Asetil salisilik asit);** Aspirin'in antitrombotik etkisi 1963'den beri bilinmektedir. Trombositleri salgılanma ve agregasyonunu inhibe eder. Bu etkisi, araşidonik asitten prostoglandinlerin sentezinde anahtar enzim olan siklooksijenazı geri dönüşümsüz olarak asetilleyerek inhibe edip, trombositlerde Tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) sentezini bloke etmesinden kaynaklanmaktadır. Aspirin endotel hücrelerde prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) sentezini de bloke etmektedir. Fakat TXA<sub>2</sub> sentezleyen trombositlerin siklooksijenaz enzimini, PGI<sub>2</sub> üreten endotel hücrelerin siklooksijenaz enziminden daha fazla inhibe ettiğinden, PGI<sub>2</sub>'nin etkisi daha baskın duruma gelmekte ve trombositler antiagregan tipte bir etki ortaya çıkmaktadır. Fibrinojeni de asetilleyerek fibrinolitik ilaçların aktivitesini arttırabilmektedir. Lipoksinler'in sentezini de değiştirmektedir. Yüksek dozlarda protrombin düzeyini de azaltabilir. Aspirin kullananlarda ilacın etkisi pıhtılaşma zamanında uzama olarak ortaya çıkmaktadır.

PAH durumunda iskemik olayları önlemede ilk tercih edilen antitrombosit ilaçtır. Vasküler greft açıklığının sürdürülmesinde ve trombotik olayların önlenmesinde etkilidir. Klinik çalışmalar, 40 yaş üstü normal insanlarda aspirin'in düşük dozlarıyla (80-100 mg/gün) düzenli yapılan antitrombotik tedavinin, akut miyokard infarktüsünden etkin korunmada ve infarktüs geçirmiş kişilerde mortalite oranını azaltmada oldukça etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca aspirin tekrarlayan geçici iskemik atakların önlenmesinde ve arteriyel tromboz oluşma riski bulunan durumlarda (koroner kateter uygulama, anjiyoplasti ve vasküler cerrahi sonrası) etkili bulunmuştur. Çoğu kez diğer antikoagulanlar (heparin, varfarin, klopidogrel v.b) eşliğinde kullanılmaktadır (54). Yürüme mesafesi üzerinde direkt etkisi ile ilgili ikna edici veriler sınırlıdır. Aspirin'in en önemli yan etkisi gastrik ülserler ve kanamalardır.

**Tiklopidin;** Tienopiridin türevi, trombosit antiagreganı bir ilaçtır. ADP (Adenozin difosfat) tarafından indüklenen trombosit membranındaki reseptörler üzerine fibrinojenin bağlanmasıyla etkileşerek, trombosit adhezyon ve agregasyonunu geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Trombin, kollagen, PAF (platelet aktive edici faktör) gibi diğer agonistlerin düşük dozlarının oluşturduğu agregasyon ve sekresyonu da inhibe eder.

İnsanda tiklopidin, doz bağımlı olarak trombositlerin adhezyon ve agregasyonunun inhibisyonuna bağlı olarak kanama zamanını uzatır. Deney hayvanlarında lezyonlu damar çeperi subendotelyumuna trombositlerin adhezyonunu engellediği ve bunun sonucu ateroskleroz gelişiminin ilk basamağı olan miyointimal hücrelerin proliferasyonuna engel olduğu bildirilmiştir. Tiklopidin ayrıca trombosit kümelerinin dezagregasyonunu kolaylaştırarak da ateroskleroz oluşumunu engelleyebilmektedir. Alyuvar membranlarının deformabilitesini arttırarak akışkanlık özelliğini değiştirip kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir risk faktörü olan fibrinojenin plazma düzeyini azaltmaktadır (54).

Tiklopidin'in fatal/nonfatal MI, inme riskini düşürmede plasebodan daha etkili olduğunu, kladikasyo ve cerrahi tedavi ihtiyacını azalttığını söyleyen çalışmalar mevcuttur (55).

**Klopidogrel;** Tienopridin grubu olan ve trombositlerin yüzeyindeki ADP reseptörlerini spesifik ve geri dönüşümsüz olarak bloke eden bir antiagregan ilaçtır. Salgılanan ADP ile trombosit aktivasyonunun artmasını engelleyerek, diğer agonistlerin neden olduğu trombosit agregasyonunu da inhibe eder. Tiklopidin'den daha aktiftir. Tiklopidin'e göre başlıca üstünlüğü daha az nötropeni ve agranülositoz oluşturma riskine sahip olmasıdır. Özellikle vasküler iskemik olayların (miyokard infarktüsü, çevrel atardamar hastalığı, serebro vasküler hastalık v.b) önlenmesinde oldukça yararlı bulunmuştur (54). FDA (Food and Drug Administration - Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) Klopidogrel'in PAH tedavisinde kullanımının ASA'dan daha etkili olabileceğini savunmaktadır. Literatürde klopidogrelle aspirinin inme, MI ve çevrel atardamar hastalarında karşılaştırıldığı CAPRIE çalışmasında klopidogrel'in aspirine oranla sonradan meydana gelebilecek iskemik olayları %23,8 daha fazla azalttığı

gösterilmiştir. Yine bu çalışmada yan etki olarak klopidogrel alan hastaların aspirin alanlara oranla daha fazla diyare, deride kızarıklık ve kaşıntı oluşturduğu, buna karşılık çok daha az oranda gastrointestinal sistem yan etkileri ortaya çıkarttığı belirtilmiştir (55). Başlıca yan etkileri, kanama, GİS semptomları ve cilt döküntüleridir.

Tiklopidin ve Klopidogrel klidasyonu olan hastalarda yürüme mesafesinde düzelme göstermişlerdir.

#### **B.5.4.3. Vazodilatör Tedavi**

##### **Pentoksifilin:**

Pentoksifilin, ksantin türevi fosfodiesteraz inhibitörü çevrel bir vazodilatördür. Çevrel dilatör ilaçların çoğundan farklı olarak kanda reolojik etkiler de gösterir ve kanın viskozitesini azaltır. Eritrositlerin hücre membran esnekliklerini artırarak (eritrositlerin fleksibilitesini veya deformabilitesini) ve küçük damarlaraki alana sığmalarını sağlayarak, iskemik alana ulaşmaları yani kanın yükselmiş olan viskozitesini düşürerek, akışkanlığını artırır ve iskemik alanın beslenmesi sağlanmış olur.

Kritik iskemik bacakta belirgin etkisi gösterilememiştir (56). Plasebo ile karşılaştırıldığında yürüme mesafesinde artış olduğu belirtilmiştir (57). Fakat geç dönem çalışmalarda faydalı etkisi gösterilememiştir.

Pentoksifilin, plazma fibrinojen seviyelerini düşürür, trombositlerin artmış olan agregasyon yeteneğini azaltır. Karaciğerde metabolize edilerek inaktive olur. Başlıca yan etkileri; bulantı, yüzde kızarma (flushing), baş dönmesi, baş ağrısı ve gastrointestinal bozukluklardır.

##### **Silostazol:**

PDE (fosfodiesteraz) III inhibitörüdür. sAMP platelet inhibisyonunda, vazodilatasyonda ve vasküler antiproliferatif yanıtta rol oynar ve PDE III ile indirgenir. Silostazol, PDE III inhibisyonu sağlayarak hücre içi sAMP seviyelerini yükseltir, vasküler düz kas kontraktilesini azaltır. Platelet agregasyonunu inhibe ederek antiagregan ve antitrombotik etki gösterir. Düz kas hücre proliferasyonunu azaltır; arteryel vazodilatasyon sağlar, çevrel kan akımını artırır. Lipoprotein lipaz aktivitesini artırarak trigliserit sentezini azaltır. HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) artışına sebep olur.

PAH'ında dinlenme ağrısı veya iskemik ülser olmaksızın yürüme mesafesini artırmak amacıyla kullanılmaktadır. Randomize kontrollü, çift kör çalışmalarla uzun dönemde bacak iskemisine faydalı etkisi gösterilen tek ve ilk ilaçtır. İlaç birçok AB ülkesinde ilk seçenek olarak kullanılmaktadır.

Silostazol, kanama zamanı ve kanama komplikasyonlarında belirgin artma olmadan diğer antitrombositler ajanlarla güvenle kombine edilebilir (58). FDA kalp yetersizliği olan hastalarda kullanılmamasını önermektedir. Ancak bununla ilgili veri bulunmamaktadır. Yan etkileri; baş ağrısı, geçici daire, çarpıntı, baş dönmesi'dir.

#### **Naftidrofuril:**

5-Hidroksitriptamin tip 2 antagonistidir, antiagregan etki gösterir. Düz kas proliferasyonu azaltır; Fontaine II ve daha ileri iskemik durumlarda yaşam kalitesini veya maksimum yürüyüş mesafesini artırdığı görülmüş olsa da; tedavi sonunda anlamlı bir fark göstermemiştir. TASC II'de önerilmesine karşın ACCP 2008 kılavuzunda bu ilacın rutin kullanılması için yeterli kanıt olmadığı belirtilmektedir (59). En sık görülen yan etkiler hafif gastrointestinal şikayetlerdir.

### **B.6. İLOPROST**

Prostaglandin, 1970'li yılların başında bulunduğu zaman tıp, kimya ve biyoloji alanlarındaki araştırmacıların hayal dünyalarını altüst etmişti.

PGI<sub>2</sub> (Prostasiklin), trombositler, lökositler ve endotel hücreleri üzerine etkileri olan bir molekül olarak tanımlanmış ve damar duvarını etkileyen hastalıklar üzerine tedavi edici etkileri olabileceği düşünülmüştür. Kimyagerler, PGI<sub>2</sub> yarılanma ömrünün son derece kısa olması sebebiyle, oral yoldan uygulanabilmesi ve bağırsaktan yüksek konsantrasyonda emilimini sağlamak için kimyasal stabilite ve karaciğerden 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.

Çevrel atardamar hastalıklarında prostaglandin kullanımı ilk olarak 1973 yılında bildirilmiştir (60). O zamandan beri hem kontrolsüz çalışmalarda hem de randomize klinik çalışmalarda PGE<sub>1</sub> (prostoglandin E<sub>1</sub>) ve PGI<sub>2</sub> preparatlarının şiddetli ekstremiteler

iskemisi tedavisinde yararlı etkileri olduğuna dair çeşitli çalışma raporları bildirilmiştir (61,62).

Prof. Skuballa, 1978 yılında PGI<sub>2</sub> benzeri farmakolojik özellikleri olan İloprost'un sentez basamaklarını tasarladı (63).

PGI<sub>2</sub>, endojen olarak üretilen ve esas olarak vasküler sistemin endotel hücrelerinde araşidonik asitten prostasiklin sentetaz aracılığı ile sentezlenen bir maddedir. PGI<sub>2</sub> analogu olarak iloprost, endojen prekürsörün farmakolojik özelliklerine sahiptir ve endojen prekürsöre göre daha stabildir (64,65). PGI<sub>2</sub>, vasküler düz kas hücrelerinde adenilsiklaz enzimini aktive ederek hücre içi sAMP artışına, bu da vazodilatasyona neden olur. PGI<sub>2</sub> aynı zamanda mikrovasküler kan akışının düzenlenmesinde, trombosit agregasyonunun inhibe edilmesinde önemli rol oynar. Ayrıca endotelial doku üzerinde hücre koruyucu etkisi de varmış gibi görünmektedir. Mikrovasküler sistemde vazokonstriktif etkisi olan tromboksan A<sub>2</sub> ile vazodilatasyon etkisi olan PGI<sub>2</sub> arasında bir denge vardır (66).

