

**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**ÜST EKSTREMİTENİN İSKEMİK HASTALIKLARINDA OZON TEDAVİSİNİN
STELLAT GANGLİYON BLOKAJI VE STELLAT GANGLİYON BLOKAJI İLE
BİRLİKTE OZON TEDAVİSİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Hazırlayan: Araş. Gör. Dr. Fatma AKYILDIZ

UZMANLIK TEZİ

Sivas

2009

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**ÜST EKSTREMİTENİN İSKEMİK HASTALIKLARINDA OZON TEDAVİSİNİN
STELLAT GANGLİYON BLOKAJI VE STELLAT GANGLİYON BLOKAJI İLE
BİRLİKTE OZON TEDAVİSİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Hazırlayan: Araş. Gör. Fatma AKYILDIZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. M. Caner MİMAROĞLU

Sivas

2009

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulunun 12.03.2003 tarih ve 2002/ 1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğünün 28.03.2002 tarih ve 463 nolu kararıyla kabul edilen “TEZ YAZMA YÖNERGESİNE” göre hazırlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

• TEŞEKKÜR.....	iii
• ÖZET.....	iv
• İNGİLİZCE ÖZET.....	v
• SİMGELER ve KISALTMALAR.....	vi
• TABLOLAR.....	vii
• ŞEKİLLER.....	viii
• 1- GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
• 2- GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Üst ekstremitte kronik periferik arter hastalıkları.....	2
2.2.Raynaud Hastalığı.....	3
2.2.1.Epidemiyoloji.....	3
2.2.2.Patoloji ve Patofizyoloji.....	4
2.2.3.Klinik Tanı.....	6
2.2.4.Tedavi.....	10
2.2.4.1.İlaçsız Tedavi ve Önlemler.....	11
2.2.4.2.İlaç Tedavisi.....	11
2.2.4.3.Cerrahi Tedavi.....	13
2.2.4.4.Stellat Ganglion Blokajı.....	13
2.3.Ozon Tedavisi.....	15
2.3.1.Fizyo-kimyasal ve Biyokimyasal Özellikleri.....	15
2.3.2.Medikal Ozon Uygulama Biçimleri.....	16
2.3.3.Medikal Ozonun Etki Mekanizmaları.....	20
• 3- GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
• 4- BULGULAR.....	27
• 5- TARTIŞMA.....	33
• 6- SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	38
• 7- KAYNAKLAR.....	39

Anesteziyoloji ve Reanimasyon eğitimim boyunca yetişmemde emeği olan ve çalışmam sırasında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, başta tez danışmanı hocam Prof. Dr. M. Caner Mimaroglu' na ve diğer hocalarım Doç. Dr. Sinan Gürsoy, Doç. Dr. Kenan Kaygusuz ve Yrd. Doç. Dr. İclal zdemir Kol' a, yardımlarını ve desteklerini sürekli gördüğüm araştırma görevlisi ve tekniker arkadaşlarıma, tüm tezimin istatistik çalışmalarında bana yardım eden Sayın Yrd. Doç. Dr. Ziyet ınar' a çok teşekkür ederim.

Bütün çalışmalarımda olduğu gibi tezim esnasında da her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen değerli eşim Aytekin Akyıldız'a sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Bu çalışmada üst ekstremitenin kronik iskemik hastalıklarında ozon tedavisi, stellat gangliyon bloğu ve stellat gangliyon bloğu ile birlikte ozon tedavisinin karşılaştırılması amaçlandı.

Etik kurul ve hastaların onayı alındıktan sonra toplam 45 raynaud hastası rastgele 15'er kişilik 3 gruba ayrıldı. Tüm hastalara uygulama öncesi hipotansiyonu önlemek için intravenöz 10 ml/kg % 6 HES 130/0.4 solüsyonu bir saat içinde verildi Grup I ozon grubundaki (n=15) hastaların kolları dirseğe kadar kaplayacak şekilde ozona dayanıklı plastik torba ile kapatıldı, içerde kalan havanın temizlenmesi için torba vakumlandı ve daha sonra torba tekrar ozon jeneratörü ile 60 mg/l konsantrasyonda ozon ile doldurularak hastanın iskemik olan ekstremitesi torba içinde 20 dk. kaldıktan sonra torba tekrar vakumlandı. Grup II stellat ganglion bloğu grubundaki (n=15) hastalara önce C kollu skopi altında antero-posterior pozisyonda iğnenin yeri tesbit edilerek toplam 10 cc. levobupivacain(5mg/cc) enjeksiyonu ile stellat ganglion blokajı uygulandı. Grup III stellat ganglion + ozon grubundaki (n=15) hastalara her iki işlem birlikte uygulandı. Bütün gruplara tedavi 1 hafta süresince her gün uygulandı. Hastaların uygulama öncesi, uygulama sırasında 1, 3, 5 ve 7. günlerde istirahatatta ve harekette ağrı düzeyleri, soğuk su stres testi değerleri kaydedildi.

Her üç gruptaki bireyler yaş ortalamalarına ve cinsiyete göre karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark önemsiz bulundu($p>0,05$). Ozon grubunda istirahatatta ve harekette ağrı değerlerinde anlamlı azalma görülmedi ($p>0,05$). Soğuk su stres testinde ölçümler arası fark önemsiz bulundu ($p>0,05$). Stellat ve stelat +ozon gruplarında istirahatatta ve harekette ağrı değerlerinde anlamlı azalma görüldü($p<0,05$), soğuk su stres testinde ölçümler arası fark önemli bulundu($p<0,05$). Stellat gurubuyla Stellat +ozon gurubu karşılaştırıldığında gruplar arası fark önemsiz bulundu ($p>0,05$).

Sonuç olarak medikal ozon tedavisi uygulanan Raynaud hastalarının semptomlarında değişiklik gözlenmezken Stellat ganglion bloğunda semptomlarda anlamlı azalma olduğunu gözlemledik.

Anahtar Kelimeler: Raynaud hastalığı, ozon, sempatik blok, ağrı

SUMMARY

In this study our aim is to compare ozone therapy, stellate ganglion block and stellate ganglion block with ozone therapy at patients with upper limbs chronic ischemic disease.

The study was performed after the approval of ethical committee and the patients. 45 Raynaud patients were randomized to 3 groups and each groups had 15 patients. Before the therapy every patients had infusion of 10 ml/kg 500 ml 6% HES 130/0,4 solution at 1 hour for prevent from hypotension. Group I ozon patients (n=15) arms closed to the knee including the hand by the plastic bag which is resistance to the ozone. Then put under vacuum, in order to eliminate the air inside it. Afterward the bag refilled with ozone at concentration of 60 mg/l. After the patients had remained with the ozone filled plastic bag for 20 second vacuumed again. Group II stellate ganglion block patients (n=15) had stellate ganglion block with 10 cc. levobupivacaine at antero-posterior position, injection located by under the C-type arm X-ray surveillance. Group III sympathetic block + ozone group patients(n=15) had both two administrations. These therapies had been treated to all groups every day for 1 week. Pain at motion, pain at rest, cold water stress test recorded in each groups at beginning of the therapy, 1, 3,5 and 7. days.

There is no difference between three groups at mean of the ages and sex($p>0,05$). There is no meaning difference about pain at motion and rest in ozone group($p>0,05$). At cold water stress test evaluations there is no meaning difference in this group($p>0,05$). At stellat and stellat with ozone groups there was meaning decrease about pain at motion and rest($p<0,05$), meaning difference at cold water stress test between evaluations($p<0,05$). There is no meaning difference between stellate and stellate with ozone group($p>0,05$).

Finally we suggested that there is no difference at symptoms of Raynaud patients therapied with ozone and the syptoms decrease at patients therapied with stellate ganglion block.

Key Words: Raynaud's disease, ozone, sympathetic block, pain

SİMGELER VE KISALTMALAR

PAH	Periferik Arter Hastalığı
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
RF	Romatoid Faktör
ANA	Anti-Nükleer Antikor
CRP	C- Reaktif Protein
ACA	Anti- Sentomer Antikor
dsDNA	Çift Sarmal DNA Antikoru
ACE	Asetil Kolin Esteraz
RFT	Radyofrekans Termokoagulasyon
MAH	Majör Otohemoterapi
UFA	Doymamış Yağ Asitlerinin
GSH	İndirgenmiş Glutasyon
NFkP	Nükleer Faktör kapa B
VAS	Vizüel Analog Skala
HES	Hidroksietil nişasta
G	Gauge
dk	dakika
cm	santimetre
ml	mililitre
n	sayı
%	yüzde

TABLolar

Sayfa No:

Tablo 2.1. Sekonder Raynaud Sendromu'na Yol Açan Nedenler.....	7
Tablo 2.2. Raynaud Sendromu'nda konnektif doku etyolojisini gösteren otoantikolar.....	9
Tablo 4.1. Çalışmaya alınan bireylerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı.....	27
Tablo 4.2. Gruplara ait VAS istirahat değerlerinin karşılaştırılması	27
Tablo 4.3. Gruplara ait VAS hareket değerlerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.4. Gruplara ait soğuk su stres testi değerlerinin karşılaştırılması.....	30

ŞEKİLLER

Sayfa No:

Resim3.1. Vizüel Analog Skala.....26

GİRİŞ VE AMAÇ

Periferik arter hastalığı (PAH) sık görülen, genellikle etiyolojisinde ateroskleroz olan, yüksek prevalansı ve morbiditesi olan bir hastalıktır(1). Üst ekstremitenin vasospastik hastalıklarından Raynaud Sendromu, soğuk ve emosyonel stres nedeniyle ekstremitelerin çok distal bölümünde bulunan küçük arterler ve arteriollerin daralmasına neden olan epizodik vasospasm ataklarıyla karakterizedir(2-4). Genellikle kollajen vasküler hastalıklar ile birlikte(5).

Raynaud fenomeni sıklıkla 20'li, 30'lu yaş grubundaki kadınları etkilemektedir(3). Raynaud fenomeni tedavisinde küratif bir metod olmadığı için hedef palyasyondur. Konservatif koruyucu yöntemler, ilaç tedavisi ve cerrahi tedavi olarak üç ayrı tedavi yöntemi mevcuttur(6). Tedavinin amacı, atakların sayısı ve şiddetini azaltarak el ve ayak parmaklarının kaybı ve doku hasarının önlemektir(7).

Bu çalışmada üst ekstremitenin kronik iskemik hastalıklarında tamamen non-invaziv olan ekstremitte torbalama yöntemiyle ozon tedavisinin, stellat ganglion blokajı ve stellat ganglion blokajı ile birlikte ozon tedavisinin karşılaştırılması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

2.1. ÜST EKSTREMİTE KRONİK PERİFERİK ARTER HASTALIKLARI

Üst ekstremitte arteriyel oklüzyonları alt ekstremitedekilerden belirgin farklılık gösterir. Üst ekstremitte genellikle aksiller arterin distalinde olmak üzere emboli, travma, kollajen doku hastalığı, tromboanjitis obliterans sonucu oklüzyonlar meydana gelir. Alt ekstremitteye göre kronik oklüzyonlarda uzuv kaybı nadir ve yaygın kollateral nedeniyle cerrahi girişim gerekliliği daha az iken, akut tromboembolik tıkanıklıklar daha ciddi seyretmektedir. Zamanında müdahale edilmediğinde ciddi oranda mortalite ve morbidite ile seyrebilmektedir(8,9). Akut ve kronik zeminli üst ekstremitte arteriyel tıkanıklıklarında cerrahi olarak embolektomi girişimi genellikle ilk tercih olmasına rağmen, özellikle kronik zeminli oklüzyonlarda embolektomi girişimi başarısız olabilmekte, bypass uygulamaları da her zaman mümkün olamamaktadır(8-10).