İloprost, oldukça benzer farmakokinetik özellikleriyle birlikte birçok vasküler bozuklukta terapötik etkinliği kanıtlanmış güçlü, stabil bir PGI<sub>2</sub> analogudur. Farmakolojik profili endojen prostasikline eşdeğerdir. PGI<sub>2</sub> ile eşdeğer trombosit kümeleşmesi ve vazokonstriksiyonu engellemesi gibi benzer etkileri mevcuttur (64,67,68). Eliminasyon yarı ömrü 20-30 dakika olup dolaşımdan hızla uzaklaştırılır (prostasiklin 2-3 dakikadır) (65). Sistemik uygulandığı zaman karaciğerde metabolize edilir. İnhalasyon yolu ile uygulandığında akciğerde metabolize edilir. Ayrıca İloprost'un farmakoterapötik kullanımını iyileştirmek için oral yavaş salınım özelliğinde ilaç formu geliştirilmiştir. Farmakokinetik verilere dayalı olarak yavaş salınım özelliğindeki formulasyon, iloprost'un intravenöz infüzyonu ile eşdeğer etkide olduğu saptanmıştır. Böylece çevrel atardamar hastalarında intravenöz iloprost ile gözlenen faydalı etkiler, yeni yavaş salımlı ilaç formulasyonu kullanılarak peroral farmakoterapi ile de gerçekleştirilebilir (69-72).

İloprost, çevrel atardamar hastalığı, TAO veya Reynaud fenomeni gibi şiddetli hastalıkların farklı tiplerindeki tedavi etkinliği araştırılmıştır. Tüm bu endikasyonlarda terapötik etkinlik elde edilmiştir (73-75).

İloprost'un infüzyon bitiminden sonra 5-30 dakikalık yarılanma ömrüyle plazma düzeylerinde hızlı bifazik düşüş gözlenir. Ortaya çıkan yan etkiler 10-15 dakika içinde

kaybolur. İloprost'un erkek ve kadınlardaki plazma düzeyi profilleri benzerdir. Bu durum cinsiyetin iloprost farmakokinetiğini etkilemediğini gösterir (76).

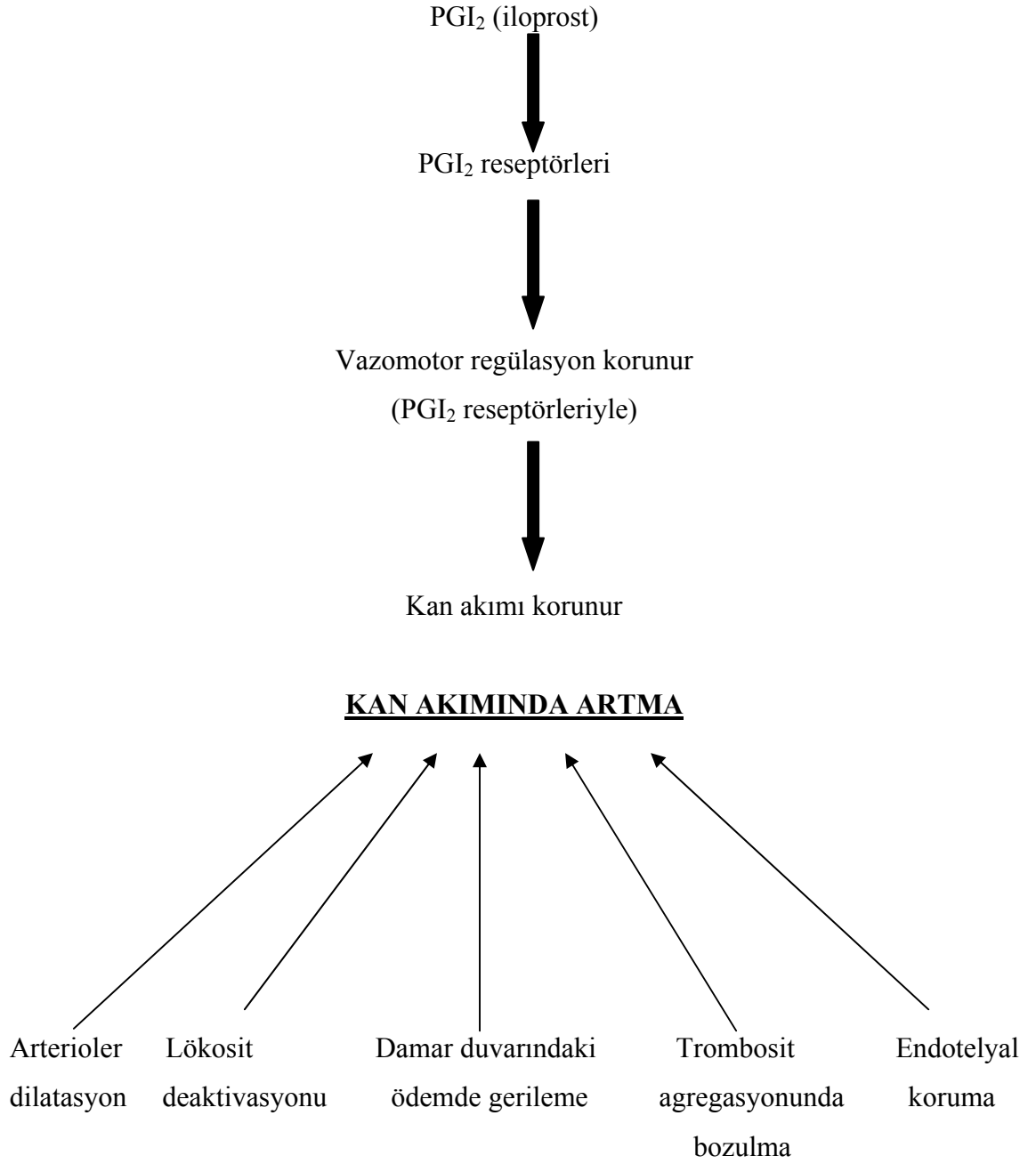
İloprost'un etkileri trombosit, lökosit aktivitesinin inhibisyonu, vazodilatasyon ve endotel korunması olarak özetlenebilir. Bu etkileri yönüyle özellikle vazodilatasyon etkisinin güçlü olması çoğu yan etkilerden sorumlu olabilir (77,78). Vazodilatasyon ve aynı zamanda trombosit agregasyonu inhibisyonunun başladığı en düşük infüzyon hızının 0,5 ng/kg/dk düzeyinde olduğu gösterilmiştir. Yüksek iloprost dozlarının etkiyi arttırmadığı rapor edilmiştir (79,80). 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 terapötik 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 dolaşımda çalmaya neden olduğu bildirilmiştir (81,82). Burada iloprost infüzyon dozu artırılarak tolere edilen en yüksek dozun değil, optimum dozun hedef alınması gerekliliği sonucuna varılmıştır.

Mikrodolaşım savunma sisteminin 3 major bileşeni vardır. Bunlar;

- 1- Uygunsuz beyaz hücre,
- 2- Trombosit aktivasyonu,
- 3- Hasar görmüş endotel'dir.

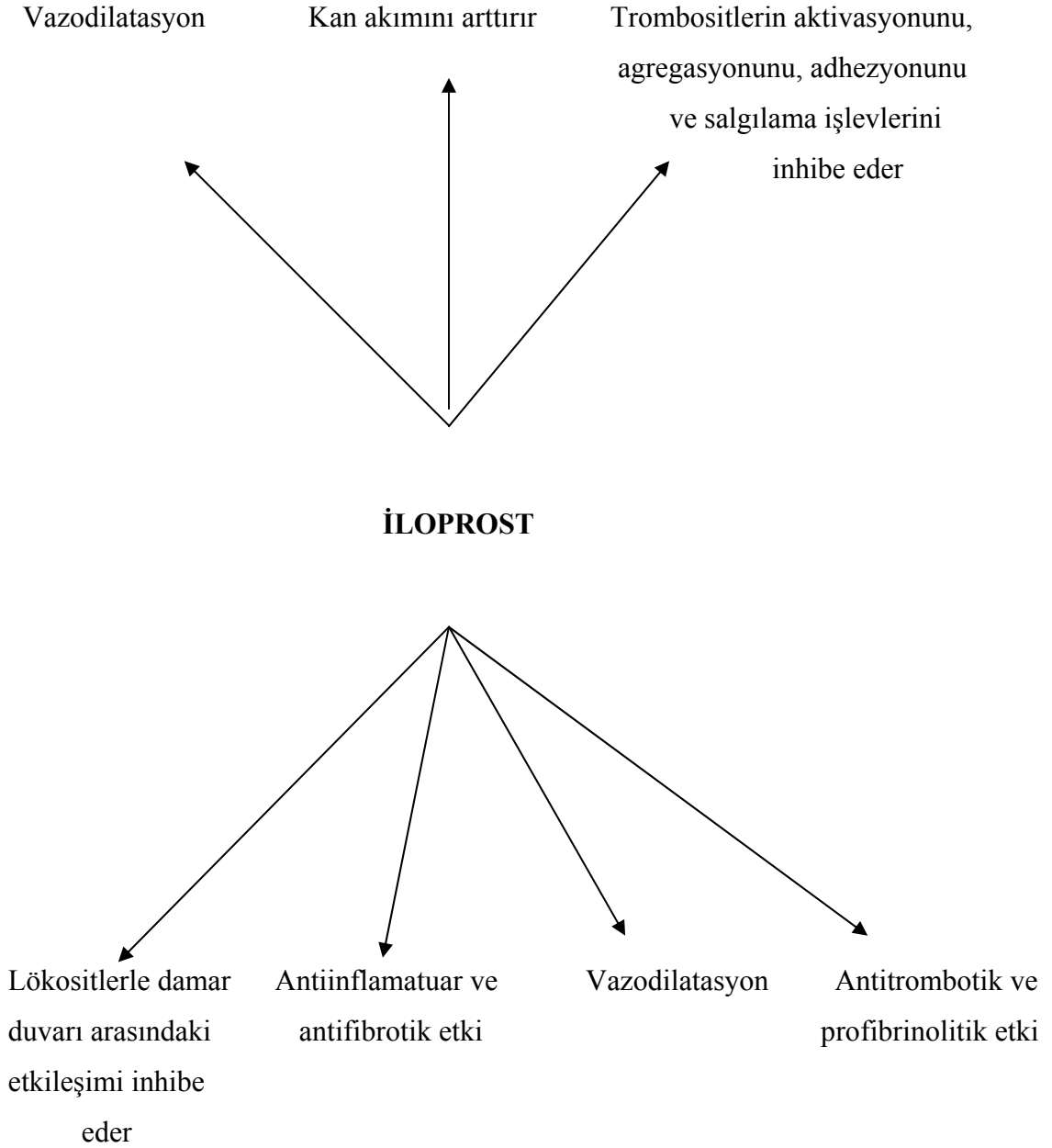
Bu üç aktive olmuş ya da zarar görmüş unsur, birbirini güçlendirerek kapiller tıkanma ve doku hasarı ile sonuçlanan zararlı bir döngü oluşturur. Tıkanıklık distalinde yani kan akımının olmadığı bölgelerde PGI<sub>2</sub> üretimi azalmış, tromboksan A<sub>2</sub> düzeylerinde artmış olması sonucu olarak kapiller düzeyde mikrodolaşım mekanizması bozular. İloprost'un trombosit ve nötrofillerin iskemik bölgeye toplanmasını engelleyici, ayrıca vazodilatör etkileriyle mikrodolaşımı düzenleyici etkileri mevcuttur (83-85). PGI<sub>2</sub> ve analoglarının bu üç bileşene karşı yararlı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (86,87). Şekil-2'de iloprost'un mikrodolaşım üzerine etkileri gösterilmiştir.

**Şekil-2 : İloprost'un mikrodolaşım üzerine etkileri**





**Şekil-3:** İloprost'un farmakolojik etkileri



İloprost, iskemik dokular için hücre koruyucu niteliktedir ve uzun süreli alt ekstremitte iskemisi sonrasında reperfüzyon hasarını önemli derecede azalttığı gösterilmiştir (85,88).

İloprost, nötrofil adhezyonunu azaltmaktadır (89). Nötrofillerden serbest radikallerin salgılanmasını engellemekte ve dolayısıyla da reperfüzyon sırasında nötrofillerin sebep olduğu endotelyal hasarı azaltabilmektedir (90).

PGI<sub>2</sub>, şiddetli iskemide, inflamatuvar doku lezyonlarında, vazospastik ve soğuk stres intoleransında, mikrodolaşım bozukluklarını iyileştirerek amputasyon oranının ve mortalitenin azaltılması gibi etkileri vardır (79).

PAH'da vasküler direnci azaltarak, digital kan akımını artırması mikrodolaşımdaki kapiller öncü damarları dilate ederek mevcut direnci azaltması, kapiller bölgede lökosit adhezyonunu azaltması, mikrodolaşımda küçük tromboemboli oluşumunu önlemede etkileri vardır.

İloprost'la koroner kalp hastalarında yapılan çalışmalarda ilacın yüksek dozlarda sistemik arteriyel vazodilatasyon yaparak kardiyak outputu arttırdığı, bunu yaparken diastolik basınçta ise az da olsa değişimler meydana geldiği bildirilmiştir. İloprost, miyokardın 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 egzersiz toleransını arttırdığı gösterilmiştir (91-93). Ayrıca iloprost'un sistemik vasküler dirençteki düşmeye bağlı kan basıncını, kalp hızını düşürdüğü ve böylece miyokardiyal oksijen kullanımını azalttığına dair etkilerinin olduğu gösterilmiştir (93).

İloprost'un önemli farmakolojik özellikleri şunlardır:

- Vasküler endotelde besleyici kan akımı geliştirir.
- Lökosit aktivasyonu ve adhezyonunu inhibe eder.
- Adenozin trifosfat nedenli trombosit agregasyonu ve aktivasyonunu ve ayrıca aktive olan trombositlerden 5-Hidroksitriptamin ve tromboksan salınımını inhibe eder.
- Endotelyal hücre geçirgenliğini azaltır.
- Vasküler sistemin farklı kesimlerindeki vazokonstrüksiyonu inhibe eder.
- Tümör Nekrozis Faktör artışını inhibe eder.

İloprost'un klinik yararları, farmakolojik özelliklerini de yansıtır. Bunlar;

- Şiddetli iskemide, inflamatuvar doku lezyonlarında, vazospastik ataklarda ve soğuk stres intoleransında mikrodolaşım bozukluklarını iyileştirmek, amputasyon oranını ve mortalitenin azalmasına yol açar (94).

- PAH'da, koroner kalp hastalığında, miyokard infarktüsünde vasküler direnci düşürür.
- Digital kan akımını artırır (95).
- Venöz çapı azaltma ve venöz drenajı artırma etkisi ile venöz ülserlerin iyileştirilmesi üzerinde olumlu klinik etkileri bildirilmektedir (96).
- Pulmoner HT tedavisinde, inhalasyon yoluyla uygulanarak pulmoner atardamar basıncını düşürür ve oksijenasyonu düzeltir (97).

### C. GEREÇ VE YÖNTEM

Projemiz, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Etik Kurulunca incelendikten ve çalışma yapılabilir onayı alındıktan sonra çalışmaya fiilen başlandı. Bu çalışmaya, Kasım 2007-Temmuz 2008 tarihleri arasında, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde PAH tanısıyla yatan, yapılan tetkikler sonucunda cerrahi ya da endovasküler girişim şansı olmayan ve medikal tedavi kararı verilen 31 hasta alındı. Hastalar çalışmaya başlamadan önce verilecek tedavinin şekli, süresi, kullanılan ilacın etkileri ve tedavi sırasında görülebilecek tüm yan etkiler ve takip süresi hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi. Çalışmadan istedikleri zaman hiçbir neden göstermeden kendi istekleri ile çekilebilecekleri bildirildi. Hastaların yazılı olarak gönüllü onam formları alındıktan sonra çalışmaya başlandı.

Çalışmaya kliniğimize alt ekstremitelerde kladikasyo, istirahat ağrısı ve iskemik yara nedeniyle başvuran, tüm laboratuvar ve uygun görüntüleme tetkikleri yapıldıktan sonra cerrahi veya endovasküler girişim şansı bulunmadığına karar verilen 21'i (%67,7) erkek, 10'u (%32,3) kadın 31 hasta alındı. Hastaların yaş aralığı 24-79 ortalama  $58,73 \pm 15,45$  idi. Hastaların 14'ü (% 45,2) diyabetikti. 17 hasta (%54,8) aktif sigara içicisi, 9 hasta (%29,1) yakın zamanda sigarayı bırakmış, 5 hasta (%16,1) ise sigara içmiyordu. Ek hastalık olarak hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), koroner arter hastalığı (KAH), geçirilmiş serebrovasküler hastalık (SVH) ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) mevcuttu. Yedi hasta kladikasyo, 24 hasta istirahat ağrısı şikayetiyle başvurdu. Onbeş hastada ayaklarda trofik değişiklikler (kıllarda dökülme, tırnaklarda kalınlaşma, vs.) mevcuttu nekrotik yara sadece 9 hastada mevcuttu. Hastaların tedavi öncesi demografik özellikleri tablo 5'de belirtilmiştir.

Hastalar kliniğimize yatırıldığında ayrıntılı fizik muayeneleri ve rutin laboratuvar tetkikleri yapıldıktan sonra alt ekstremitate atardamar sistemi için hastalara uygun görüntüleme tetkikleri istendi. Onyediyedi hastaya anjiyografi (DSA), 8 hastaya doppler USG, 4 hastaya MR anjiyografi ve 2 hastaya BT anjiyografi ile görüntüleme yapıldı. Yapılan görüntüleme tetkikleri sonucunda hastaların revaskülarizasyona uygun olmadığına karar verilmesi üzerine İloprost tedavisi planlandı.

**Tablo 5:** Hastaların çalışma öncesi demografik özellikleri

<b>Demografik özellikler</b>	<b>n (sayı)</b>	<b>%</b>
<b>Yaş</b> 24-79 ort 58,73±15,75 < 50 yaş > 50 yaş	9 22	29,1 70,9
<b>Cinsiyet</b> Erkek Kadın	21 10	67,7 32,3
<b>Sigara</b> İçen Bırakmış İçmeyen	17 9 5	54,8 29,1 16,1
<b>Ek hastalıklar</b> DM HT HL KAH Geçirilmiş SVH KBY	14 17 4 10 4 2	45,2 54,8 12,9 32,3 12,9 6,4
<b>Klinik evre</b> Fontaine Evre IIb Evre III Evre IV	7 15 9	22,6 48,3 29,1
Buerger hast ASO	5 26	16,1 83,9
<b>Lezyon yeri</b> İliofemoral Femoropopliteal Krural arterler	2 10 19	6,4 32,3 61,3
<b>Geçirilmiş operasyon</b> Aksillofemoral bypass Femoropopliteal bypass Sempatektomi Amputasyon	1 3 1 4	3,2 9,7 3,2 12,9

Tedavi öncesi hastaların ABI, maksimum yürüme mesafeleri, lezyon olan ekstremitede ayaktan pulse oksimetre ile O<sub>2</sub> saturasyonu, ayakta nekrotik yara olanlarda yaranın çapı kaydedildi. İstirahat ağrısı olanlarda ağrının şiddeti 4 seviye üzerinden (hafif, orta, şiddetli, çok şiddetli) hasta tarafından değerlendirilerek hasta takip formlarına kaydedildi. Hastalarda değerlendirilen tüm parametreler aynı kişi tarafından

ölçülerek kaydedildi. ABI ölçümü supin pozisyonda ayak bileğinin üst seviyesine tansiyon aletinin manşonu bağlanarak şişirildikten sonra bir el doppler probu yardımıyla manşon indirilirken sistolik akımın ilk duyulduğu basınç değerinin eş zamanlı ölçülen brakial sistolik kan basıncına bölünerek yapıldı. Parmaktan O<sub>2</sub> saturasyonu bir pulse oksimetre yardımıyla ayak parmaklarından yapıldı. Hastaların yürüme mesafesi kliniğimiz koridorunda tur atma şeklinde yürütülerek ölçüldü. Hastalar arasındaki yürüyüş hızı farklılığını engellemek için yürüyüş boyunca çalışmayı yürüten hekim tarafından gözlemlendi.

Hastalara İloprost infüzyonu ön kol venlerinden 0,5 ng/kg/dk dozunda 6 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde başlandı. İlk gün tedavisi sırasında saat başı 0,5 ng/kg/dk arttırılarak 1,5 ng/kg/dk dozuna çıkıldı. Titrasyon sırasında oluşabilecek yan etkiler yakın takip edildi. Daha sonra tedaviye 1,5 ng/kg/dk dozunda 7 gün boyunca devam edildi. Sadece kronik böbrek yetmezlikli (KBY) 2 hastada doz maximum 0,75 ng/kg/dk kadar arttırıldı. Tedavi süresi boyunca her gün şikayetlerin şiddeti, ekstremitte sıcaklığı, oluşabilecek yan etkiler, hastanın ağrı kesici ihtiyacı ve sıklığı yakın takip edildi ve sorgulandı. Oluşan yan etkiler ve yapılan müdahaleler kaydedildi. Tüm hastalar tedavi süresi boyunca hastanede yatırılarak tedavi edildi. Tedavi süresince infüzyonun devam etmediği saatlerde her gün yürüyüş egzersizi yaptırıldı.

Tedavinin bitiminden 1 gün sonra tekrar ABI, ayak parmağından O<sub>2</sub> saturasyonu ve nekrotik yaraların çapı ölçüldü. Ağrı şiddeti aynı şekilde değerlendirildi, ağrı kesici ihtiyacı ve maksimum yürüyüş mesafesi belirlenerek kaydedildi. Hastalar 8. günde daha önce kullandığı ilaçlarla taburcu edildi. Sigaranın mutlak bırakılması ve yürüyüş egzersizleri önerildi. Ek hastalıkları olanlara ilgili tedavileri verildi. Hastalar periyodik kontrollere çağrıldı ve tedavi sonrası 1. ayda ve 4. aydaki kontrollerinde ABI, yürüme mesafesi, parmak O<sub>2</sub> saturasyonu, ağrı şiddeti, ağrı kesici ihtiyacı ve sıklığı, nekrotik yaranın durumu kaydedildi. Hastaların tedavi ve takip süresi boyunca sigara içiciliği de sorgulanarak kaydedildi.

Ağrıları kaybolmuş veya hafiflemiş ve/veya trofik lezyonları iyileşmiş ( tam iyileşme, lezyonun büyüklüğünde azalma, lezyon yüzeyinde iyileşme) hastaların tedaviye pozitif yanıt verdiği kabul edilmiştir. Ayrıca maksimum yürüyüş mesafesinde ve ABI değerinde artış pozitif yanıt olarak kabul edilmiştir. Tedavinin güvenliği için

tedavi süresince hematolojik ve biyokimyasal parametreler laboratuvar analizleriyle takip edilmiştir.

Kliniğimizde 2005-2007 yılları arasında yatarak tedavi gören ve periferik arter hastalığı nedeniyle cerrahi girişim uygulanmayan, doğrudan i.v iloprost infüzyonu verilen 22 hasta ayrı bir grup olarak ele alındı ve retrospektif olarak incelenerek 4 aylık ve uzun dönem, amputasyon ve mortalite oranları değerlendirildi. Prospektif çalışmamızda elde edilen amputasyon ve mortalite oranları, bu hasta grubunda elde edilmiş olan değerler ile ayrıca karşılaştırılarak genel bir fikir verilmesi hedeflendi.

### ***İstatistiksel analiz;***

Sonuçlar ortalama  $\pm$  standard sapma olarak ifade edilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası elde edilen verileri karşılaştırmak için Wilcoxon testiyle, DM olan ve olmayan hastaların verileri arasında karşılaştırma yapmak için Mann-Whitney U testi ile, uzun süre tedavi verilen grup ile kısa süreli tedavi alan grubun amputasyon ve mortalite oranlarını karşılaştırmak için Ki-kare testiyle istatistiksel analizler yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0,05$  değeri kabul edilmiştir.