Kronik zeminde arteriyoskleroza bağlı üst ekstremitte arter tromboz oranı %10-30 arasındadır. Emboliye bağlı tıkanıklık ise %80 civarındadır. Trombozise bağlı semptomlar yavaş yavaş artarken, embolide daha hızlı ortaya çıkmaktadır(9). Gerek yaygın kollateral oluşumu gerekse aterosklerotik zeminin az olması nedeniyle üst ekstremitte arteriyel sistemin kronik tıkanıklıklarının semptomatik olma olasılığı alt ekstremitteye göre daha azdır(11). Ancak akut tromboemboliye bağlı tıkanmalar gangrene kadar gidebilecek çok ciddi sorunlara yol açabileceğinden erken tanı ve tedavi esastır. Vasküler girişimler içinde üst ekstremitte girişimleri yaklaşık %4 oranındadır(8,9).

2.2. RAYNAUD HASTALIĞI

İlk kez 1862 yılında 25 hastalık yayınında sempatik hiperaktiviteyi neden gösteren Maurice Raynaud tarafından tanımlanan tabloyu daha sonraları Hutchinson epizodik dijital iskemi olarak özetleyerek bu fenomenin etyolojisi farklı bir çok hastalığa eşlik edebileceğini belirtmiştir(12,13). 1932 yılında Allen ve Brown bu tabloyu benign idiopatik ve sistemik hastalıklarla birlikte olmaksızın gelişen Raynaud Sendromu ve eşlik eden sistemik bir hastalıkla beraber benzer semptomların görüldüğü Raynaud Fenomeni olarak ikiye ayrılmasının gerekliliğini savunmuşlardır(14). Lewis ve Pickering hastalığın genellikle benign bir klinik gidiş gösterdiğini vurgulamışlarsa da, 1957 yılında Gifford ve Hines, Raynaud fenomenine eşlik eden sistemik hastalığın daha sonra ortaya çıktığını bulmuşlardır. 1960'da da Takats ve Fowler erken dönemde eşlik edebilecek hastalığın araştırılması gerekliliğini belirtmişlerdir(13).

Raynaud sendromu el ve ayaklarda digital arteriollerini tutan ve soğuk, emosyonel stres veya vazokonstriktör ilaç kullanımı sonucu gelişen vazospazm ile karakterizedir(17). Bu belirtiler hastada benign primer bir bozukluk şeklinde ise Raynaud hastalığı; kollagen doku hastalıkları gibi başka bir hastalığa sekonder olarak görülüyorsa Raynaud fenomeni olarak isimlendirilir(18).

2.2.1 EPİDEMİYOLOJİ

ABD' de gerçekleştirilen çok olgulu serilerde Raynaud Sendromu'na genel popülasyonda %3-4 oranında rastlanabildiği ve kadınların erkeklere göre 5 kat daha fazla

tutuluma maruz kaldığı bildirilmiştir(19). Farklı ülkelerde gerçekleştirilen çalışmalarda Raynaud fenomeni insidansının kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bütün yayınlarda hastaların %70-90'ını kadınlar oluşturmaktadır ve bunun nedeni bilinmemektedir(20).

Primer Raynaud fenomeninin ortalama yaşı 14 yaşdır ve vakaların yüzde 27 si 40 yaş ve daha üstünde başlar(21). 313 primer Raynaud fenomenli hasta ile yapılan bir çalışmada sadece 38 de (% 12) sert atakları olduğu tespit edilmiştir(22). Primer Raynaud fenomenli hasaların %25' inde birinci dereceden akrabalarında da raynaud fenomeni hikayesi olduğu tespit edilmiştir(23).

2.2.2. PATOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

Raynaud fenomeninin fizyopatolojisinde, teorik olarak vazokonstriksiyon, kan viskozitesinin artması ve mikrodolaşım bozukluğu (terminal vasküler yatağın anormal genişlemesine bağlı bozulmuş akım) olmak üzere üç ana etmen üzerinde yoğunlaşmaktadır(7). Klasik olarak beyazlaşma, morarma ve kızarma sırasıyla görülen üç renk cevabı emosyonel stresle veya ilgili ekstremitelerinin soğuna maruz kalmasıyla başlar ve ancak hastaların %25'inde görülür(12,7). Başlangıçta görülen solukluğun sebebi vazospazm ve buna bağlı kapiller akımdaki yavaşlama olup dijital arter spazmının varlığını gösterir. İkinci safhada arterlerdeki vazokonstriksiyon azalırken kapiller ve venlerde dilatasyon olur, redükte hemoglobinin azalması sonucu siyanoz gelişir. Siyanoz oksijen ekstraksiyonu ve desatürasyon ile erken reperfüzyonu gösterir. Üçüncü safhada vazospazm kaybolurken reaktif hiperemi sonucu kızarıklık ortaya çıkar ve bu hiperemi arteriyollerdeki dilatasyonun göstergesidir(19,7).

Son yıllarda ortaya atılan patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmaları üç sınıfta sıralamak olasıdır: (i) Postsinaptik ve presinaptik alfa ve beta adrenerjik reseptörlerin sayı, düzenlenim veya etkilerinde değişim; (ii) sempatik sinir sisteminin up-regülasyon ile uyarılma etkileşimi; (iii) kalsitonin-gene bağlı peptid, nitrik oksit, endotelin, serotonin ve prostoglandin gibi çeşitli vazoaaktif maddelerin kontrolünde veya salınımında yetersizlik(13,7).

Soğuğa maruz kalındığında, vücut, ısı kaybını azaltmak ve ısını korumak isteyecektir. Isıyı korumak için, ciltteki yüzeysel kan akımı sınırlanacak ve kan derin dokulara yönlendirilecektir. Raynaud fenomenli hastalarda, bu mekanizma aşırı gelismekte, el ve ayak parmaklarını besleyen küçük arteriollerde, ani başlayan ve şiddetli seyreden spazmodik kasılmalar olmaktadır. Bu asamada, el ve ayak parmak arteriollerinde akım tamamen durabilmektedir(24,25). Sonuçta, distal kan akımı oldukça düşmekte ve ciltte renk bozukluğu ve diğer değişiklikler olmaktadır. Bir Raynaud atağı başladığında, el veya ayak parmaklarında üç tür renk değişikliği görülmektedir. Başlangıçta azalan kan akımına bağlı olarak parmaklarda beyaz renk görülür. Solukluk, arteriollerin spazmı sonucu olmaktadır ve dijital arterlerde dolasının durmasıyla sonuçlanır. Daha sonra uzayan oksijen azlığına bağlı olarak, el ve ayak dokularında siyanoz ile soğukluk, üsüme ve uyusukluk görülür, parmaklar mavimor renk alır. Son olarak da damarlar yeniden açılır ve kan parmaklara tekrar dönerek bölgesel bir kızarıklık şeklinde parmaklar kırmızı-pembe renk alır. Bu üç renk değişikliği, Raynaud fenomeni için spesifiktir ve sıklıkla soğuğa maruz kalmakla olur. Hastaların tamamında, bu renk değişiklikleri görülmeyebilir. Vazospastik atağın sonunda, el ve ayak parmaklarında zonklama ve karıncalanma görülebilir(26).

Raynaud Sendromu, primer veya sekonder olsun, hem fenomeni kapsar, hem de eşlik eden komplikasyonlar ile prognozu içermektedir. Primer Raynaud Sendromu, semptomları oluşturan esansiyel bir hastalık olmadığında anlam kazanır. Oysa konnektif doku hastalığı, yapısal arteriyel hastalıklar, meslek hastalıkları, neoplazmlar, kimyasal veya ilaç etkileşimleri,

miyeloproliferatif tablolar ve hematolojik patolojilere eşlik edince sekonder Raynaud Sendromu olarak isimlendirilmektedir (Tablo2.1)(14,19,7).

Endotel hücreleri, salgıladıkları sitokinler, growth faktör, prostaglandinler gibi bazı vazoaaktif maddelerle damar tonusunun sağlanmasında rol almaktadır(27). Ayrıca vazodilatasyon yapan prostosiklin ve nitrik oksit gibi mediatörler ve vazokonstriksiyon yapan endotelin-1 gibi maddelerde bulunmaktadır(28). Bu maddelerin ve birbirleriyle ilişkilerinin Raynaud fenomeninin gelişiminde veya atakların şiddeti üzerine etkilerinin gösterilmesiyle ilgili çalışmalar sürdürülmektedir(29).

Primer Raynaud fenomeninde, endotelden bağımsız damar tonusunun düzenlenmesinin daha önemli olduğu ileri sürülmektedir(29). Özellikle sempatik sinir sisteminin, periferik damarlardaki düz kasların alfa adrenerjik stimülasyonu ile vazokonstriksiyon oluşturmaya suçlanmaktadır (30).

2.2.3. KLİNİK VE TANI

Raynaud fenomeninin semptomları, damar spazmının süresi, sıklığı ve şiddetine bağlıdır. Hastaların büyük kısmında, soğuğa maruz kalındığında cilde renk değişikliğinin görüldüğü hafif hastalık formu görülmektedir(24).

Tablo 2.1. Sekonder Raynaud Sendromu'na Yol Açan Nedenler

- 1. Kollagen doku hastalıkları**
 - Skleroderma - CREST Sendromu
 - Sistemik lupus eritematozus (SLE)
 - Romatoid artrit
 - Dermatomiyozitis, polimiyozitis
 - Hepatitis B antijenine bağlı vaskülit
 - Sjögren Sendromu
 - Henoch-Schönlein purpurası
 - Reiter Sendromu
 - Mikst Konnektif doku hastalığı
- 2. Tıkayıcı arter hastalıkları**
 - Thromboangitis obliterans
 - Arteriyosklerozis obliterans
 - Akut Arter Tıkanmaları (periferik embolizasyon)
 - Torasik çıkış sendromları
- 3. Travmatik**
 - Direkt arter travması
 - Vibrasyon travması
 - Elektrik çarpması
 - Termal travma (soğuk)
 - Daktilo kullanmak
 - Hipotenar-hammer Sendromu
 - Piyano çalmak
- 4. İlaçlara bağlı**
 - Ergot Alkaloidleri
 - Beta Adrenerjik reseptör blokerleri
 - Methysergide
 - Vinblastin
 - Cisplatin
 - Vinil klorid
 - Bleomisin
- 5. Pulmoner hipertansiyon**
- 6. Nörolojik**
 - Siringomiyeli
 - Spinal kord tümörleri
 - Karpal Tunel Sendromu
 - Poliomiyelitis
- 7. Hematolojik**
 - Kriyoglobulinemi
 - Soğuk aglutininler
 - Multipl myeloma
 - Dissemine intravasküler koagülasyon
 - Waldenström's makroglobulinemi
 - Miyeloproliferatif hastalıklar
- 8. Diğerleri**
 - Neoplaziler
 - Kronik böbrek yetmezliği
 - Paraneoplastik sendrom
 - Hipotiroidizm

Tutulan parmaklarda hafif karıncalanma ve uyusma gözlenebilir ve rengin normale dönmesiyle birlikte bunlar da geçer. Damar spazmları daha inatçı olduğunda, duyu sinirleri oksijen azlığından etkilenir ve tutulan parmaklarda ağrıya sebep olabilir. Nadiren, dokuların oksijenlenmesine bağlı, parmak uçlarında ülserler gelişebilir. Hatta ülsere parmaklarda enfeksiyon da oturabilir. Sürekli hipoksi devam ettiğinde ise parmaklarda gangren görülür ve parmak kaybına açabilir. Burun, kulaklar, dil ve meme bası da nadiren Raynaud fenomeninden etkilenebilmektedir(31,32).