## D. BULGULAR

Çalışmaya alınan 31 hastanın tümü belirlenen dozda ve sürede tedavilerini tamamlayabildiler. Hiçbir hasta iloprostu tolere edememe nedeniyle tedaviyi bırakmamıştır. KBY'li 2 hastada 0,75 ng/kg/dk maksimum doza çıkıldı, 29 hasta ise maksimum 1,5 ng/kg/dk dozunu tedavinin sonuna kadar tolere edebildiler. Tüm hastalarda tedavinin ilk gününde 2. saatte belirlenen maksimum doza ulaşılabildi. Hastaların 23'ünde (%74,2) tedavi süresi boyunca yan etkiler görülmesine rağmen hiçbir hastada tedavi kesilmedi ya da dozun azaltılması gerekmedi. Gerekli müdahaleler yapılarak hastaların şikayetleri kısa sürede giderilmiştir. 8 (%25,8) hastada hiçbir yan etki görülmedi. En fazla rastlanan yan etkiler baş ağrısı (17 hasta (%54,8)) ve uygulanan damar trasesi boyunca gelişen flebit (13 hasta (%41,9)) idi. Diğer görülen yan etkiler tablo 6'da görülmektedir. Yan etkiler sıklıkla tedavinin ilk 3 gününde görülmüştür. Üçüncü günden sonra sadece hafif baş ağrısı görülmüş ve herhangi bir müdahaleye gerek kalmadan tolere edilmiştir. 3 hastada ilk günde alerjik reaksiyonlar görülmüş ve hemen gerekli müdahale yapılmıştır. İloprost dozu diğer günlerde daha fazla dilüe edilerek bu reaksiyonlar önlenmiştir.

**Tablo 6:** İloprost tedavisi sırasında görülen yan etkiler

<b>Yan etkiler</b>	<b>n E/K</b>	<b>% E/K</b>
Baş ağrısı	12/5	52,1/21,7
Flebit	9/4	39,1/17,4
Hipotansiyon	3/0	13/0
Bulantı	3/0	13/0
Flushing	0/1	0/4,3
Döküntü	2/0	8,6/0

Tedavi sonunda 24 (% 77,4) hastada yukarıda belirtilen kriterlere göre tedaviye yanıt alındığı düşünülmüştür. Fontaine evre IIB olan 7 hastanın tümünde yürüme mesafelerinde ve ABI değerlerinde belirgin artış görülmüştür. Fontaine evre III olan 15 hastanın 12'sinde (%80) tedaviye yanıt alınmıştır ve bu hastalar tedavi sonunda istirahat



ağrısının büyük ölçüde kaybolduğu ya da tolere edilebilecek seviyeye indiğini belirtmişlerdir. Yürüme mesafelerinde ve ABI değerlerinde de artış görülmüştür. Fontaine evre IV olan 9 hastanın ise 5'inde (%55,5) tedaviye yanıt alınmıştır. Bu hastaların 2'sinde tam iyileşme sağlanırken, 3'ünde nekrotik yarada küçülme ve yara sınırlarında canlanma olduğu görülmüştür.

**Tablo 7:** Hastaların tedaviye yanıt oranları

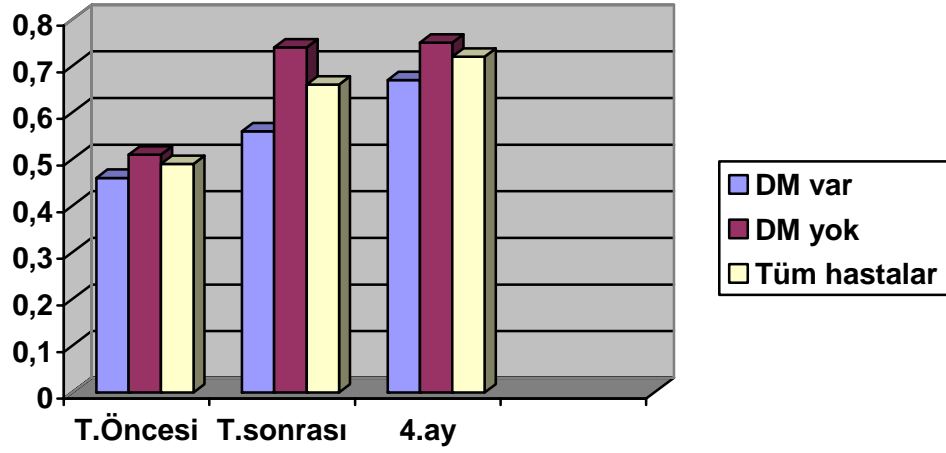
Tedaviye yanıt	Evre IIb	Evre III	Evre IV
Tedavi sonunda	7/7 (%100)	12/15 (%80)	5/9 (%55,5)
1. ayda	7/7 (%100)	12/15 (%80)	5/9 (%55,5)
4. ayda	7/7 (%100)	10/15 (%66,6)	3/9 (%33,3)

Tedavi süresince yapılan takiplerde iyi yanıt alınan hastalarda iyileşmenin ilk üç günde en belirgin olduğu gözlenmiştir. Tedavinin ilk gününde istirahat ağrısında bir derece hafifleme ve hastanın konforunda artma (ilk gece rahat uyuma) göze çarptı. İkinci günde lezyon olan ekstremitenin ısısında belirgin artma ve ağrı ve ağrı kesici ihtiyacında biraz daha azalma görüldü. Hastalar yürüyüş egzersizi yapabilecek hale geldi. Üçüncü günde ise yürüme mesafesinde belirgin artış görüldü. Üçüncü günden sonra ise iyileşme ağrı azaldığı için giderek yürüme mesafesi arttı ve iyileşme ancak yürüyüş mesafesi ve ağrı kesici ihtiyacı ile takip edilebildi.

Tedavi bittikten 1 ay sonra yapılan takiplerde 24 (%77,4) hastada halen tedaviye yanıtın sürdüğü görülmüştür. Evre IV grupta 2 hastaya diz altı amputasyon uygulanmıştı. Nekrotik yaralarda tedavi sonrası gözlenen iyileşmede bir artış olmadığı görülmüştür. Dördüncü ayın sonunda ise hastaların 20'sinde (%64,5) tedaviye halen yanıt mevcuttu. Tedaviye yanıt alınan grupta sigara içmeye devam eden 2 Buerger hastasından birine minör amputasyon, diğerine ise diz altı amputasyon uygulanmıştı. 4 ayın sonunda toplam 4 (%12,9) hastada amputasyon uygulanmıştı. Hiç mortalite görülmedi.

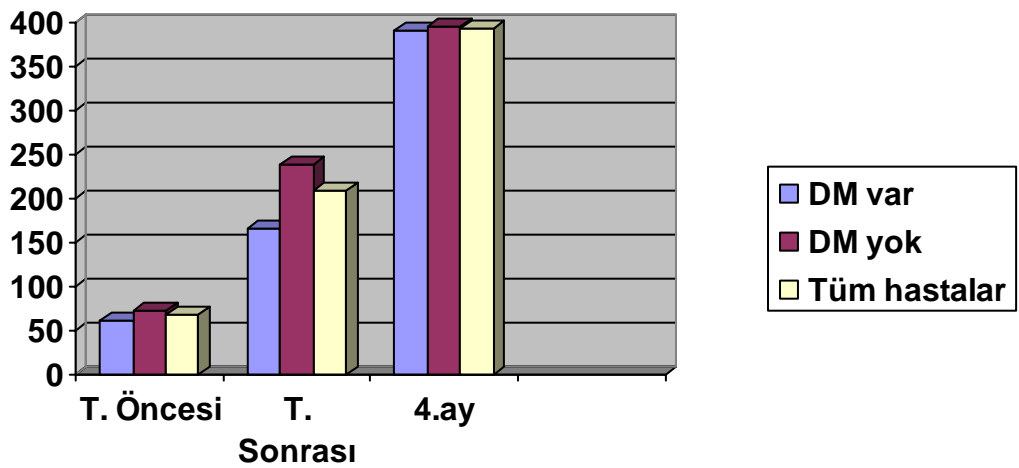
Tüm hastalarda tedavi öncesi ABI değerlerine bakıldığında en düşük ABI 0,30, en yüksek ABI 1,10, ortalama  $0,49 \pm 0,18$  idi. Tedavi sonrası ortalama ABI değeri  $0,66 \pm 0,20$  iken 4 ay sonunda ortalama ABI değeri  $0,72 \pm 0,16$  idi. Bu sonuçlar iloprost

tedavisiyle ABI'nın anlamlı derecede ( $p<0,001$ ) arttığını göstermiştir. DM olmayan grupta ABI değerlerinde daha yüksek bir artış olduğu görülmüştür. (Şekil 4)



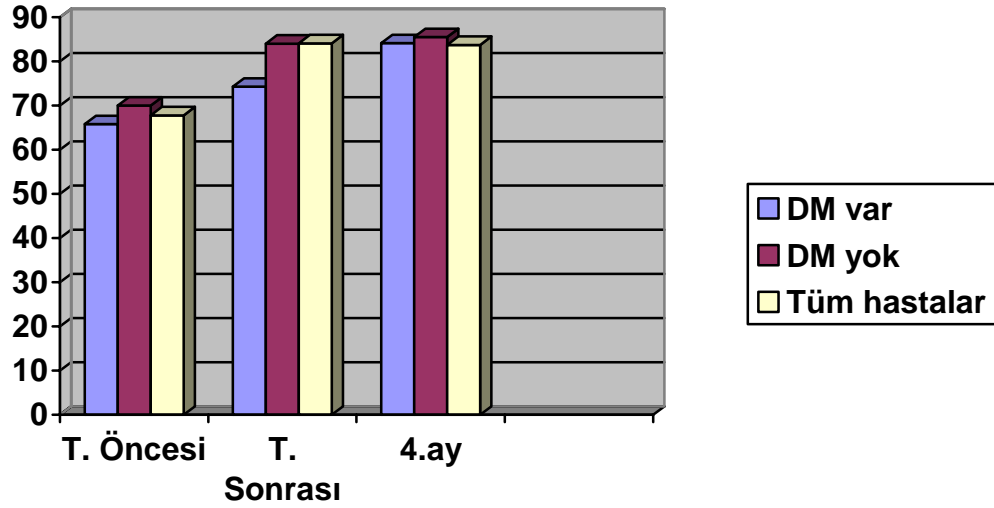
Şekil 4: İloprost tedavisiyle ABI değerlerindeki değişim

Tedavi sonrasında maksimum yürüme mesafesinde de anlamlı derecede ( $p<0,001$ ) artış görülmüştür. Tedavi öncesinde ortalama yürüme mesafesi  $68,33\pm 101,6$  metre iken tedavi sonrasında  $206,36\pm 203,3$  metre, 4. ay sonunda ise  $392,59\pm 260,8$  metreye çıkmıştır. 4. aydaki yürüme mesafesi de anlamlı derecede ( $p<0,001$ ) yüksek bulunmuştur. Yürüme mesafelerinde de DM olmayan grupta diabetiklere göre daha yüksek artış görülmüştür. (Şekil 5)



Şekil 5: İloprost tedavisiyle yürüme mesafelerindeki değişim

Hastalarda pulse oksimetre ile bakılan O<sub>2</sub> saturasyonları tedavi öncesinde ortalama % 67,8 iken tedavi sonrasında ortalama %84,1'e yükselmiştir. 4. ayın sonunda da halen ortalama %83,7 olarak bulunmuştur. Bu artış hem diabetik olmayan grupta, hem de diabetik grupta anlamlı derecede (p<0,05) bulunmuştur. Fakat diabetik grupta saturasyon değerleri diabetik olmayan gruba göre daha düşüktü. (Şekil 6)



Şekil 6: İloprost tedavisiyle SpO<sub>2</sub> değerlerindeki değişim

Hastalarda tedavi sonrasında istirahat ağrısında anlamlı derecede (p<0,001) azalma görülmüştür. Tedavi öncesinde 26 hastada istirahat ağrısı varken tedavi sonrasında sadece 5 hastada istirahat ağrısı mevcuttu. Analjezik ihtiyacı tedavi öncesinde ortalama günde 2,09±0,8 iken tedavi sonrasında 0,61±0,86 idi. Analjezik ihtiyacındaki azalma da istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001) derecedeydi.

Tedaviye yanıt alınan hastaların 9'u (%37,5) diabetik iken, yanıt alınmayan hastaların 5'i (%71,4) diabetikti. Diabetik hasta grubunda tedaviye olumlu yanıt oranı 9/14 (% 64,2) iken, diabetik olmayan grupta bu oran 15/17 (%88,2) olarak bulunmuştur. Tüm parametrelere bakıldığında diabetik olmayan grupta diabetiklere göre daha fazla iyileşme görülse de iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı.(p>0.05)

Kliniğimizde 2005-2007 yılları arasında PAH nedeniyle yatan ve herhangi bir şekilde revaskülarizasyon yapılamadığı için sadece i.v iloprost infüzyonu verilen 22

hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastalara iloprost tedavisi 20 µg/gün dozunda 6 saatlik infüzyon şeklinde farklı sürelerde verilmişti. Tedavi süresi, ortalama 15,5 gün (10-28 gün) idi. Bu hasta grubunda 4 aylık takip süresinde 2 (%9,1) hastaya major amputasyon uygulanmış olduğu görüldü. Bu süre içinde mortalite yoktu. Uzun süre tedavi alan grup ile kısa süreli tedavi verilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ( $p>0,05$ ). Uzun süre tedavi verilen grupta 2 yıl sonunda yapılan incelemede ise 8 (% 36,3) hastaya major amputasyon uygulanmış olduğu görüldü. Bu grupta mortalite ise 4 (% 18,2) hastada meydana gelmiştir.

## E. TARTIŞMA

Tıkayıcı atardamar hastalıkları korunma ve tedavi gerektiren, iyi tedavi edilmemiş olgularda değişik seviyelerde alt ekstremite amputasyonuna kadar giden ciddi bir sağlık problemidir. Periferik arter hastalığında klasik belirti intermitan kladikasyo olsa da ileri evre hastalarda en sık görülen belirti istirahat ağrısıdır. Ciddi istirahat ağrısı olması (Fontaine evre III) ve bölgesel doku nekrozu ile ülserlerin varlığı (Fontaine evre IV) ekstremite hayatının tehlikede olduğunu işaret eder (2). Kladikasyo'dan ekstremite kaybı riski oldukça düşük (% 1-2) olmasına karşın, yıllık ölüm riski % 5-10 oranındadır. Bu oran benzer yaş grubuna göre 3-4 kat fazladır (1). En önemli ölüm nedeni başta koroner arter hastalığı olmak üzere aterosklerozun diğer organ tutulumlarıdır. Bu nedenle tedavide amaç hastanın semptomlarının düzeltilmesinin yanında hastalığın ilerlemesini engellenmesi, gerek lokal gerek sistemik komplikasyonların azaltılması olmalıdır. Bu amacı gerçekleştirecek olan en iyi tedavi temel olarak risk faktörlerinin azaltılmasını (sigaranın bırakılması, etkin kan şekeri kontrolü, HT ve hiperlipidemi tedavisi) içerir.

Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber egzersiz özellikle kladikasyo hastalarında yürüme mesafesinde önemli düzelme sağlamaktadır. Özellikle bir fizyoterapist eşliğinde yapılan ya da haftada üç gün birer saatlik tempolu yürüme şeklinde yapılan egzersiz belirgin etki sağlayabilmekte, düzelen kalp-akciğer rezervinin de etkisi ile yürüme mesafesinde ortalama % 150 oranında düzelme sağlanabilmektedir(42,43). Yürürken hastanın ağrı ile yürüyebileceği maksimum mesafeye kadar yürütülmesi, ağrının başladığı noktaya kadar yürütülmesine göre daha üstündür.

Hastaya uygulanacak revaskülarizasyon için endovasküler ya da cerrahi yöntemden hangisinin seçileceğine lezyonun sayısı ve derecesi, lokalizasyonu, eşlik eden hastalıkları yani sistemik riskleri ve kısa uzun dönem beklentilere göre karar verilir. TASC-A lezyonlar için ilk tedavi seçeneği endovasküler tedavi iken, TASC-D lezyonlar en iyi cerrahi olarak tedavi edilir. Daha uzun iliak arter lezyonları TASC-B için endovasküler tedavi, TASC-C lezyonlar için sıklıkla cerrahi tedavi uygulanmakla beraber iki yöntemin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir (15,44).

Endovasküler yöntemlerde başarıya etkiyen en önemli faktör distal damar yatağının durumudur (45). İliak arter darlık ve tıkanıklıklarında primer stentleme, yalnızca balon anjioplastiye göre daha iyi sonuçlar vermektedir. İliak arter darlıklarında başarı % 98 iken, tıkanıklıklarda teknik başarı oranı % 80-85'dir. Genel olarak iliak arter balon anjioplastisinde 1 yıllık ve 5 yıllık açık kalma oranı sırası ile % 80 ve % 60 olarak bildirilmiştir. İliak tıkanıklıklarda başlangıç başarısı darlığa göre düşük olmakla beraber, bir kez tıkanıklık açıldığında uzun dönem açık kalma oranı darlık ile benzerdir (46,47). Femoropopliteal lezyonlarda başarı iliak lezyonlardan düşük olup, darlıklarda ve tıkanıklıklarda 5 yıllık açık kalma oranı sırası ile % 68 ve % 35 olarak bildirilmiştir (50). Diz altındaki arterlerde özellikle seçilmiş olgularda başarı yüksek olmakla beraber, sonuçlar iliak lezyonlara göre kötüdür. Endovasküler tedavide gerek yapılan işlem gerekse işleme ek olarak uygulanan tedaviler nedeni ile major komplikasyon oranı %5 ve minör komplikasyon oranı da %5'tir. İşlem sonrası ilk 30 günlük ölüm oranı kladikasyo olgularında %0,5 iken ekstremitayı tehdit eden olgularda bazı serilerde %10'a ulaşmaktadır (98).

Cerrahi tedavi, kritik iskemi varlığında tek başına ya da endovasküler tedavi ile birlikte en önemli tedavi seçeneğini oluşturur. Aortoiliak tıkanıklıklar için en çok tercih edilen yöntem sentetik greftlerle (dacron, PTFE) yapılan aortofemoral bypass'dır. Bu ameliyatların mortalitesi %2-3 olup, greftlerin 5 ve 10 yıllık açık kalma oranı sırası ile %86 ve % 80'dir(52). İnfrainguinal tıkanıklıklar için en sık uygulanan yöntem femoropopliteal bypass için bypass materyali olarak otojen venöz materyaller (özellikle safen ven ) sentetik greftlere üstündür (53). Daha distal seviyelerde bypass cerrahisi (femorotibial, popliteotibial ya da popliteoplantar) kladikasyo için nadiren yapılır ve en önemli endikasyonu distaldeki iyileşmeyen yara ya da ekstremitayı tehdit eden iskemilerdir. Bu tip girişimlerde ameliyat mortalitesi %1,3-6,3 düzeyindedir. Diz üstü femoropopliteal bypasslar sonrası 5 yıllık açıklık oranı ven greftleri için %66, sentetik greftler için %50 olup, dizaltı popliteal bypasslar için bu değerler sırası ile %66 ve %33'dür(99,100). Femorotibial bypasslarda ven grefti ile 5 yıl açık kalma oranı %74-80 iken, sentetik greftler için 3 yıllık açık kalma oranı %25'dir (101,102). Hem sentetik hem de ven grefti kullanılarak oluşturulan kompozit greftler için 5 yıl açık kalma oranı %28-50'dir (103).

Periferik arterlerde revaskularizasyon yapılması ne yazık ki hastanın sorununu tamamen çözememektedir. Hastaların bir bölümünde greft zaman içinde tromboze olmakta ve sekonder revaskularizasyon girişimleri ya da amputasyon gerekebilmektedir. Sorunlu greftler tromboze olmadan yakalanabildiklerinde çok daha basit işlemlerle greftlerin açık kalma süresi uzatılabilmektedir. Bu nedenle ameliyat sonrası takip protokolü en az ameliyat kadar önemlidir (104). Endovasküler ve açık damar cerrahisi yöntemleri birbirleri ile karşılaştırıldığında kısa ve orta vadede ekstremitte kaybı ve yaşam kalitesi yönünden her iki yöntemin farklı olmadığı bildirilmektedir (105). Bununla birlikte şiddetli iskemisi olan olguların yaklaşık % 39'unda revaskularizasyon uygulanamamaktadır. Bu hastalarda amputasyon cerrahisine gereksinim daha fazla olmaktadır ve ancak %25 hastada ekstremitte kurtulabilmektedir (106,107). Bu nedenle periferik arter hastalarında ilaç tedavisi büyük önem arz etmektedir.

İlaç tedavisinde antikoagülan (heparin, warfarin), antiagregan (Aspirin, Klopidoğrel, Tiklopidin) ve vazodilatör (Pentoksifilin, Cilostazol, Naftidrofuryl) ilaçlar kullanılmaktadır. Antiagregan tedavinin periferik aterosklerozun ilerlemesini yavaşlattığı, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi de azalttığı birçok çalışmada tespit edilmiştir (108). PAH olan hastalarda yapılan ve tüm antitrombosit ajanların araştırıldığı bir meta analizde, antitrombosit tedavi ile iskemik olaylarda %23'lük bir azalma gösterilmiştir (109). Tiklopidin'in trombosit antiagreganı olarak ASA'dan daha etkili olduğu ortaya konmuştur, ancak nötropeni ve agranülositoz gibi ağır yan etkilere yol açma riski, kullanılmasını sadece ASA'ya duyarlı ya da intoleranslı kişilerle sınırlamaktadır. Klopidoğrel ile aspirinin karşılaştırıldığı CAPRIE çalışmasında klopidoğrel'in aspirine oranla sonradan meydana gelebilecek iskemik olayları %23,8 daha fazla azalttığı; yan etki olarak klopidoğrel alan hastaların aspirin alanlara oranla daha fazla diyare, deride kızarıklık ve kaşıntı oluşturduğu, buna karşılık çok daha az oranda gastrointestinal sistem yan etkileri ortaya çıkarttığı belirtilmiştir (65). Birkaç meta-analizde pentoksifilinin plaseboya göre yürüme mesafesinde orta dereceli artma sağladığı gösterilmişse de periferik arter hastalığının tedavisinde yeri tartışmalıdır (110,111).

Son yıllarda yeni bir tedavi alternatifi olarak gündeme gelen İloprost, uzun süreli vazodilatasyon yapan, trombosit agregasyonunu inhibe eden stabil bir prostasiklin

analoğudur. İntravenöz verildiğinde karaciğerden metabolize olmaktadır. Literatürde i.v iloprost tedavisinin, trofik lezyon iyileşmesinde, istirahat ağrısının giderilmesinde, amputasyon oranlarının düşmesinde ve genel mortalitenin azaltılmasında olumlu etki gösterdiği bildirilmektedir. Bu olumlu etkiler iloprost'un mikrosirkülasyonda artış sağlaması ile elde edilmektedir. Yapılan farmakolojik çalışmalarda iloprost'un bu etkisini özellikle iskemik alanlarda gösterdiği (112,113), vasküler tonus belirleyicilerinden ( Nitrik Oksid ve Endotelin-1) bağımsız olduğu yada direkt ilişkili olmadığı gösterilmiştir (114). Ayrıca, iloprostun adhezyon moleküllerinin ve koagülasyon son ürünlerinin üretimini azaltarak endotel hücreleri üzerinde koruyucu etkisi de vardır (115).

Baş ağrısı, yaygın alerjik reaksiyon (kızarıklık), bulantı ve kusma sık görülen yan etkilerdir. Bu etkiler özellikle tedavinin ilk saatlerinde görülür. İloprost tedavisi için ideal doz, kan basıncını etkilemeyen ve yan etkinin minimum görüldüğü doz olmalıdır (6). Belirtilen klinik yan etkiler ve hemodinamik değişiklikler doz bağımlı ve çoğu zaman vazodilatasyon ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Hipotansiyon genel olarak yüksek doz iloprost verilmesine bağlı gelişmektedir (116). Yüksek iloprost dozlarında; artmış vazodilatasyon, kan akımının deriden kasa yönelmesi ile sonuçlanır, iloprost'un antiplatelet etkisi ve diğer olumlu etkileri azalır. Ayrıca yüksek iloprost dozları, koroner arter hastalarında koroner akımdan çalma etkisine neden olmaktadır (117). Yapılan birçok klinik çalışmada 14-28 gün boyunca i.v iloprost infüzyonu 0,5-2 ng/kg/dk dozunda günlük 6 saat olarak verildiğinde istenen optimum sonuçların güvenli ve ciddi yan etkiler oluşturmadan sağladığı gösterilmiştir. Fakat bu uzun tedavi süresi hasta uyumu ve hastaneye yatış açısından belirgin dezavantajlara sahiptir. Bu amaçla yapılan birkaç klinik çalışma daha kısa tedavi rejimlerinin tolerans ve etkinliğini göstermiştir. Bu çalışmalarda iloprost infüzyonu 7 gün boyunca 1,5 ng/kg/dk dozunda günlük 16 saat infüzyonla uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda hastalarımıza 7 gün 1,5 ng/kg/dk dozunda i.v iloprost tedavisi verdik ancak farklı olarak hastaların yürüme egzersizini arttırabilmek amacıyla günlük 6 saatlik infüzyon uyguladık.