Raynaud Sendromu'ndan şüphelenilen hastaların ayırıcı tanısı için olası sekonder nedenler öncelikle düşünülmelidir. Bu şüphenin ortaya çıkarılmasında artralji, ağız kuruluğu ve yutkunma zorluğu gibi konnektif doku hastalıkları semptomlarının anamnezde var olması etkili olur. Yine anamnezde sekonder formun etyopatogenezinde rol oynayan faktörlere ait sorulara yanıt aranmalıdır. Klasik trifazik tipik sıra her hastada görülmez ve bazen sadece solukluk ile siyanoz olur. Ataklar parmakların tamamını etkileyebileceği gibi sadece uçlarını da etkileyebilir. Bazı hastalarda renk değişikliğinin yanı sıra parmaklarda parestezi, nadiren de ağrı bulunabilir. Bulgular genelde soğukla temas sona erdikten 15-45 dak. sonra kaybolur. Atakların sayısı ve süresi uzadıkça iskemiye bağlı olarak ekstremitte distalindeki deride incelme, derialtı dokusunda atrofi ve parmakta oluşan ülserler gibi trofik değişiklikler meydana gelebilir. Renk değişiklikleri metakarpofalangeal eklemlerin yukarısında oluşmaz ve başparmağı ender olarak tutar. Uzun süreli Raynaud fenomeninde parmak derisi düz, parlak ve derialtı dokularının kaybı ile gergin olarak bulgulanır ki, buna da sklerodaktili semptomu adı verilmektedir(33).

Sedimantasyon, romatoid faktör (RF), antinükleer antikor (ANA), C-reaktif protein (CRP), tiroid hormon düzeyi ve protein düzeyi gibi kan testleri, birlikte olan romatizmal veya hormonal hastalığı ortaya çıkartmak için yapılmalıdır. Romatizmal bir hastalığa sekonder gelişen Raynaud fenomenli hastalarda kan sedimantasyon hızı artmış, ANA oranı yükselmiş

ve sıklıkla tırnak kapiller yapılarının anormal görünümü vardır(34). Servikal grafilerde göğüs çıkımı sendromuna ait kemik patolojileri aranır. El grafileri skleroderma için tipik olan subkütan kalsinozisi veya CREST sendromu (kalsinozis kutis, Raynaud fenomeni, sklerodaktili, telenjektazi) gösterebilir. Arteriyel dolasım noninvazif yöntemlerle tetkik edilip, tıkaçıcı patoloji saptananlar arteriografi ile incelenebilir(35).

Özellikle sekonder Raynaud Sendromu'nda sıkça karşılaşılan otoantikolar Tablo 2.2.'de sıralanmış olup bunlardan ikisi primer formda da sıkça tespit edilebilmektedir(36,37)

Tablo 2.2. Raynaud Sendromu'nda konnektif doku etyolojisini gösteren otoantikolar.

	Primer	Sekonder
Antisentromer antikor(ACA)	-	+
Topoizomeraz I-Scl-70 antikor	-	+
Çift sarmal DNA antikor (ds DNA)	+	+
Nükleer antijen Sm antikor	+	+
Nükleer antijen RNP antikor	-	+
Nükleer antijen LA antikor	-	+

Laboratuvar şartlarında gerçekleştirilen spesifik vasküler testler aşağıdaki gibi sıralandırılabilir:

1. **Soğuk su stres testi:** Raynaud fenomeni tanısındaki en basit testtir. Hasta ellerini 30 sn süreyle buzlu su içinde tutar. 5 dakikalık aralarla 45 dakika boyunca parmak ucundan ısı ölçümleri yapılır. Test öncesi parmak ısısı 30 °C üstünde olmalıdır. Normal insanlarda 10 dakika içinde ısı normale dönerken, Raynaud sendromunda süre uzar. Bu test spesifik olup düşük sensitivitelidir. Poliklinik koşullarında tanısız şüpheli hastalarda parmaklarının soğuk suya batırılarak semptomların ortaya çıkıp çıkmadığına bakılırsa semptomların ortaya çıkmaması Raynaud hastalığını ekarte ettirmez(12,19,38).
2. **Fotoelektrik pletismografi:** Obstruktif vasküler lezyonu saf vazospazmdan ayırd etmede yararlıdır: Raynaud'luda %78 pozitiflik gösterir(38).

3. **Okluzif dijital hipotermik test:** Elin soğuk suya sokulmasıyla uygulanan bu test yüksek oranda hassas olup tanıda spesifite arz eder. Normal kişilerde soğuk suyla karşılaşım sonrası dijital basınç, maruz kalan parmakta en fazla %5'lik azalma gösterir. Vazospastik formda, dijital basıncın hızla düştüğü ve geniş bir zaman dilimi boyunca saptanamadığı görülür(38).
4. **Tırnak yatağı mikroskobisi:** Son yıllarda sınıflandırması yapılan birincil ve ikincil Raynaud fenomeni ayırımında çok değerli bir test olan tırnak yatağı mikroskobisi de gerçekleştirilebilir. Basitçe uygulanımı olan bu test hastanın tırnak yatağının ışık mikroskobu altında incelenmesiyle yapılmaktadır(38).
4. Üst ekstremitelerin angiyoğrafik incelemesi nadiren gerekli olup arteriyografi vasıtasıyla gerçekleştirilir(33).

2.2.4. TEDAVİ

Raynaud fenomeni tedavisinde küratif bir metod olmadığı için hedef palyasyondur. Konservatif koruyucu yöntemler, ilaç tedavisi ve cerrahi tedavi olarak üç ayrı tedavi yöntemi mevcuttur(39). Tedavinin amacı, atakların sayısı ve siddetini azaltarak el ve ayak parmaklarının kaybı ve doku hasarının önlemektir(7). Primer ve sekonder Raynaud fenomenli hastaların tedavisine büyük oranda konservatif ve destekleyici yaklaşılmaktadır. İlk basamak olarak ilaçsız tedavi ve hastanın kendisinin uygulayabileceği yöntemler önerilmektedir. Sekonder Raynaud Fenomenli bazı hastalarda ise ilaç tedavisi uygulanabilir. Ayrıca, sekonder Raynaud Fenomenine yol açabilen altta yatan hastalıklarının tedavisi düzenlenmelidir(35).

2.2.4.1 İLAÇSIZ TEDAVİ VE ÖNLEMLER

Tedavide soğuk ve tütün kullanımından kaçınıldığında sonuçlar yüz güldürücüdür. Spesifik olarak soğuğa maruz kalındığı durumlarda eldiven ve çorap kullanımı önerilir. β -adrenerjik blokerler, ergot alkaloidleri, oral kontraseptif ajanlar, amfetamin ve fenilefrin türevleri ile kokain gibi ilaçların kullanımı semptomatolojiyi alevlendirdiği için yasaklanmalıdır. Kafeinli içecekler ile potansiyel vazospastik rebound gelişebileceğinden tüketimi çok sınırlı tutulmalıdır. Bu önlemlerle hastaların yaklaşık %80-90'ında ilaç tedavisine gerek kalmaz(39). Uygulaması, Raynaud Fenomenli bazı hastalarda atakların şiddetini ve sıklığını azaltmakta yardımcı olmaktadır(40). Ataklar hiçbir şekilde hafife alınmamalıdır. Bazı küçük müdahalelerle atakların şiddeti ve süresi azaltılabilir. İlk ve en önemli müdahale el ve ayakların sıcak tutulmasıdır. Soğuk havalarda, hastalar dışarı çıkmamalıdır. El ve ayakların sıcak suya tutulması veya sıcak su dolu bir tasın içinde bekletilmesiyle ısınma sağlanabilir. Zamanla gevseme sağlanacak ve atak sona erecektir. Bazen stres oluşturan durumlarda da ataklar tetiklenebilir(41).

Raynaud Fenomenli hastaların sigara kullanmamaları ve sekonder içicilikten uzak kalmaları gereklidir. Tütün içerisindeki nikotin ve bazı kimyasal maddeler damarlarda vazokonstriksiyona neden olmakta ve arterlerde sertleşmeye yol açmaktadır. Böylece cilt ısısı düşmekte ve atakların başlaması tetiklenmektedir(29).

2.2.4.2. İLAÇ TEDAVİSİ

Hastalara bazen kış döneminde vazodilatatör ajanlar ve kan viskozitesi üzerine etkili ajanlardan oluşan farmakolojik destek gerekebilir. İlaç tedavisinin primer endikasyonları ağrılı sık epizodları olan, doku hasarı gelişen fonksiyonel bozukluk eklenen olgularda geçerlidir. Medikal tedavi atakların şiddeti ve sıklığını azaltsa da dijital ülserasyonların

iyileşmesinde yetersiz kalır. İlaç tedavisine cevap oranı %50-75 oranında olup, tam belirgin düzelmeye çok az rastlanır. Düşük doz ve kombine ilaç kullanımının yan etkileri daha az olup, tavsiye edilen de budur(38,39).

Tedavide ilk başvuru olan ilaç düz kas tonusu üzerine etkisiyle vazodilatasyon yaratan kalsiyum kanal blokerleri olup tercihen atakların sıklığını azaltmada etkinliği kanıtlanmış olan nifedipindir. Ancak krizlerin şiddeti ve süresi üzerindeki etkisi daha düşüktür(38,42). Krizlerin sıklığını ve şiddetini azaltmada etkileri kanıtlanmış olan diğer kalsiyum kanal blokerleri diltiazem ve felodipindir(39).

ACE İnhibitörleri etkili vazodilatör ilaçlardır fakat Raynaud Hastalığı üzerindeki tedavi edici etkileri iyi çalışılmamıştır. Yine de, endothelial görevinde ilaçların bu grubunun etkisi hakkında güncel bilgi, özellikle sekonder Raynaud Fenomeni ile skleroderma hastalarında kullanımını artırır(43).

Eicosanoid türevi prostoglandinler ile vazodilatasyon ve trombosit agregasyon inhibisyonu sağlanmakta olup prostasiklin analogunun intravenöz uygulanmasıyla atakların sıklığı ve özellikle şiddetinde on hafta gibi kısa bir sürede azalma saptanmıştır. Özellikle ileri dönem sekonder formda yararlı olmaktadır. Sentetik prostasiklin analogu oral alınabilmekte olup, atakların şiddetini belirgin olarak azaltması ispatlanmıştır(39,44,45).

Ketanserin bir selektif serotoninergik S₂ reseptör antagonisti olarak antivazokonstriktif ve trombositler üzerine olan antiagregan etkileri nedeniyle uygulanmakta olup, hastaların 1/3'ünde atakların sıklığını azaltmış ve hastaların 2/3'ünde tam semptomatik düzelmeye sağlamıştır(7,39).

Pentoksifilin dijital ülserlerin oluşumunu engelleyemese de, eritrosit fleksibilitesini artırarak kan viskozitesi üzerine etkimektedir(38). Cilt perfüzyonunu da düzelterek uzun süreli kullanımında yararlı etkilerinin daha iyi ortaya çıkacağı gösterilmiştir(39).