İloprost ile yapılan hem placebo kontrollü, hem de PGE<sub>1</sub> ile karşılaştırmalı çalışmalarda ortak olarak 0,5-2 ng/kg/dk dozunda günlük 6 saat iloprost infüzyonu verilmiştir. Sadece tedavi süreleri 14 ile 28 gün arasında değişmektedir. Çalışmaların hepsinde iloprost grubunda tedaviye yanıt daha yüksek bulunmuş, fakat yan etki



insidansının da daha yüksek olduğu görülmüş. 28 günlük tedavi verilen çalışmalarda tedavi yanıtlarını; Duthois ve arkadaşları (118) % 67, Castagno ve ark. (119) % 70,9, Alstaedt ve ark.(120) % 52,7, Staben ve ark. (121) % 47,2, Belcher ve ark. (122) % 64 olarak bildirmiştir. 21 gün tedavi verilen çalışmalarda yanıt oranlarını; Guilmo ve ark. (123) % 41,9 olarak bildirmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise; Ö. Karabay ve ark. (124) % 93,2 (% 56,8 tam yanıt, % 36,4 parsiyel yanıt), F. İslamoğlu ve ark. (125) % 100 iyileşme bildirmişler. Arosio ve ark. (126) 1 gruba 0,5-2 ng/kg/dk dozunda günlük 6 saat infüzyonla 28 gün; 1 gruba 1,5 ng/kg/dk dozunda günlük 16 saat infüzyonla 7 gün tedavi almış. Tüm hastalar çalışmayı tamamlamış. İki grup arasında anlamlı fark olmadan iki grupta da ABI ve yürüme mesafelerinde belirgin artma, ağrı şiddeti ve analjezik ihtiyacında belirgin azalma saptanmış. Daha sonra Meini ve ark. (5) da 1,5 ng/kg/dk dozunda günlük 16 saat infüzyonla 7 gün tedavi vererek yaptıkları çalışmada tedaviye yanıt oranlarını % 69 olarak belirtmiştir. Bizim çalışmamız sonucunda da kısa süreli ve düşük doz i.v iloprost infüzyonuyla tedaviye yanıt oranımız önceki çalışmalarla uyumlu şekilde % 77,4 olarak bulunmuştur.

İloprost'a bağlı görülen yan etkiler nedeniyle çalışmaların birçoğunda düşük oranda da olsa tedaviden ayrılma görülmüştür. Tedaviyi tamamlayanlar içinde yüksek yan etki oranları bildirilmiştir ve yan etkilerin özellikle yüksek dozlarda ve uzun süre tedavi verilenlerde daha fazla olduğu görülmüştür. Tüm çalışmalarda yan etkilerin özellikle doz titrasyonu sırasında görüldüğü ve iloprost dozu azaltılarak yan etkilerin kaybolduğu belirtilmiştir. 28 gün tedavi veren Staben ve ark. (121) % 86, 21 gün tedavi veren Guilmo ve ark. (123) % 86 oranında yan etki bildirmişlerdir. Beischer ve ark. (116) 4 grup hastaya günlük 25, 50, 75 ve 100 µg iloprost infüzyonu 4 hafta vermiş ve yan etkilerin yüksek dozlarda anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüş. Tedaviye yanıt oranları ise %48,7 - 53,5 olarak verilmiş, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamış ve en yüksek tedaviye yanıt oranı 25 µg verilen grupta bulunmuş. Arosio ve ark. (126) da 1 hafta ve 4 hafta tedavi verilen iki grup arasında tedavi yanıtında anlamlı fark olmadığını, tolerabilitenin ise 1 hafta tedavi verilen grupta daha iyi olduğunu göstermiştir. 1 hafta tedavi veren Meini ve ark. (5) da % 25,9 hastada dozu azaltmayı gerektiren yan etki bildirmişlerdir. Çalışma grubumuzun tamamında tedavinin ilk gününde belirlenen maksimum doza ulaşılabilir. Hastaların %74,2'sinde tedavi süresi boyunca yan etkiler görülmesine rağmen hiçbir hastada tedavi kesilmedi ya da

dozun azaltılması gerekmedi. En çok görülen yan etkiler tüm çalışmalarda baş ağrısı, flushing ve bulantı olarak bildirilmiştir. Hipotansiyon sadece 3 çalışmada % 9-15 arasında bildirilmiştir (5,121,123). Watson ve ark. (6) yaptıkları çalışmada iloprostun hemodinamik değişimlerdeki plazma seviyelerine bakılmış. Çalışma sonucunda iloprostun plazma düzeyinin ilk 15 dakikada büyük oranda düştüğü görülmüş. Bu da iloprost tedavisinde sistolik kan basıncındaki ani düşmeyi ve 15 dk sonra tedavi öncesi seviyesine dönmesini açıklamaktadır. Belki de bu nedenle birçok hastada hipotansiyon tespit edilememektedir. Bizim çalışmamızda da literatürlere uygun olarak en çok baş ağrısı görülmüş, hipotansiyon % 13 hastada görülmüştür. Yan etkiler sıklıkla tedavinin ilk 3 gününde görülmüştür.

İloprost ile yapılan tüm çalışmalarda tedaviye yanıt kriteri olarak; ağrıda azalmanın belirlenmesi, analjezik ihtiyacının olmaması ya da azalması, evre IV hastalarda trofik lezyonlarda iyileşme (ülserlerde tam ya da  $\geq$  %50 iyileşme, nekroz bölgelerinde demarkasyon hattında iyileşme) gösterilmiş ve yanıt oranları bu kriterlere göre belirtilmiştir. Çalışmamızın sonunda da hastalarımızın ABI değerlerinde, yürüme mesafelerinde ve parmak oksijen saturasyonu değerlerinde anlamlı düzeyde artış, istirahat ağrısında ve ağrı kesici ihtiyacında anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır. Dört ay sonundaki değerlere bakıldığında da tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır.

İloprost'un klinik iyileşme ile birlikte periferik arter hastalarında amputasyon oranlarını ve mortaliteyi de azalttığı hem placebo kontrollü, hem de PGE<sub>1</sub> ile karşılaştırmalı çalışmalarda gösterilmiştir. Tüm bu çalışmalarda 6-12 aylık takip süresi sonunda amputasyon oranları %3,4-%38,2 olarak, mortalite oranları ise %4,5-%12,5 olarak bildirilmiştir (5,116,118-127). Bizim çalışmamızda da tedavi ve 4 aylık takip süresinde amputasyon oranımız % 12,9 olarak bulundu. Mortaliteye ise rastlanmamıştır. Kliniğimizde, önceki yıllarda, 10-28 gün arasında değişen sürelerde (ortalama 15,5 gün), 20 µg/gün dozunda günlük 6 saatlik infüzyon şeklinde verilen i.v iloprost tedavisi sonrasında 4 aylık dönemde amputasyon oranı %9,1 idi ve mortalite görülmemiştir. Uzun dönem sonuçlara baktığımızda amputasyon oranı %36,3, mortalite oranı ise %18,2 olarak tespit edilmiştir.

De Donato ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada akut iskemili (şikayetleri 14 günden daha kısa süreli) ve cerrahi olarak revaskülarize edilen hastalarda revaskülarizasyonun

hemen ardından intraarteryel 3000 ng 1-3 dk'da bolus olarak verilmiş. Cerrahinin 1. gününden itibaren de 0,5-2 ng/kg/dk dozunda günlük 6 saatlik i.v. infüzyonla 7 gün iloprost tedavisine devam edilmiş. İloprost grubunda %77.8 hastaya tromboembolektomi yapılmış. Çalışma sonucunda iloprostun ölüm ve amputasyon oranlarında placeboya göre anlamlı azalmaya sebep olduğu (iloprost grubunda % 16, placebo grubunda % 27,2) görülmüş. Bununla birlikte amputasyonlar revaskülarizasyondan 8-13 gün sonra yapılmıştır. Bu da cerrahi kararının verilmesinin kritik bir rolü olduğunu göstermektedir(127). Watson ve ark. ve Hickey ve arkadaşlarının placebo kontrollü yaptıkları çalışmalarda da femoro-distal bypass sonrası greft içine bolus olarak uygulanan iloprostun greft kan akımını anlamlı derecede arttırdığı gösterilmiştir (6,128). Çok değişkenli analizlere göre ölüm ve amputasyon iskeminin derecesi ile yakından ilişkili iken uygulanan cerrahi prosedürün (tromboembolektomi ya da bypass) daha az etkili olduğunu göstermektedir. İloprostun reperfüzyon sendromunun sistemik komponentleri üzerindeki yararlı etkileri tedavi edilen hastalarda mortalite riskini azaltmasını desteklemektedir. İloprostun birçok mekanizma ile ( platelet aktivasyonu ve pıhtılaşma üzerine etkileri, serbest radikal ve sitokinlerin salınmasını azaltması, hücrelerarası adhezyon moleküllerini azaltması) inflamatuvar cevabı ve reperfüzyonun sistemik hasarını engellediği bilinmektedir (79,129). Bu konuda İslamoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada sadece iloprost tedavisi verilen ve cerrahi tedavi ile kombine olarak iloprost verilen iki grup karşılaştırılmış. Cerrahi uygulanacak hastalara hastaneye yatışta iloprost tedavisi başlanmış ve peroperatif dönemde de tedaviye devam edilmiştir ve kombine tedavi grubunda sadece medikal tedavi verilen gruba göre ABI değerlerindeki iyileşme anlamlı olarak üstün bulunmuştur (125).

İlk yapılan çalışmalarda iloprost tedavisi sırasında hastaların daha önce aldıkları tüm tedaviler kesilirken; Castagno ve ark.(119), Meini ve ark.(5), Karabay ve ark. (124) çalışma sırasında diğer tedavilerine devam etmişlerdir. Hatta Karabay ve ark. %93,2'lik iyileşme oranlarında diğer tedavilere devam edilmesinin ve düzenli yoğun yara bakımı verilmesinin etkili olduğunu belirtmektedir (124). Bizim çalışmamız sırasında da hastaların önceki tedavilerine ve yara bakımlarına düzenli olarak devam edilmiştir.

Tüm çalışmalarda karşılaştırılan gruplar arasında hastaların çalışma öncesi karakteristik özellikleri arasında anlamlı fark bulunamamış ve sadece diyabet varlığı

karşılaştırılmıştır. Diyabetik ve diyabetik olmayan hastalar karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Yapılan tüm çalışmalarda iloprost tedavisi boyunca hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar değerleri takip edilmiş ve iloprost'un güvenilirliği gösterilmiştir. Bu konuda sadece Guilmot ve ark. İloprost grubunda PT 'de %1,7'lik artış olduğunu bildirmiş (123). Staben ve ark. da tedavi sonrasında Hb ve Htc değerlerinde azalma, platelet sayısında ise hafif azalma görülmüş fakat bunu infüzyonun sebep olduğu hemodilüsyona bağlamışlar (500 cc mayi içinde verilmiş) (121). Bizim çalışmamızda da literatürlerle uyumlu olarak laboratuvar değerlerinde önemli bir bozulma saptanmamıştır.

İloprost'un intravenöz verilmesi için mutlak hastanede kalınması gerekmesi bir dezavantaj olarak düşünülmüş ve oral iloprost tedavisi denenmiş. İki farklı oral iloprost tedavisini ( düşük doz:50-100 µg günde iki kez ve yüksek doz:150-200 µg günde iki kez) plasebo ile karşılaştırmışlar. Bir çalışmada 4 hafta, diğer çalışmada 1 yıl boyunca tedavi verilmiş. Sonuçta 4 haftalık tedavide iyileşme oranları placeboda %11, düşük doz iloprost grubunda %19, Yüksek doz iloprost grubunda %28 olarak belirtilmiş. İki grupta da plaseboya göre anlamlı fark bulunmuş. 1 yıllık tedavi sonucunda ise yanıt oranları sırasıyla %18, %23 ve %26 olarak bulunmuş ve bu da istatistiksel olarak anlamlı çıkmış. Bu oranlar sonucunda 1 yıllık oral iloprost tedavisinin ciddi bacak iskemisine belirgin yararı olmadığına karar vermişler (130).

Oral yoldan kullanılabilen Silostazol PAH'ında dinlenme ağrısı veya iskemik ülser olmaksızın yürüme mesafesini artırmak amacıyla kullanılmaktadır. Randomize kontrollü, çift kör çalışmalarla uzun dönemde bacak iskemisine faydalı etkisi gösterilen tek ve ilk ilaçtır. Oral olarak kullanılması uzun dönem tedavide iloprost'a göre avantaj sağlamaktadır. Silostazol'un plasebo'ya karşı etkinliği %51'e %30 olarak ifade edilmektedir (131). Başka bir çalışmada ise silostazol'un yürüme mesafesini %35-109 oranında arttırdığı gösterilmiştir (132).

Meini ve ark.'nın iyileşme oranı 6. ayın sonunda % 69'dan % 37,9'a düştüğü belirtilmiştir (5). Bizim çalışmamızda ise 4 aylık takip süremiz sonunda yanıt oranımız % 64,5 idi. 4 ayın sonunda halen iyileşmenin devam ettiği hastalarımız sigaradan aktif ve pasif tamamen uzak kalabilen ve düzenli egzersiz yapabilen hastalardı. Bu da

periferik arter hastalığının tedavisinde sigaranın kesilmesinin ve egzersizin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

**Sonuçlar;** Bu çalışmamızda elde edilen bulgular aşağıdaki sonuçlara varmamızı sağlamıştır:

1. Kısa süreli ve düşük doz İloprost infüzyonuyla, revaskülarizasyon şansı bulunmayan periferik arter hastalarında güvenli bir şekilde önemli oranda iyileşme mümkün olabilir.
2. Düşük doz iloprost tedavisiyle, hastalarda doz azaltılmasına ya da tedavinin kesilmesine yol açacak ciddi yan etkiler görülmemektedir. Bu durum tedaviye hasta uyumunun sağlanması bakımından önem arz etmektedir.
3. Kısa süreli ve düşük doz İloprost tedavisi, periferik arter hastalarında hem hastanede kalış süresinin azalması, hem de tedavi maliyetinin azalması yönünden uygun ve kabul edilebilir bir yaklaşım olarak değerlendirilebilir.
4. Bu çalışmada elde edilen kısa süreli düşük doz iloprost tedavisinin sonuçları, her ne kadar yararlı ve güvenli olduğu konusunda sonuçlar ortaya koymakta ise de, bu hususta yapılacak daha geniş hasta serilerini içeren çalışmalara ve daha uzun takip sürelerine ihtiyaç olduğu kanısındayız.

## F. KAYNAKLAR

1. Hiatt WR. Atherogenesis and the medical management of atherosclerosis. In: Rutherford, ed. *Vascular Surgery*. Philadelphia: Elsevier Saunders Company; 2005.p.582-601.
2. Loosemore TM, Chalmers TC, Dormandy JA. A meta analysis of randomized placebo control trials in Fontaine stages III and IV peripheral occlusive arterial disease. *Int Angiol* 1994;13:133-42.
3. Kuyama T, Umemura H, Sudo T, et al. Clinical studies on various therapy for the intractable trauma of toes and fingers in cases of diabetes mellitus and peripheral ischaemic diseases. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 1988; 89:763-70.
4. Al-Khaldi A, Al-Sabti H, Galipeau J, Lachapelle K. Therapeutic angiogenesis using autologous bone marrow stromal cells: improved blood flow in a chronic limb ischaemia model. *Ann Thorac Surg*. 2003 Jan; 75(1):204-9.
5. Meini S, De Franco V, Auteri A, Setacci C, Di Renzo M, Pieragalli D. Short-term and long-term effects of one-week treatment with intravenous iloprost in critical limb ischaemia patients (Leriche-Fontaine stage III and IV). *International Angiology* 2005;24:64-9.
6. Watson H.R, Smith F.C.T, Shearman P, Hildebrand M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intra-graft iloprost in femorodistal bypass surgery. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1997;56(5):389-93.
7. Ceriello A, Sardina M, Motz E, Lizzio S, Tuniz D, Bianchini C. Effects of iloprost, either administered for 1 week or 4 weeks, on systemic hemodynamics, peripheral blood flow and exercise tolerance in patients with peripheral occlusive arterial disease at Leriche- Fontaine stage III. *Int Angiol* 1998;7:28-33.
8. Cappelli R, Bicchi M, Arrigucci S, Boschi S, Guerrini M, Forconi S. Critical ischaemia in elderly patients. Evaluation of the effect of two different methods of iloprost therapy on the efficacy, tolerance, modification of quality of life and self-sufficiency. *Minerva Cardioangiol*. 1999 Mar;47(3):81-8.
9. Minnucci A, Agostinis M. Iloprost: a new simplified therapeutical regimen in patients with peripheral occlusive arterial disease at Leriche- Fontaine stage III and IV. *Int Med* 1999;7:87-9.

10. Criqui MH, Fronck A, Barrett-Connor E, et al: The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 71 : 510-5, 1985.
11. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, et al : Peripheral arterial disease in the elderly : The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18 : 185-92, 1998.
12. Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, et al : The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J.Epidemiol* 25 : 282-90,1996.
13. Ceylan İ. Arter hastalıkları In Ceylan İ. ed. Ankara: Cerrahi Türkiye Klinikleri Yayınevi; 1996.s. 596-601.
14. Jelnes R, Gaardsting O, Hougaard Jensen K, Backgaard N, Tonnesen KH, Schroeder T. Fate in intermittent claudication: outcome and risk factors. *Br Med J(Clin Res Ed)* 1986;293:1137-40.
15. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. Transatlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surgery* 2000;(1 Pt 2):S1-S296.
16. Tierney S, Fennessy F, Hayes D. ABC of arterial and vascular disease, secondary prevention of peripheral vascular disease. *BMJ* 2000;320:1262-5.
17. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM Jr, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006 Mar

21;113(11):e463-654

18. Barlas S. Thromboangiitis Obliterans. Kalp ve Damar Cerrahisi, Birinci baskı, Editör Duran E, Çapa Tıp Kitabevi, İstanbul, 779-82.
19. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 1987;316:1371-5.
20. Stary HC. The histological classification of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. Atherosclerosis and coronary artery disease. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.p.463-74.
21. Hughson WG, Munn JI, Garrod A : İntermittent claudication : Prevalance and risk factors. BMJ 1 : 1379, 1978.
22. Imparato AM, Kim GE, Davidson T, et al: İntermittent claudication: its natural course. Surgery 78 : 795, 1975.
23. Lloyd M, Taylor Jr, M. D., Gregory L. Moneta, MD. Naturel history and nonoperative treatment of chronic lower extremity ischemia 929.
24. Hansson G, Nilsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. Cardiology 1st ed. USA. Elsevier Science Limited; 2001. p.1.1. 1–12.
25. Davies MJ. Pathology of Coronary Atherosclerosis. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. Hurst's The Heart. 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill 25- Medical Publishing Division; 2001. Ch36, p.1095–1105.
26. Jamrozik K. Epidemiology of Atherosclerotic Disease .Crawford M.H.Dimarco J.P (eds) Cardiology, 1st edition Mosby İnternational Ltd. England.2003. pp: 234–239.
27. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. Hurst's The Heart. 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. Ch35: p.1065–1093.
28. Yaycıoğlu A. Periferik arter hastalıkları. In: Sayek İ, ed. Temel Cerrahi. Ankara Güneş Kitabevi Ltd. Şti; 1996.s.2095-121.



29. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. TASC II working group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33:1-75.
30. Dormandy J. Peripheral vascular disease. *Med North Am* 1994;353-60.
31. Orchard TJ, Strandness DE. Assessment of peripheral vascular disease in diabetes: report and recommendations of an international workshop sponsored by the American Diabetes Association and the American Heart Association September 18-20, 1992, New Orleans, Louisiana. *Circulation* 1993;88:819-28.
32. Çakır B, Ünlü E. Periferik Vasküler Hastalıklarda Radyolojik Görüntüleme. *Kalp ve Damar Cerrahisi*, Birinci baskı, Editör Duran E, Çapa Tıp Kitabevi, İstanbul, 569-608.
33. Regensteiner JG, Hiatt WR. Current Medical Therapies for patients with peripheral arterial disease: A critical review. *Am J Med* 2002; 112:49-57.
34. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
35. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
36. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22
37. Burns P, Gough S, Bradbury AW. Management of peripheral arterial disease in primary care. *BMJ* 2003;326:584-8.
38. Heintzen MP, Strauer BE. Peripheral vascular effects of beta blockers. *Eur Heart J* 1994;15(suppl C):2-7.
39. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.

40. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
41. Westendorp IC, in't Veld BA, Grobbee DE, Pols HA, Meijer WT, Hofman A, Witteman JC. Hormone replacement therapy and peripheral arterial disease: the Rotterdam study. *Arch Intern Med* 2000;160:2498-502.
42. Leng GC, Fowler B, Ernst E. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000990.
43. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain: a meta analysis. *JAMA* 1995;274:975-80.
44. Comerota AJ. Endovascular and surgical revascularization for patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol* 2001;87(12A):34D-43D.
45. Whyman MR, Fowkes FG, Kerracher EM, et al. Randomised controlled trial of percutaneous transluminal angioplasty for intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;12:167-72.
46. Johnston KW. Iliac arteries: reanalysis of results of balloon angioplasty. *Radiology* 1993;186:207-12.
47. Tegtmeyer CJ, Hartwell GD, Selby JB, Robertson R, Kron IL, Tribble CG. Results and complications of angioplasty in aortoiliac disease. *Circulation* 1991;83(suppl I):153-I-60.
48. Cejna M, Thurnber S, Illiasch H, et al. PTA versus Palmaz Stent Placement in Femoropopliteal Artery Obstructions: A multicenter Prospective Randomized Study. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:23-31.
49. Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, et al. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *N Engl J Med*. 2006;354:1879-88.
50. Matsi PJ, Manninen HI, Vanninen RL, et al. Femoropopliteal angioplasty in patients with claudication: primary and secondary patency in 140 limbs with 1-3 year follow up. *Radiology* 1994;191:727-33.
51. Laxdal E, Jenssen GL, Pedersen G, Aune S. Subintimal angioplasty as a treatment of femoropopliteal artery occlusions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:578-82.

52. De Vries SO, Hunink MGM. Results of aortic bifurcation grafts for aortoiliac occlusive disease: A meta analysis. *J Vasc Surg* 1997;26:558-69.
53. Klinkert P, Schepers A, Burger DH, van Bockel JH, Breslau PJ. Vein versus polytetrafluoroethylene in above-knee femoropopliteal bypass grafting: five-year results of a randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 2003;37:149-55.
54. Dökmenci İ. Kardiyovasküler Farmakoloji. Kalp ve Damar Cerrahisi, Birinci baskı, Editör Duran E, Çapa Tıp Kitabevi, İstanbul, 71-180.
55. Balsano F, Coccheri S, Libretti A, et al. Ticlopidine in the treatment of intermittent claudication: a 21-month double-blind trial. *J Lab Clin Med* 1989;114:84-91.
56. Lindgarde F, Jernes R, Bjorkman H, et al. Conservative drug treatment in patients with moderately severe chronic occlusive peripheral arterial disease. Scandinavian Study Group. *Circulation*. 1989; 80:1549-56.
57. Porter JM, Cutler BS, Lee BY, et al. Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication: multicenter controlled double-blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients. *Am Heart J* 1982;104:66-72.
58. Stone WM. Stroke prevention by cilostazol in patients with cerebrovascular disease, peripheral artery disease, and coronary stenting: A metaanalysis of clinical trials. The European Society for Vasc. Surg, 21th Meeting, September 2007, Madrid, Abstract No: 30.
59. Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines ( 8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):815-43.
60. Carlson LA, Eriksson I. Femoral artery infusion of prostoglandin E1 in severe peripheral vascular disease. *Lancet* 1973;1(795):155-6.
61. 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.
62. 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.
63. Oberender H, Kraus T, Schafer, et al. *Adv Prost Tromb Leuk Res* 1989;19:311-16.