Endotel hasarı ve trombosit aktivasyonunun Raynaud Fenomeni üzerinde rolü olduğuna dair bazı çalışmalar yapılmaktadır(29,46). Bu nedenle, aspirin, dipiridamol gibi antiagregan ilaçların da fayda sağladığı düşünülmektedir(26). İnatçı semptomları olan bazı hastalarda, eritrosit morfoloji ve fonksiyonlarını etkileyerek dolasını arttıran pentoksifilin kullanılabilir(20,26).

Endotelin reseptör antagonistleri, topikal nitratlar, L-arginin, adrenerjik reseptör blokerleri, antioksidanlar, ginkgo biloba, L-carnitin, kalsitonin gen ilişkili peptid, L-tiroksin, östrojenler de tedavide kullanılmakta olan ilaçlardandır(43).

2.2.4.3. CERRAHİ TEDAVİ

Nadiren bazı şiddetli vakalarda, sempatik tonusun kaldırılmasında bir diğer yöntem olan sempatektomi yapılabilmektedir(20,47). Damar spazmını önlemek için, damar vazokonstriksiyonundan sorumlu olan sempatik sinirlerin cerrahi olarak kesilmesi gerekebilir. Günümüzde sempatektomi, digital ülserasyona neden olmuş ciddi Raynaud fenomenli hastalarda tercih edilmektedir(25,48).

2.2.4.4. STELLAT GANGLİON BLOKAJİ

İnferior servikal ganglion ile birinci torasik ganglionun birleşmesiyle stellat ganglion oluşur. Boyutları değişken olmakla birlikte genellikle 2,5 cm boyunda, 1 cm eninde ve 0,5 cm kalınlığındadır. Genellikle C7-T1 arasında uzanır. Uzun olması durumunda genellikle C7'nin anterior tüberkülü boyunca yerleşiktir. Ganglionun birleşmediği durumlarda inferior servikal ganglion C7'den daha üst bir seviyede ve ilk torasik ganglion ise ilk kotun boyun kısmının üstünde yer alır(49).

Endikasyonlar

1-Ağrı: Refleks sempatik distrofi, kozalji, herpes zoster ve postherpatik nevralsi (yüz, alt servikal ve üst torakal dermatomlar), fantom ağrısı, Paget hastalığı, neoplazmlar, nöriti santral sinir sistemi kaynaklı ağrı, inatçı anjina pektoris.

2-Vasküler yetmezlik: Raynaud hastalığı, donma, vazospazm, tıkalıcı damar hastalıkları, embolik damar hastalıkları, skleroderma.

3-Diğer: Hiperhidrozis, Meniere hastalığı, omuzkol sendromu, inme, ani körlük, vasküler başağrısı(50).

Teknik:

Anterior, lateral ve posterior yaklaşımlar söz konusu olmakla birlikte anterior paratrakeal yöntem en sık uygulanan yöntemdir. Anterior yaklaşımda hasta sırt üstü yatırılarak baş altına ince bir yastık konur ve baş ekstansiyona getirilir. Krikoid kartilaj hizasında C6'nın transvers çıkıntısı palpe edilir ve uygulayıcının dominant olmayan elinin ikinci ve üçüncü parmakları ile sternokleidomastoid kas ve karotis kılıfı laterale çekilerek dominant elde tutulan iğne bu noktadan dik olarak transvers çıkıntıya yönlendirilir. Transvers çıkıntıya temas edildikten sonra longus kolli kasına enjeksiyondan kaçınmak amacıyla iğne yaklaşık 0.5 cm kadar çekilerek 10 ml lokal anestetik titre edilerek ve dikkatli aspirasyonla enjekte edilir. Eğer iğne transvers çıkıntıya değmiyorsa transvers çıkıntılar arasından posteriora doğru yönlendiği düşünölmelidir, vertebral arter veya dura delinebilir. şüpheli bir durum söz konusu ise lokal anestetik madde veya nörolitik ajan kesinlikle verilmemelidir. Yerin doğrulanması amacıyla radyokontrast ajan veya bilgisayarlı tomografi yöntemlerinden faydalanılabilir. Nörolitik ajan ve RFT(Radyofrekans termokoagulasyon) uygulamaları mutlaka radyolojik görüntüleme altında yapılmalıdır. C7 seviyesinden yapılacak girişimlerde pnömotoraks riski akılda

tutulmalıdır. Bloktan yaklaşık 1-2 dakika sonra Horner Sendromu belirtileri (pitozis, myozis, enoftalmi, baş ve yüzde anhidroz) gözlenmesi bloğun başarılı olduğunu gösterir. Aynı zamanda el sırtı venlerinde genişleme ve cilt ısısında artma gözlenir(51).

2.3. OZON TEDAVİSİ

Tıbbi ozon teknik ozonun tersine, saf tıbbi oksijenden sessiz elektrik deşarjıyla hazırlanır. İstenen doz ve konsantrasyonda ozon/oksijen karışımı elde edilir. Konsantrasyon oranları, ozon/oksijen karışım oranlarına göre (%0.05O₃-%5 O₃) 1-100 mikrogram/milimetre arasında değişir. Ozon molekölü sabit değildir. Tıbbi biçimi her zaman taze olarak çalışma yerinde hazırlanır ve anında uygulanır(55).

Ozon üç oksijen atomundan oluşan bir kimyasal bileşendir. Normal atmosferik oksijenin (O₂) çok enerji yüklü bir biçimidir. İki biçimin moleköl yapıları farklıdır(55).

2.3.1. Fizyo-kimyasal ve Biyokimyasal Özellikleri

Biyolojik sistemlerde önemli olan ozonun doku ürünleriyle özellikle kan ile olan reaksiyonudur. En çok kompleks karbonhidratlar, protein, glikoprotein ve sfingolipidler ile olan ilişkileri daha çok olmak üzere lipid peroksidasyon etkileşimleri araştırmaları çalışılmıştır. Bu etkileşimler tıbbi uygulamalar için daha alakalıdır, çünkü ozon tedavisinde en çok uygulanan metot olan küçük miktardaki kanı az oksijen ozon karışımı ile karıştırıp hastaya geri uygulamadır. Bu yöntemde ozonun dozu kan

elemanlarını tahrip etmeden tedavi edici fonksiyonundan faydalanacak şekilde ayarlanmıştır.

Viral enfeksiyonların aktivitesini engellemede olduğu gibi sadece patolojik organizmaları çevreleyen bütünlük üstüne olan fizyolojik sistemlere değil peroksitin son ürünleri ve onların etkilerini belirlemede teorik olarak daha ilgilidir(53,54)

Ozonu önde gelen temizleyici ve dezenfekte edici maddelerden biri kılan özellikleri şunlardır:

- 1.Güçlü oksidatif etkisi sonucunda makromoleküller parçalanabilir.
- 2.Biyolojik maddelerle çözülmeyen bileşenler ile reaksiyona girme kapasitesi veya biyolojik işleme girerek bakteriler gibi başka işlem maddeleri üretme kapasitesi önem taşır.
- 3.Yüksek derecede zehirli aromatik ve heteroaromatik maddeler flokülasyon yoluyla tahrip edilerek yok edilir ve filtrelenerek elimine olurlar.
- 4.Her tür bakteri ve virüsü öldürebilme yeteneği vardır(55).

2.3.2. Medikal Ozon Uygulama Biçimleri

1. Sistemik Uygulama Biçimleri

1.a. Ekstra- Korporal Kan Tedavisi, Major Otohemoterapi

Son 10 yılda majör otohemoterapi(MAH) düşük riskli ozon uygulamalarının en önemli biçimi haline geldi.''ozon+kan'' reaksiyonu, hastanın vücudunun dışında gerçekleşmekte, bundan sonra hastanın ''kendi kanı'' aktif alyuvar hücreleri ile re- infüzyona sokulmakta ve immünkompetan hücreler aktive olmaktadır. Hastanın 50-100 ml kanı alınır, organizma dışında tam olarak doğru dozda ozon ile zenginleştirilir.

Ozon/oksijen karışımı, kandan son derece ince kabarcıklar biçiminde geçirilir. Ozon oksijenle neredeyse anında reaksiyona girerek sıvının üzerinde toplanırsada reaksiyon ve reaksiyonla ortaya çıkan maddelerin herhangi bir etkisi olmaz(55).

Majör otohemoterapinin en önemli endikasyonları, arteriyel dolaşım bozuklukları, akut ve kronik viral enfeksiyonlar(hepatitler), bağışıklık yetersizliğinden kaynaklanan hastalıklar, bazı karsinomlar, hiperlipidemi, romatizma eklem iltihapları, ve kemik remiyelinizasyonunu sağladığı için postmenopozal osteoporozdur(55,56,57).

1.b. Minör Otohemoterapi:

Bier'e göre adale içine uygulanan bir otohemoterapi biçimi olan minör otohemoterapinin spesifik olmayan immüno-aktivatör olarak büyük değer taşıdığı gösterilmiştir.

Temel endiksasyonları; alerjik vakalar, akne, furunculosisdir(55).

1.c. Rektal İnsüflasyon

En eski sistemik ve lokal uygulama yollarından biri, ozon gazının rektal tatbikidir. Sistemik etkileri açısından majör otohemoterapiye gerçek bir alternatif oluşturmuştur.

Bu tatbik yönteminin çocuklarda en uygunu ve pratiği olduğu kanıtlanmıştır. Sistemik olarak; majör otohemoterapide, özellikle de intraven reinfüzyonun damarların elvermemesi nedeniyle uygulanamadığı yaşlı hastalarda, topik olarak; bağırsaklarda proktit ve kolit gibi patolojik durumlarda, çocuklarda; bir enfeksiyonun diğerini izlediği, bağışıklık sisteminde zaaf olan pediatrik endikasyonlarında kullanılır(55).

1.d. Direk İntra-arteriel ve İntra-venöz Uygulamalar

Hızlı uygulanması sonucu oluşan komplikasyonlar sonucu günümüzde pek kullanılmamaktadır.

2. Topikal Uygulamalar

2.a Düşük Basıncılı Ozon Gazı Uygulaması

Lokal olarak sınırlı yaralarda, ozon gazının alt atmosferik basınçta ve bir emme kabı altında sürekli akışının olumlu etkisi defalarca kanıtlanmıştır. Burada ozon oksijen karışımı plastik kap biçimindeki cihazdan sürekli olarak tedavi edilecek bölgeye akıtılır.

Uygulamanın özellikle decubitus, radrasyon tahribatında ve fistüllerde yararlı olduğu bilinmektedir(55).

2.b.Ekstremite Torbalama

Plastik torba sorunlu ekstremitayı içine alacak şekilde dikkatle yerleştirilir. Yara hemen öncesinde bol suyla yıkanır. Bir velcro bandı ile gaz kaçması önlenir. Hava önce açma kapama musluğu kullanılarak çantadan çıkarılır ve belirlenmiş konsantrasyondaki ozon/oksijen karışımı ile doldurulur. Ülser veya yara bölgesi endike gaz karışımı ile immers edilmesi yeterlidir. Uygulama bittikten sonra kalan ozon katalizör kullanılarak oksijene dönüştürülür ve solunum yoluyla ilgili her tür sorun elimine edilmiş olunur(55).

2.c. Ozonize Su Uygulaması

Ozonize su, çift damıtılmış sudan taze olarak hazırlanır. Bu suyun ml si azami 20 µg ozon absorbe eder, oda sıcaklığında yarı ömür süresi yaklaşık 10 saattir;

dolayısıyla gün boyu kullanılması mümkündür. Buzdolabında yarı ömür 5 güne çıkar, yani ozonize suyun evde sürekli kullanılması da mümkündür.

Ozonize su için en önemli endikasyonlar; yeni yaralar, enfekte yaralar, mantar enfeksiyonları, liken veya küfler, zona, herpes zoster, dış otitis. Ayrıca diş hekimliğinde hem deenfektan olarak hemde diş çekimi sonrasındaki yaraların tedavisinde, bukkal kavitedeki iltihaplar, candida veya parodontitis vakalarında kullanılı(55).

2.d. Ozonize Edilmiş Zeytinyağı

Mantar ve bakteri öldürücü etkisi nedeniyle başta yaygın fungoid/ mycotic deri enfeksiyonları olmak üzere, lezyonların lokal dezenfeksiyonu ve iyileştirilmesi için kullanılmaktadır.

2.e. İntraartiküler ozon enjeksiyonu

İntraartiküler enjeksiyonun başta diz ve omuz eklemleri olmak üzere akut ve kronik ağrılı eklem rahatsızlıklarında yararlı ve etkin olduğu kanıtlanmıştır. En önemli endikasyonları; gonartroz, akut omuz eklemleri sorunu, kısmi sınırlı hareket fonksiyonu, kronik omuz eklemi hastalıkları, kireçlenme, hareketlerin ağrılı biçimde kısıtlanması veya durmasıdır.

2.3.3. Medikal Ozonun Etki Mekanizmaları

1. Bileşim ve Etki

1-100 µg/ml konsantrasyon aralığındaki en saf oksijen ve en saf ozon karışımı olan medikal ozon, fizyolojik koşullarda yüksek derecede seçici reaktivite gösteren bir terapi ajanıdır.

Lokal uygulamada medikal ozonun etkileri:

1. mikrop öldürücü etkisi
2. yaraları etkin ve hızlı temizleme etkisi
3. yara iyileştirmede gelişme ve hızlanma sağlar
4. etkin bir bağışıklık sistemi harekete geçiricisidir.

Sistemik uygulamada medikal ozonun etkileri:

a. Alyuvar hücreleri

1. reolojik özelliklerin gelişmesi
2. RBC metabolizmasının aktivasyonu(2,3-DPG ve ATP artışı)
3. HbO₂/Hb dengesinin sağa kayması
4. O₂ salgısında gelişim

b. İmmüno-kompleman hücreler

1. mononükleer hücrelerin ılımlı aktivasyonu
2. sitokinlerin serbest kalması(IL-1, IL-2, IFN-γ, TNF-α, TGF-β vb)(55).

2. Tıbbi Ozonun Reaksiyon Mekanizmaları

Reaksiyondaki partnerlerine bağlı olarak O₃ farklı mekanizmalara göre değişim gösterir. İlke olarak radikal ve iyonik reaksiyon mekanizmaları da mümkündür.

Ozonun molekül oksijen içinde çözülmesi ile sisteme bağlı yarı ömür değerleri gaz durumunda çözülmesi veya yarı ömür süresi önemli ölçüde gecikse de su ortamında çözülmesi pH değerleri 7.4' e eşit veya daha düşükken, yani fizyolojik koşullar altında, doymamış yağ asitlerinin (UFA) varlığında birinci reaksiyon 1.3 bipolar toplamada gerçekleşir. Bu da çift bağlı UFA' nın örneğin hücre zarı fosfolipitlerinin parçalanmasıyla ortaya çıkan peroksidik ürünlerden kaynaklanmaktadır. OH iyonlarının varlığı, yani pH değeri ≥ 8 veya daha yüksekken alkalın ortamda, OH radikalleri oluşturan çok sayıda radikal reaksiyonlar ve bunların ürünü olarak zincir radikal reaksiyonları gerçekleşir(55).

Bu şekilde ozonolisis reaksiyon ürünleri olarak hiperoksitler, hücre zarı fosfolipitlerinde intersellüler bölgeye girme yeteneğine sahiptirler ve en azından kısmen hücre metabolizmasını etkilerler. Bu metabolizma etkilenmesi alyuvar hücreleri örneğinde, indirgenmiş glutatyon (GSH)'daki bir damla biçiminde, ATP ve 2,3-DPG' de artış ve immünokompetan hücrelerin nükleer faktör NFkB(nükleer faktör kapa B) aktivasyonu ile indüksiyonu ve sitokin salgılanması yolunu izleyecektir(58).

Seçici reaksiyon davranışının bir sonucu olarak ozon molekülünün fizyolojik koşullar altındaki baskın tepkisi, esansiyel yağ asitlerinin CC çift bağına ek olarak 1.3-dipolar şeklindedir.

Kanın hücresel bileşenleri arasında alyuvar hücrelerini görüyoruz. Bunların fosfolipit çift hücre zar tabakasının bileşenleri olarak doymamış yağ asitleri ozonun tercih edilen reaksiyon partnerleridir. Zincir bölünmesiyle birlikte ozonolisis kısa zincir hidrosidro-peroksitleri üretir ve böylece eritrosit glikolisisini etkiler(55).

Ozonun sistemik uygulamasında, tıbbi ozonun etkisiyle oluşan peroksitler ozonun hücrelerdeki etkisini varsayar. Alyuvar hücrelerinde oksidatif koruma sistemi anında yanıt üretir ve bu yanıt birinci doz sınırlama faktörü olarak görülebilir.

Antioksidatif enzimleri aktive etmek için düşük ozon veya peroksit konsantrasyonuna ihtiyaç vardır. Enfekte ülserlerin lokal tedavisinde, ozon veya "ozon peroksitleri"nin ozon konsantrasyonuna bağlı olan etkisi anında kendini gösterir. Ancak düşük ozon konsantrasyonlarında yaranın hızlı iyileşmesine tanıklık edilir. Ozonitler ve ozon peroksitleri, ozonize zeytinyağında O_3 reaksiyonu ürünleri biçiminde korunur ve yaranın iyileşmesini hızlandırıcı etkiyi açığa çıkartır. Bu etki, örneğin yanık veya mekanik yaralanmalara maruz kalmış hayvanlarla yapılan karşılaştırmalı bir çalışmayla gösterilmiştir(59).

Süperoksit dismutaz fazla süperoksit radikallerinin, katalaz hidrojen peroksit H_2O_2 gibi organik peroksitlerin parçalanmasından sorumludur.

Ozonun sistemik koruyucu olarak tatbiki antioksidatif kapasiteyi artırır ve serbest radikallerin neden olduğu zararı azaltır.

Ozon ve buradan oluşan peroksitler kan veya kan plazmasında vitamin E veya radikal moleküllerle reaksiyona girmezler. C vitamini kolayca oksidize edilebilir bir maddedir, daha az seçici olarak reaksiyona girer ve iyonik ya da radikal olarak plazmada ozon için de bir antioksidan görevi üstlenir. Terapi açısından bu şu anlama gelir: gerektiğinde majör otohemoterapiye ek olarak yüksek dozda E vitamini tedavisi sorunsuz olarak uygulanabilir. Yüksek C vitamini tedavisi ise plazmada ozonun etkisini azaltacaktır(55).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2009 ile Ağustos 2009 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Algoloji kliniğinde yapılmıştır. Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığının 12.04.2007 tarih ve 13/09 sayılı izniyle ve hastaların da izni alındıktan sonra kronik iskemik üst ekstremitte hastalığı olan hastalardan primer raynaud hastası olan 45 hasta üzerinde yapıldı.

Çalışma öncesi hastaların kendilerine, yakınlarına bilgi verildi ve yazılı onamları alındı. Çalışmada cerrahi işlem uygulanmamış ve ilaç tedavisi almamış hastalar seçildi. Bu prospektif çalışma çift kör ve randomize olarak gerçekleştirildi. Hastalar rasgele 15'er kişilik 3 gruba ayrıldı. Koagülasyon defekti, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, ilaçlara aşırı duyarlılığı, gebeliği, septik lezyonu, alkol ve ilaç bağımlılığı, kanser ve benzeri rahatsızlığı olan, immunsupresif ve antikonvülzan ilaç kullanan hastalar ile uygulamayı kabul etmeyen hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Uygulama öncesinde hipotansiyonu önlemek için 22G kanül ile damar yolu açıldı ve 10mg/kg %6 HES 130/0.4 solusyonu (Voluven®; Fresenius Kabi Deutschland GmbH, 500 ml, Bad Homburg, Germany) bir saat içinde verildi.

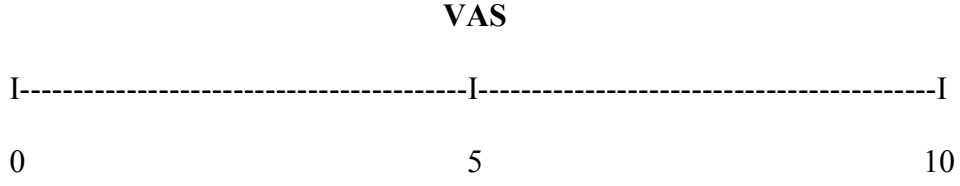
Grup I ozon grubundaki (n=15) hastalara önce C kollu skopi altında antero-posterior pozisyonda iğnenin yeri tesbit edilerek ve kontrast maddenin yayılımı saptanarak stellat gangliona serum fizyolojik enjeksiyonu uygulandı. Hastalar sırtüstü pozisyonda baş ekstansiyonda olacak şekilde steril koşullar altında hazırlandıktan sonra hastanın rahatsızlığının olduğu tarafta 6. servikal vetereranın transvers proçesi (Chaussaignac tüberkülü) sternokleidomastoid kasın lateralinden palpe edildikten sonra 7.servikal vetereranın transvers çıkıntısı hizasından 26G atraucan spinal iğne (Representante Geral

Amerika do Sul Laboratorios B.Braun S.A. Sao Gonçalo-RJ,Brasil) ile cilde dik şekilde girilerek ve 7.servikal vertebranın transvers çıkıntısına kadar ilerletilip iğne transvers çıkıntıya dokunduktan sonra 0.5 cm kadar geri çekilerek iğnenin yeri sabitleştirilip aspire edilip 2cc %0.9 NaCl verilip bir dakika beklendi, sonra 8cc %0.9 NaCl daha yapıldı. Daha sonra ozona dayanıklı lateks içermeyen plastik torba ile kol dirseğe kadar eli kaplayacak şekilde kapatılıp içerde kalan havanın temizlenmesi için torba vakumlandı ve daha sonra torba tekrar ozon jeneratörü (Medozon Compact Hermann Apparatebau GMBH, München, Germany) ile 60 mg/L konsantrasyonda ozon ile doldurularak hastanın iskemik olan ekstremitesi torba içinde 20 dk. kaldıktan sonra torba tekrar vakumlandı ve bu işlem bir hafta süreyle her gün uygulandı.

Grup II stellat grubundaki(n=15) hastalara önce C kollu skopi altında antero-posterior pozisyonda iğnenin yeri tesbit edilerek ve kontrast maddenin yayılımı saptanarak stellat ganglion blokajı uygulandı. Hastalar sırtüstü pozisyonda baş ekstremitesinde olacak şekilde steril koşullar altında hazırlandıktan sonra hastanın rahatsızlığının olduğu tarafta 6. servikal vertebranın transvers proçesi (Chaussaignac tüberkülü) sternokleidomastoid kasın lateralinden palpe edildikten sonra 7.servikal vertebranın transvers çıkıntısı hizasından 26G atraucan iğne ile cilde dik şekilde girilerek ve 7.servikal vertebranın transvers çıkıntısına kadar ilerletilip iğne transvers çıkıntıya dokunduktan sonra 0.5 cm kadar geri çekilerek iğnenin yeri sabitleştirilip aspire edilip 2cc levobupivakain (5mg/cc) verilip 1 dakika beklendi. Komplikasyon olmadığı görülünce 8cc levobupivakain (5mg/cc) daha yapıldı. Daha sonra ozona dayanıklı lateks içermeyen plastik torba ile kol dirseğe kadar eli kaplayacak şekilde kapatılıp içerde kalan havanın temizlenmesi için torba vakumlandı ve torba tekrar oda havası ile doldurularak hastanın iskemik olan ekstremitesi torba içinde 20 dk. kaldıktan sonra torba tekrar vakumlandı ve bu işlem bir hafta süreyle her gün uygulandı.