64. Casals-Stenzel J, Buse M, Losert W. Comparison of the vasodepressor action of ZK 36 374, a stable prostacyclin derivative, PGI<sub>2</sub> and PGE<sub>1</sub> with their effect on platelet aggregation and bleeding time in rats. *Prostaglandins Leukot Med* 1983 Feb; 10(2):197-212.
65. Schillinger E, Kraus T, Stock G. Iloprost. In: Scriabine A (ed). *New drugs annual: cardiovascular drugs*: Raven Press. New York 1987; pp 209-31.
66. Goldsmith DR, Wagstaff A. Inhaled iloprost in primary pulmonary hypertension. *Drugs* 2004; 64:763-73.
67. 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.
68. Schrör K, Darius H, Matzky R, Ohlendorf R. The antiplatelet and cardiovascular actions of a new carbacyclin derivative (ZK 36 374) –equipotent to PGI<sub>2</sub> in vitro. *Nannyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1981;316:252-5.
69. 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.
70. Hildebrand M. Interspecies comparison of pharmacokinetic parameters of an oral sustained release preparation of iloprost. *Drug Dev Ind Pharma* 1994;20:1367-76.
71. 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.
72. Mohler ER 3rd, Hiatt WR, Olin JW, Wade M, Jeffs R and Hirsch AT. Treatment of intermittent claudication with beraprost sodium, an orally active PGI<sub>2</sub> analogue: a double –blinded, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;21:1679-86.
73. 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.
74. Fiessinger JN, Schafer M. Trial of Iloprost vs. Aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangiitis obliterans. *Lancet* 1990; 335:555-7.

75. McHugh NJ, Csuba M, Watson H, Belcher E, Amadi A Ringe EFJ, Black CM, Madison PJ (1988). Infusion of iloprost , a prostacyclin analogue, for treatment of raynaud's pnenomenon in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 47:43-9.
76. Hildebrand M, Krause W, Oberender HA, Zurdel-Dillinger S, Jünger M, Bodenbug H. Pharmacokinetics of iloprost in patients with severe peripheral arterial occlusive disease. *Eicosanoids* 1990; 3:145-8.
77. 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.
78. Müller B, Krast T, Stürzebecher S, Witt W, Schillinger E, Baldus B. Potential therapeutic mechanisms of stable prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) – mimetics in severe peripheral vascular disease. *Acta Biomed Biochim* 1988; 47:40-4.
79. 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.
80. 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.
81. Buigardini R, Galvani M, Ferini D, et al. Myocardial ischaemia during intravenous prostacyclin administration: Hemodynamic findings and precautionary measures. *Am Heart J* 1987;113:234-40.
82. Dormandy JA. Clinical experience with iloprost in the treatment of critical leg ischaemia. In: Rubanyi GM, ed. *Cardiovascular Significance of Endothellum-Derived Vasoactive Factors*. New York: Futura Publishing 1991;335-47.
83. Rutherford RB. The prevention and management of graft thrombosis. In Kempczinski RF, ed. *The Ischaemic Leg*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1985;495-508.
84. 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.

85. 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;115-43.
86. Saniabadi AR, Lowe GDO, Belch JFJ, Forbes CD, Prentice CRM, Barbener JC. The novel effect of a new prostacyclin analogue ZK36374 on the aggregation of human platelets in whole blood. *Thromb Haemostas* 1983;50(3):718-21.
87. Hopkins NK, Gorman RR. Regulation of endothelial cell cyclic nucleotide metabolism by prostacyclin. *J Clin Invest* 1981;67:540-6.
88. Beklin M, Wright G, Hobson RW. Iloprost infusion decreases skeletal muscle ischaemia – reperfusion injury. *J Vasc Surg* 1990;11:77-83.
89. Müller B, Schmidtke M, Witt W. Adherence of leukocytes to electrically damaged venules in vivo. *Eicosanoids* 1988;1:13-7.
90. Farber NE, Pieper GM, Thomas JP, Gross GJ. Beneficial effects of iloprost in the stunned canine myocardium. *Circ Res* 1988;62:204-15.
91. Bugiardini R, Gridelli C, Ferini D, et al. Effects of iloprost, a stable prostacyclin analogue, on exercise capacity and platelet aggregation in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1986;58:453-9.
92. Bugiardini R, Gridelli C, Ferini 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.
93. 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.
94. Belch J. Reynaud's phenomenon. *Cardiovasc Res* 1997;33(1):25-30.
95. Dormandy J. Use of the prostacyclin analogue iloprost in the treatment of patients with critical limb ischaemia. *Therapie*. 1991; 46(4):319-22.
96. 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.
97. 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.

98. Matsi PJ, Manninen HI. Complications of lower limb percutaneous transluminal angioplasty: A prospective analysis of 410 procedures on 295 consecutive patients. *Cardiovasc Int Radiol* 1998;21:361-6.
99. Nicoloff AD, Taylor LM Jr, McLafferty RB, et al. Patient recovery after infrainguinal bypass grafting for limb salvage. *J Vasc Surg* 1998;27:256-63.
100. AbuRahma AF, Robinson PA, Holt SM. Prospective controlled study of polytetrafluoroethylene versus saphenous vein in claudicant patients with bilateral above knee femoropopliteal bypasses. *Surgery* 1999;126:594-601.
101. Allen BT, Reilly JM, Rubin BG, et al. Femoropopliteal bypass for claudication: vein vs. PTFE. *Ann Vasc Surg* 1996;10:178-85.
102. Schweiger H, Klein P, Lang W. Tibial bypass grafting for limb salvage with ringed polytetrafluoroethylene prostheses: results of primary and secondary procedures. *J Vasc Surg* 1993;18:867-74.
103. McCarthy WJ, Pearce WH, Flinn WR, et al. Long-term evaluation of composite sequential bypass for limb threatening ischemia. *J Vasc Surg* 1992;15:761-9.
104. Lundell A, Lindblad B, Berqvist D, Hansen F. Femoropopliteal-cural graft patency is improved by an intensive surveillance program: A prospective randomized study. *J Vasc Surg* 1995;21:26-33.
105. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1925-34.
106. Wolf JHN. The definition of critical ischaemia-is this a concept of value? In: Greenhalgh RM, Jamieson CW, Nicolaides AN, eds. *Limb salvage and amputation for vascular disease*. London:Saunders WB, 1988; 3-10.
107. Balzer K, Bechara G, Bisler H, Clevert HD, et al. Reduction of ischaemic rest pain in advanced peripheral arterial occlusive disease. A double blind placebo controlled trial with iloprost. *Int Angiol*. 1991;10:229-32.
108. Antiplatelet trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I:prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.

109. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
110. Girolami B, Bernardi E, Prins M, et al. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis, *Arch Intern Med* 159 (4) (1999), pp. 337-45.
111. Hood SC, Moher D, Barber GG. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomised controlled trials, *CMAJ* 155 (8) (1996), pp. 713-717.
112. Mueller B, Stuerzebecher S, Kraus T. The experimental and clinical pharmacology of iloprost. In Dormandy JA, ed. *The pathophysiology of critical limb ischaemia and pharmacological intervention with a stable prostacyclin analogue, Iloprost*. London: Royal Society of Medicine Services, 1989;33-49.
113. U.K. Severe Limb Ischaemia Study Group. Treatment of limb threatening ischaemia with intravenous Iloprost: a randomised double-blind placebo controlled study. *Eur J Vasc Surg* 1991;5:511-16.
114. Mazzone A, Cusa C, Bucci L, Vezzoli M, Ghio S et al. The effects of iloprost infusion on microcirculation is independent of nitric oxide metabolites and endothelin-I in chronic peripheral ischaemia. *European Journal of Clinical Investigation* 1999;29:1-5.
115. Mazzone A, Faggioli P, Cusa C, Stefanin C, et al. Effects of iloprost on adhesion molecules and F1+2 in peripheral ischaemia. *Eur J Clin Invest*. 2002;32:882-8.
116. Beischer W, Dembski J.C, Gruss J.D, Hofgartner F; et al. Low-dose iloprost infusions compared to the standard dose in patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV. *VASA* 1998;27:15-19.
117. Bugiardini R, Galvani M, Ferini D, Gridelli C et al. Myocardial ischaemia during intravenous prostacyclin administration: hemodynamic findings and precautionary measures. *Am Heart J*. 1987;113:234-40.
118. Duthois S, Cailleux N, Benosman B, Levesque H. Tolerance of iloprost and results of treatment of chronic severe lower limb ischaemia in diabetic patients. A retrospective study of 64 consecutive cases. *Diabetes Metab* 2003;29:36-43.



119. Castagno PL, Mosso F, Carignano G, Leotta L, Apostolou D, Buzzacchino A. Trattamento con farmaci prostanoidi. *G Ital Chir Vasc* 2003;10:53-65.
120. Alstaedt H.O, Berzewski B, Taschke C, et al. Treatment of patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV with intravenous iloprost and PGE<sub>1</sub>: A randomized open controlled study. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1993;49:573-78.
121. Staben P, Albring M. Treatment of patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage III and IV with intravenous iloprost: an open study in 900 patients. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1996;54(5):327-33.
122. Belcher G. For U.K Severe Limb Ischaemia Group. Effects of iloprost and factors affecting outcome in patients with severe inoperable lower limb ischaemia. *Prostaglandins in the Cardiovascular System* 1992 Birkhauser Verlag Basel;354-60.
123. Guilmot J.L, Diot E for the French Iloprost Study Group. Treatment of lower limb ischaemia due to atherosclerosis in diabetic and nondiabetic patients with iloprost, a stable analogue of prostacyclin. *Drug Invest* 1991; 3(5):351-9.
124. Karabay Ö, Silistreli E, Erdal C ve ark. Ciddi periferik arter hastalığında intravenöz iloprost tedavisi sonuçları. *Turkish J Vasc Surg* 2005;14(3):21-26.
125. İslamoğlu F, Ayık M.F, Berber Ö, Posacıoğlu H, Durmaz İ. Distal yatak yokluğunda uygulanan iloprost sonrası klinik iyileşme. *Turkish J Vasc Surg* 2006; 15(1):21-24.
126. Arosio E, Sardina M, Prior M, De Marchi S, Zannoni M, Bianchini C. Clinical and circulatory effects of iloprost either administered for 1 week or 4 weeks in patients with peripheral obstructive arterial disease at Leriche-Fontaine stage III. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 1998;2:53-59.
127. De Donato G, Gussoni G, et al on behalf of the ILAILL Study Group. Acute limb ischaemia in elderly patients: Can Iloprost be useful as an adjuvant to surgery? Results the ILAILL Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34:194-8.
128. Hickey NC, Shearmann P, Crowson MC, Simms MH, Watson H.R. Iloprost improves femoro-distal graft flow after a single bolus injection. *Eur J Vasc Surg* 1991;5:19-22.

129. De Donato G, Gussoni G, De Donato G. Is it possible to improve outcome in patients undergoing surgery for acute limb ischaemia? Can iloprost, a prostacyclin analogue, be helpful? *Chir Ital* 2004;56:769-80.
130. The oral Iloprost in Severe Leg Ischaemia Study Group. Two randomised and placebo-controlled studies of an oral prostacyclin analogue (Iloprost) in severe leg ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;20:358-362.
131. Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, et al. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg*. 1998;27:267-74.
132. Elam MB, Heckman J, Crouse JR., et al. Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;181: 942-7.