Grup III stellat + ozon grubundaki(n=15) hastalara kollu skopi altında antero-posterior pozisyonda iğnenin yeri tesbit edilerek ve kontrast maddenin yayılımı saptanarak stellat ganglion blokajı uygulandı. Hastalar sırtüstü pozisyonda baş ekstransiyonda olacak şekilde steril koşullar altında hazırlandıktan sonra hastanın rahatsızlığının olduğu tarafta 6. servikal vertebraanın transvers proçesi (Chaussaignac tüberkülü) sternokleidomastoid kasın lateralinden palpe edildikten sonra 7.servikal vertebraanın transvers çıkıntısı hizasından 26G atraucan iğne ile cilde dik şekilde girilerek ve 7.servikal vertebraanın transvers çıkıntısına kadar ilerletilip iğne transvers çıkıntıya dokunduktan sonra 0.5 cm kadar geri çekilerek iğnenin yeri sabitleştirilip aspire edilip 2cc levobupivakain (5mg/cc) verilip 1 dakika beklendi. Komplikasyon olmadığı görülünce 8cc levobupivakain (5mg/cc) daha yapıldı. Daha sonra ozona dayanıklı lateks içermeyen plastik torba ile kol dirseğe kadar eli kaplayacak şekilde kapatılıp içerde kalan havanın temizlenmesi için torba vakumlandı ve daha sonra torba tekrar ozon jeneratörü (Medozon Compact Hermann Apparatebau GMBH, München, Germany) ile 60 mg/L konsantrasyonda ozon ile doldurularak hastanın iskemik olan ekstremitesi torba içinde 20 dk. kaldıktan sonra torba tekrar vakumlandı ve bu işlem bir hafta süreyle her gün uygulandı.

Hastaların ağrı düzeyleri ve soğuk su stres testi değerleri hastanın hangi grupta olduğunu bilmeyen başka bir hekim tarafından değerlendirildi. Hastaların uygulama öncesi, uygulama sırasında 1. 3. ve 5. günlerde ve uygulama bittikten sonra istirahat ve harekette ağrı düzeylerini belirlemek için 10 cm uzunluğundaki vizüel analog skala (VAS) kullanıldı. Hastalardan duydukları ağrı düzeyini, VAS üzerinde işaretlemeleri istendi. Vizüel analog skala (VAS) kullanılarak (0: ağrı hiç yok, 5: orta derecede ağrı, 10: dayanılmaz ağrı) ağrı düzeyleri kaydedildi(Resim3.1.).

Resim.3.1.Vizüel Analog Skala

Yine hastaların uygulama öncesi, uygulama sırası 1. 3. ve 5. günlerde ve uygulama bittikten sonra her hastada soğuk su stres testi yapıldı. Bu testte hasta elini 30 sn süreyle buzlu su içinde tuttu. Isı ölçümleri 5 dk aralıklarla 45 dk boyunca Petaş KMA 800 marka hasta başı monitörünün cilt ısı probu yardımıyla parmak ucundan yapıldı. Hastaların parmak ucu ısısının 30 derece ve 30 derece üstü olduğu zaman kaydedildi.

Çalışmamızın verileri SPSS (Ver:14.00) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis testi, Man Whitney U testi, Friedman testi, Wiscoxon testi uygulandı. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama \pm standart sapma şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmada 15' er kişilik 3 hasta grubunda toplam 45 hasta yer aldı. Hastaların yaşları ve cinsiyetleri karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur($p>0.05$)(Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan bireylerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı:

Gruplar	Ozon	Sempatik Blok	Sempatik+Ozon	
Yaş $x\pm s$	38.53±4.62	39.73±8.61	39.20±7.49	KW=0.61 p=0.738
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	(8/7)	7/8	8/7	KW=0.86 p=0.915

İstirahatte VAS

Tablo 4.2.Gruplara ait VAS istirahat değerlerinin karşılaştırılması:

İstirahat VAS	Ozon $x\pm s$	Sempatik Blok $x\pm s$	Ozon+Sempatik blok $x\pm s$	
uygulama öncesi	3.46±1.84	4.13±2.19	4.20±1.08	KW=1.48 p=0.476
1.gün	3.40±1.84	3.93±2.12	3.93±1.03	KW=0.88 p=0.642
3.gün	3.40±1.76	3.40±1.99	3.00±1.00	KW=1.27 p=0.530
5.gün	3.13±1.64	2.60±1.80	2.46±0.83	KW=2.20 p=0.331
7.gün	3.40±1.84	2.20±1.74	1.80±0.77	KW=7.10 p=0.029

Gruplar arası istirahatteki VAS değerleri karşılaştırıldığında uygulama öncesi, 1., 3., ve 5. gün değerleri arası farklılıklar önemsiz bulunmuştur($p>0.05$). Gruplara ait 7. gün VAS istirahat değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur($p<0.05$). Gruplara ait 7. gün VAS istirahat değerleri ikişerli karşılaştırıldığında Ozon ile Ozon+Sempatik Blok arasında fark bulunurken($p<0.05$), diğer gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur($p>0.05$)(Tablo 4.2).

Grup içi istirahatteki VAS değerleri karşılaştırıldığında ozon grubunda uygulama öncesi ve değişik günlerde ölçülen istirahat VAS değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemsiz bulunmuştur($p>0.05$).

Sempatik blok grubunda uygulama öncesi ve değişik günlerde ölçülen istirahat VAS değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemli bulunmuştur($p<0.05$). Ölçümler ikişerli karşılaştırıldığında uygulama öncesi ile 1. gün arasında fark bulunmazken diğer ölçümler arası farklılık önemli bulunmuştur($p<0.05$).

Sempatik+Ozon grubunda değişik günlerde ölçülen istirahat VAS değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemli bulunmuştur($p<0.05$). Ölçümler ikişerli karşılaştırıldığında tüm ölçümler arası farklılık önemli bulunmuştur($p<0.05$)(Tablo 4.2).

Harekette VAS

Tablo 4.3. Gruplara ait VAS hareket değerlerinin karşılaştırılması:

Hareket VAS	Ozon x±s	Sempatik Blok x±s	Ozon+Sempatik blok x±s	
İşlemöncesi	4.40±1.99	4.20±2.42	5.13±1.12	KW=1.24 p=0.536
1.gün	4.46±2.09	4.00±2.32	4.80±1.20	KW=1.01 p=0.602
3.gün	4.33±1.91	3.66±2.28	3.66±1.17	KW=1.79 p=0.408
5.gün	4.33±2.05	2.80±2.07	2.93±1.22	KW=5.98 p=0.047
7.gün	1.98±0.51	2.46±2.06	2.46±0.83	KW=9.71 p=0.008

Gruplar arası hareketteki VAS değerleri karşılaştırıldığında uygulama öncesi VAS, 1.gün VAS, 3. gün VAS hareket değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur($p>0.05$). Gruplara ait 5. gün VAS hareket değerleri ikişerli karşılaştırıldığında Ozon ile Sempatik blok, Ozon ile Sempatik Blok+Ozon grubu arasında farklılık önemli bulunmuştur($p<0.05$). Sempatik Blok ile Ozon+Sempatik Blok arasında fark bulunamamıştır($p>0.05$). 7. gün VAS hareket değerleri ikişerli karşılaştırıldığında Ozon ile Sempatik Blok ve Ozon ile Ozon+Sempatik Blok arasında farklılık önemli bulunurken($p<0.05$), Sempatik Blok ile Ozon+Sempatik Blok arasında fark bulunamamıştır($p>0.05$)(Tablo 4.3).

Grup içi hareketteki VAS değerleri karşılaştırıldığında ozon grubunda uygulama öncesi ve değişik günlerde ölçülen hareket VAS değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemsiz bulunmuştur($p>0.05$).

Sempatik blok grubunda uygulama öncesi ve değişik günlerdeki hareket VAS değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemli bulunmuştur($p<0.05$). Ölçümler ikişerli karşılaştırıldığında uygulama öncesi ile 1. gün arasında fark bulunmazken diğer tüm ölçümler arası farklılıklar önemli bulunmuştur($p<0.05$).

Sempatik+Ozon grubunda uygulama öncesi ve değişik günlerde hareket VAS değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemli bulunmuştur($p<0.05$). Ölçümler ikişerli karşılaştırıldığında uygulama öncesi ve 1. gün arasında fark bulunmazken diğer ölçümler arası farklılık önemli bulunmuştur($p<0.05$)(Tablo 4.3).

Soğuk su stres testi

Tablo 4.4. Gruplara ait soğuk su stres testi değerlerinin karşılaştırılması:

Soğuk su stres testi	Ozon $x\pm s$	Sempatik Blok $x\pm s$	Ozon+Sempatik blok $x\pm s$	Sonuç
Uygulama öncesi	27.0 \pm 2.6	26.00 \pm 3.44	25.86 \pm 3.79	KW=0.08 p=0.961 p>0.05
1.gün	27.8 \pm 3.5	18.73 \pm 8.25	20.46 \pm 4.30	KW=13.11 p=0.001 p<0.05
3.gün	29.2 \pm 4.2	12.73 \pm 7.12	16.26 \pm 3.65	KW=29.53 p=0.001 p<0.05
5.gün	27.8 \pm 3.9	9.00 \pm 7.59	10.93 \pm 4.58	KW=28.16 p=0.001 p<0.05
7.gün	28.5 \pm 5.5	6.53 \pm 7.98	5.80 \pm 2.78	KW=28.72 p=0.001 p<0.05

Gruplar arası soğuk su stres testi karşılaştırıldığında uygulama öncesi değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur($p>0.05$)(Tablo 4.4.)

Gruplara ait 1. gün soğuk su stres testi karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur($p<0.05$). Gruplara ait soğuk su stres testi ikişerli karşılaştırıldığında ozon ile sempatik blok ve ozon ile ozon+sempatik blok arasındaki farklılık önemli bulunurken($p<0.05$), sempatik blokla ozon+sempatik blok arasında fark bulunamamıştır($p>0.05$).

Gruplara ait 3. gün soğuk su stres testi karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur($p<0.05$). Gruplara ait soğuk su stres testi ikişerli karşılaştırıldığında ozon ile sempatik blok ve ozon ile ozon+sempatik blok arasındaki farklılık önemli bulunurken($p<0.05$), sempatik blokla ozon+sempatik blok arasında fark bulunamamıştır($p>0.05$).

Gruplara ait 5. gün soğuk su stres testi karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur($p<0.05$). Gruplara ait soğuk su stres testi ikişerli karşılaştırıldığında ozon ile sempatik blok ve ozon ile ozon+sempatik blok arasındaki farklılık önemli bulunurken($p<0.05$), sempatik blokla ozon+sempatik blok arasında fark bulunamamıştır($p>0.05$)(Tablo 4.4).

Gruplara ait 7. gün soğuk su stres testi karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur($p<0.05$). Gruplara ait soğuk su stres testi ikişerli karşılaştırıldığında ozon ile sempatik blok ve ozon ile ozon+sempatik blok arasındaki farklılık önemli

bulunurken($p<0.05$), sempatik blokla ozon+sempatik blok arasında fark bulunamamıştır($p>0.05$)(Tablo 4.4).

Grup içi soğuk su stres testi değerleri karşılaştırıldığında ozon grubunda uygulama öncesi ve değişik günlerde ölçümler arası farklılık önemsiz bulunmuştur($p>0.05$)(Tablo 4.4).

Sempatik blok grubunda uygulama öncesi ve değişik günlerde soğuk su stres testi değerlerinde ölçümler arası farklılık önemli bulunmuştur($p<0.05$). Ölçümler ikişerli karşılaştırıldığında tüm ölçümler arası farklılık önemli bulunmuştur($p<0.05$)(Tablo 4.4).

Sempatik blok+Ozon grubunda uygulama öncesi ve değişik günlerde ölçülen soğuk su stres testi değerlerinde ölçümler arası farklılık önemli bulunmuştur($p<0.05$). Ölçümler ikişerli karşılaştırıldığında tüm ölçümler arası farklılık önemli bulunmuştur($p<0.05$)(Tablo 4.4)

TARTIŞMA

Raynaud Sendromu rastlanma sıklığı ve konnektif doku hastalığı gibi diğer hastalıklarla birlikte görülme özelliğinden ötürü klinik olarak önem arz etmektedir(60).

Doku oksijenasyonu; diabetik gangrenler, kronik venöz ülserler, ciddi crush sendromları ve periferik arter hastalıklarından etkilenen hastalarda tedavi seçiminde saptayıcı faktör olarak özellikle dikkate alınabilir. Ozon yüksek derecede oksidasyon gücüne sahip olduğu için tıpta “aktif oksijen” olarak tanımlanır. Kan dolaşımını arttırma yeteneği, onu sadece dolaşım ile ilgili bozuklukların tedavisinde değil birçok hastalıkta bozulmuş olan organik fonksiyonların yeniden canlandırılmasında yardımcıdır. Çoğu kez metal paralar gibi birbirine yapışık hareket eden alyuvarlar, O₃ ile karşılaşınca ayrılır, şekil değiştirir, düzenli sıralar halinde daha hızlı hareket etmeye başlarlar. Yüzeyleri genişlediğinden fazla miktarda oksijen alan alyuvarlar vücudun ihtiyacı olan bölgesine hızla ulaşabilmektedir. Örneğin ozon gazıyla oksijen oranı ve hızları artan alyuvarlar, vücudun ihtiyacı olan bölgesine hızla ulaşabilmektedirler(61).

Periferik arter hastalıklarında hipoksi sonucu oluşan serbest oksijen radikalleri ve endojen peroksitler kemotaktik ve sitotoksik özelliklere sahiptirler. Damar duvarı üzerine doğrudan toksik etki yaparak ateroskleroza hızlandırmanın yanında, neden oldukları hemoliz ile de tıkanıklık distalindeki hipoksiyi daha da arttırırlar. Serbest oksijen radikallerin ortadan kalkması, kendiliğinden veya antioksidanlar ve enzimler (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz) tarafından meydana gelen inaktivasyonla olur(62). Medikal ozon daima saf ozon ve saf oksijenin karışımı şeklinde konsantrasyonu 1 ve 100 µg/ml (%0.05– 5 O₃) arasında kullanılır ve antioksidandır. Bu etkinin IFN-β indüksiyonu, süperoksit dismutaz

aktivasyonu, TGF- β indüksiyonu ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Süperoksit dismutaz aktivasyonu ile oksijen radikalleri azalırken, TGF- β indüksiyonu ile kollajen, proteoglikan ve hyaluronik asit üretimi uyarılır, proteaz ve proteaz inhibitörleri arasındaki oran modüle edilir(61).

Bu çalışmada sempatik blok, medikal ozon ve sempatik blok ile beraber medikal ozon tedavileri 15 li gruplar halinde 45 hastaya uygulandı. Sempatik blok ve sempatik blok ile beraber medikal ozon uygulanan hastalarda istirahatte ve harekette ağrıda anlamlı azalma gözlemlendi. Ancak sempatik blokaj ile birlikte medikal ozon uygulanan hastalarda 7. gün sonunda istirahatte ve harekette ağrıda azalmanın, sadece sempatik blokaj uygulanan hastalarla arasında anlamlı fark görülmedi. Ayrıca sempatik blokaj grubunda 7. gün sonunda istirahatte ve harekette ağrıda azalmanın medikal ozon tedavisi uygulanan hastalara oranla daha fazla olduğu tespit edildi. Yedinci gün sonunda Sempatik blok ve sempatik blok ile beraber medikal ozon uygulanan hastalarda soğuk su stres testinde anlamlı düzelme saptandı. Ancak her iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi. Yapılan bu çalışmada hiçbir hastada gerek sempatik blok uygulamasında ve gerekse ozon uygulamasında herhangi bir komplikasyona rastlanmamıştır.

Cooke ve arkadaşları şiddetli Raynaud sendromu olan 4 hastaya önceden ısıtarak ozon ve ultraviyole ışık uyguladıkları kan ile otolog transfüzyon uygulamışlar. Hastalara hergün veya gūnaşırı 2-3 hafta süresince tedavi uygulanmış. Uygulamadan 3 ay sonra Raynaud ataklarında azalma veya kaybolma olduğu tespit edilmiş. Ortalama el sıcaklığını artırdığı fakat normal hale getirmediği tespit edilmiş. Kan akımını artırmış fakat istatistiksel anlamı olmamış. Cooke ve arkadaşlarının uygulamasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da ozon tedavisi uygulandı fakat bizim çalışmamızda ozon sistemik yolla değil torbalama yöntemiyle uygulandı. Biz çalışmamızda torbalama yöntemiyle uygulamanın Raynaud Sendromu' nda anlamlı sonuçlarını tespit etmedik(63).

Literatürde üst ekstremitenin kronik iskemik hastalıklarında topikal ozon uygulamasına ait herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Üst ekstremitenin kronik iskemik hastalıklarında ozon uygulamasına dair oldukça az sayıdaki çalışma da Raynaud Sendromunda otohemoterapi uygulamasıyla yapılan birkaç çalışmadan ibarettir. Bu prospektif çalışma sempatik blok ve topikal ozonun kullanıldığı ilk çalışma olacaktır.

Zhao ve arkadaşlarının(64) 35 hasta(66 ekstremit)e ya X-ray altında kimyasal torakal sempatektomi uygulamışlar. Sır bölgesinden girerek torasik vertebralarda 2. ve 3. torakal sempatik ganglionlara 2-3 ml % 5 lik fenol uygulamışlar. İlk uygulama sonrası 32 ekstremitede mükemmel, 12 ekstremitede iyi, 22 ekstremitede hiç etki görülmemiş. İlk uygulamadan 1-2 gün sonra gelişme olmuş ve 2 ekstremitede daha mükemmel etki, 6 ekstremitede daha iyi etki, 14 ekstremitede hiç etki görülmemiş. İlk tedavinin başarı oranı %78.8 bulunmuş. Sonuç olarak kimyasal torakal sempatektomi mini-invaziv, ucuz uygulaması kolay olduğu için Raynaud Sendromu tedavisinde ideal bir seçim olduğu kararına varmışlar. Bizim uygulamamızda da fenol gibi uzun etkili olmayan lokal anestezi kullanılmış ve özellikle soğuk su stres testi, harekette ve istirahatteki ağrı üzerine etkili olduğu görülmüştür.

Walsh ve arkadaşları(65) periferik damar hastalığı veya sempatik distrofisi olan hastalara lumbal sempatik zincire lokal anestezi(bupivakain), nörolitik(fenol) blokaj ve cerrahi ablasyon uygulamışlar. Lokal anestezi blokaj uyguladıkları 49 hastada ağrı ve plantar terlemede anlamlı azalma ve ayağın vazokonstriktör buz yanıtında, ayak sıcaklığı ve ayak kan akışında anlamlı bir artış meydana gelmiş. Daha sonradan bu hastaların 31 tanesine nörolitik blokaj uygulanmış ve aynı fizyolojik ölçütlerde efektif denervasyon olmuş. Bu hastalardan cerrahi sempatektomiye giden 6 hastada da lokal anestezi ve nörolitik blokaj uygulanan hastalarla sempatik aktivite ve kan akımındaki değişikliklerin aynı olduğu sonucuna varılmış. Walsh ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak bu çalışmada alt

ekstremitelerine yerine üst ekstremiteler periferik arter hastalarına sempatik blokaj uygulandı soğuk su stres testinde ısınma süresinde anlamlı kısalma, harekette ve istirahatte ağrıda VAS değerinde anlamlı azalma olduğu gözlemlendi.($p<0.05$)

Biedunkiewicz ve arkadaşlarının(66) intermittan kladikasyonu olan 10 hemodiyaliz hastasında uyguladıkları ozonlu otohemoterapi tedavisinin oksijen kontrollü tek kör çalışmasında ağrısız yürüme mesafesi ve maksimum yürüme mesafelerini değerlendirmişlerdir. Maksimum yürüme mesafesinde bazal değerlere göre %35, oksijen kontrol grubuna göre %22,7 anlamlı artışı gözlemişlerdir($p<0,01$ ve $p<0,03$). Ağrısız yürüme mesafesinde de bazal değerlere göre %71, oksijen kontrol grubuna göre %62,8 artış gözlemişlerdir($p<0,02$ ve $p<0,03$). Bu sonuçlarla ozon otohemoterapisinin periferik arteriel hastalığı olan hastalarda yürüyüş kabiliyetlerini artırdığı ve iskeminin klinik belirtilerini zayıflattığı düşünülmüştür. Bizim çalışmada ozon topikal yöntemle üst ekstremitelere uygulanmıştır. Topikal uygulama ile üst ekstremitenin iskemik klinik belirtileri olan istirahatte ve harekette ağrıda anlamlı değişiklik tespit edilmemiş ve bize topikal uygulamanın invaziv bir yöntem olan otohemoterapi kadar etkili olmadığını düşündük. Bunun için üst ekstremitenin iskemik hastalıkları ve Raynaud hastalarına invaziv ozon uygulaması ve topikal ozon uygulaması ile yapılan daha uzun süreli takiplerin yapıldığı çalışmalara gereksinim vardır.

Di Lorenzo ve arkadaşları(67) vazospastik hastalığı olan 6 hastaya torakoskopik sempatektomi uygulamışlar. Sempatik zincirin ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci ganglionlarına sempatektomi uygulanmış. Tüm hastaların bulgularında düzelme görülmüş ve daha fazla medikal tedaviye gereksinim duyulmamış. Bizim çalışmamız da lokal anesteziyle sempatik blokaj uygulandı ve istirahatte ve hareketteki VAS değerlerinde anlamlı azalma ve soğuk su stres testinde ısınma süresinde anlamlı kısalma görüldü. Bizim uyguladığımız bu uygulamaya üstünlüğü daha az girişimsel olmasıydı fakat daha uzun takipli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Klyscz ve arkadaşlarının(68) 77 yaşında sistemik sklerozlu sekonder Raynaud Fenomenli geçmişte medikal tedavi olarak kalsiyum kanal blokerleri, pentoksifilin ve i.v. prostoglandin tedavileri uygulanan ve başarılı olunmayan hatta kliniği daha da kötüleşen bir hastaya bir kaç hafta boyunca stellat ganglion blokajı uygulamışlar. Şikayetler ve raynaud atakları önemli ölçüde azalmış ve lokal soğuk testleri ile de doğrulanmıştır. Burada sistemik sklerozlu hastaların stellat bloktan fayda gördüğü ilk kez yayınlanmıştır. Bizim çalışmamızda da daha fazla hasta üzerinde yaptığımız uygulamada Raynaud Fenomenli hastalarda özellikle semptomlarında stellat ganglion blokajının olumlu etkilerini tespit ettik.

Roy ve arkadaşları(69) 55 yaşında sistemik sklerozisli ve sekonder Raynaud Fenomenli yaşam kaltesini etkileyecek yan etkiler görülmeye başlamış ve medikal tedavilere yanıt alınmaz durumdayken cerrahi periferik sempatektomi yapılmadan önce sürekli reyonel anestezi uygulanmış ve 80 dakika içinde dijital sıcaklıkta 32.3 den 34.4 dereceye yükselme görülmüş, ayrıca doppler ultrasound ile radial akımda artış görülmüş. Bu sebeple reyonel anestezinin Raynaud semptomlarında bizim çalışmamıza benzer şekilde etkili olduğu görülmüş.

Sonuç olarak periferik arter hastalıklarında ozon tedavisinin otohemoterapi yoluyla elde edilen anlamlı sonuçlar invaziv bir girişim olmayan torbalama yöntemiyle elde edilmedi. Sempatik blokaj ve sempatik blokaj ile birlikte ozon tedavisinin Raynaud sendromu semptomlarında etkili olduğuna dair anlamlı veriler elde ettik. Fakat sempatik blokaj ile beraber ozon tedavisinin sadece sempatik blokaj tedavisine anlamlı üstünlüğü görülmeydi. Bununla birlikte medikal ozonun sistemik uygulandığı, sempatik bloklarla karşılaştırıldığı ve daha uzun zaman dilimlerinde takip edildiği kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1) Medikal ozon tedavisinin üst ekstremitelerde kronik iskemik hastalıklarında istirahat ve harekette ağrıyı azaltıcı etkileri görülmemiştir. Ayrıca yapılan soğuk su stres testi ölçümlerinde değişiklik gözlenmemiştir.
- 2) Stellat ganglion bloğunun Raynaud hastalarında istirahat ve harekette ağrıyı azaltıcı etkileri görülmektedir. Soğuk su stres testi sonucunda parmak ucu ısısının daha hızlı arttığı gözlenmektedir.
- 3) Medikal ozon ile beraber stellat ganglion bloğunun raynaud hastalarında etkileri tek başına stellat ganglion bloğuyla aynı olduğu gözlenmektedir.
- 4) Stellat ganglion bloğu sırasında intravasküler enjeksiyon, subaraknoid enjeksiyon, nevralji, kas spazmı, pnömotoraks gibi komplikasyonlardan hiçbiri ile karşılaşılması.
- 5) Ozon uygulaması sırasında ozonun uzun süre inhalasyonu sonucu oluşabilecek komplikasyon olan vital organ ve akciğer hasarı ile karşılaşılması.
- 6) Üst ekstremitelerde kronik iskemik hastalıklarında medikal ozon tedavisinin ekstremitelerde torbalama ile major otoheterapi uygulama yöntemlerini karşılaştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Tiwari A, Salacinski H, Seifalian AM, Hamilton G. New prostheses for use in bypass grafts with special emphasis on polyurethanes. *Cardiovasc Surg* 2002;10:191-7.
2. Oto Ö, Açikel Ü, Çatalyürek H Video görüntüsü esliğinde bilateral torakal sempatektomi. *GKD Cer Derg* 1993; 3:141-4.
3. Rivers SP, Porter JM. Raynaud's syndrome, upper extremity vasospastic disorders, and small artery occlusive disease. In: Wilson SE, Veith FJ, Hobson II RW, editors. *Vascular Surgery: principles and practise*. New York: McGraw-Hill Book Company; 1987: 696-708.
4. Rutherford RB Raynaud's Syndrome. In: Porter JM, Edwards JM. *Vascular surgery*. Philadelphia: Pennsylvania 1995; 1: 961-76.
5. Haimovici H. Thoracoscopic Sympathectomy. In: McFadden PM, Hollier LH. *Haimovici's Vascular Surgery*. New York, 1996: 1118-26.
6. Bolster MB, Maricq HR, Leff RL. Office evaluation and treatment of Raynaud's phenomenon. *Clev Clin J Med* 1995;62:51-61
7. O'connor CM. Raynaud's phenomenon. *J Vasc Nurs* 2001;19 (3): 87-92.
8. Yao JS. Upper extremity occlusive disease. In: Greenfield LJ, editor. *Essentials of surgery: scientific principles and practice*. Philadelphia Lippincott-Raven 1997; p: 594-600.
9. Hernandez-Richter T, Angele MK, Helmberger T, Jauch KW, Lauterjung L, Schildberg FW. Acute ischemia of the upper extremity: long-term results following thrombectomy with the Fogarty catheter. *Langenbecks Arch Surg* 2001; 386:261-6.

10. Erentuğ V, Mansuroğlu D, Bozbuğa NU, Erdoğan HB, Eevli MG, Bal E ve ark. Akut arteriyel tikanıklarda cerrahi tedavi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2003;11:236-9.
11. Eskandari M, Yao JST, Pearce WH. Upper extremity occlusive disease. Available from: <http://www.emedicine.com/med/topic2776.htm>.
12. Belch JJ. The phenomenon, syndrome and disease of Maurice Raynaud. *Br J Rheumatol* 1990;29:162-7.
13. Cleophas TJM, Niemeyer MG. Raynaud's syndrome, an enigma after 130 years. *Angiology* 1993;3:196-209.
14. Priollet P, Vayssairat M, Hausset E. How to classify Raynaud's phenomenon: Long-term follow-up study of 73 cases. *Am J Med* 1987;83:494-501.
15. Herrick AL. Treatment of Raynaud's phenomenon: new insights and developments. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5(2): 168-74.
16. Generini S, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and vascular disease in systemic sclerosis. *Adv Exp Med Biol* 1999; 455: 93-100.
17. Haimovici H, Ascer E, Hollier LH, Strandness DE, Towne JB. Haimovici's Vascular Surgery. In: Haimovici H, Mishira Y, ed. *Nonatherosclerotic Diseases of Small Arteries*. Massachusetts: Blackwell Science In 1996: 575-6.
18. Davis E. The diagnostic puzzle and management challenge of Raynaud's syndrome. *Nurse Pract* 1993; 3: 21-5.
19. Wingley FM. Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* 1993;5:773-84.
20. Porter JM, Friedman EI, Mills JL Jr. Raynaud's syndrome: Current concepts and treatment. *Med Trib Ther* 1988;29:23-8.

21. Planchon B, Pistorius MA, Beurrier P, De Faucal P. Primary Raynaud's phenomenon: age of onset and pathogenesis in a prospective study of 424 patients. *Angiology* 1994;45:677-86.
22. Comparison of sustained-release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud's phenomenon: results from a randomized clinical trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2000;160: 1101-8.
23. Freedman RR, Mayes MD. Familial aggregation of primary Raynaud's disease. *Arthritis Rheum* 1996;39:1189-91.
24. Porter JM, Edwards JM. Occlusive and vasospastic diseases involving distal upper extremity arteries- Raynaud's syndrome. In: Rutherford RB, editor. *Vascular Surgery*. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 2000: 1170-83.
25. Rivers SP, Porter JM. Raynaud's syndrome, upper extremity vasospastic disorders, and small artery occlusive disease. In: Wilson SE, Veith FJ, Hobson II RW, editors. *Vascular Surgery: principles and practise*. New York: McGraw-Hill Book Company; 1987: 696-708.
26. Yetkin U, Gürbüz A. Raynaud fenomenine güncel yaklasım. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2002; 10: 56-62.
27. Pearson JD. The endothelium: its role in scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1991; 50 (suppl 4): 866-71.
28. Smyth AE, Bell AL, Bruce IN, McGrann S, Allen JA. Digital vascular responses and serum endothelin-1 concentrations in primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (11): 870-4.
29. Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. 2001; 357 (9273): 2042-8

30. Sakakibara H, Luo J, Zhu SK, Hirata M, Abe M. Autonomic nervous activity during immersion in cold water in patients with vibration-induced white finger. *Ind Health* 2002; 40 (3254-9).
31. Bridges MJ, Kelly CA. Raynaud's phenomenon affecting the tongue of a patient with scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (5): 472.
32. Hardwick JC, McMurtrie F, Melrose EB. Raynaud's syndrome of the nipple in pregnancy. *Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol* 2002; 102 (2): 217-8.
33. Mc Lafferty RB, Edwards JM, Taylor LM Jr, Porter JM. Diagnosis and long-term clinical outcome in patients presenting with hand ischemia. *J Vasc Surg* 1995; 22: 361 6.
34. Myckatyn SO, Russell AS. Outcome of positive antinuclear antibodies in individuals without connective tissue disease. *J Rheumatol* 2003; 30 (4): 736-9.
35. Yayıncıoğlu A, Arıbal D, Tatlıcıoğlu E, editors. *Cerrahi Damar Hastalıkları*. Ankara Türkiye Klinikleri Yayınevi 1978: 160-72.
36. Tse S, Lubelsky S, Gordon M, et al. The arthritis of inflammatory childhood myositis syndromes. *J Rheumatol* 2001;28:192-7.
37. Wingley FM. Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* 1993;5:773-84.
38. Coffman JD. Pathogenesis and treatment of Raynaud's phenomenon. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990;4:45-9.
39. Bolster MB, Maricq HR, Leff RL. Office evaluation and treatment of Raynaud's phenomenon. *Clev Clin J Med* 1995;62:51-61.
40. Middaugh SJ, Haythornthwaite JA, Thompson B, et al. The Raynaud's Treatment Study: biofeedback protocols and acquisition of temperature biofeedback skills. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2001; 26 (4): 251-78.

41. Brown KM, Middaugh SJ, Haythornthwaite JA, Bielory L. The effects of stress, anxiety, and outdoor temperature on the frequency and severity of Raynaud's attacks: the Raynaud's Treatment Study. *J Behav Med* 2001; 24 (2): 137- 53.
42. Smith CD, McKendry RJR. Controlled trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Lancet* 1982;2:1229.
43. Lambova SN, Müller-Ladner U. New lines in therapy of Raynaud's phenomenon. *Rheumatol Int* 2009 Feb;29(4):355-63
44. Levy Y, Sherer Y, Shoenfeld Y. Iloprost treatment of finger gangrene in a patient with Raynaud's syndrome. *Isr Med Assoc J* 2000;2:960-1.
45. Boubakri C, Bouchou K, Guy C, Roy M, Cathebras P. Masseter pain: An little known, undesirable effect of iloprost. *Presse Med* 2000;29:1935-6.
46. Silveri F, De Angelis R, Poggi A, et al. Relative roles of endothelial cell damage and platelet activation in primary Raynaud's phenomenon (RP) and RP secondary to systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 2001; 30 (5): 290-6.
47. Lowell RC, Gloviczki P, Cherry KJ Jr, et al. Cervicothoracic sympathectomy for Raynaud's syndrome. *Int Angiol* 1993 ; 12 (2) : 168-72.
48. Welch E, Geary J. Current status of thoracic dorsal sympathectomy. *J Vasc Surg* 1984; 1 (1): 202-14.
49. Bonica JJ. Sympathetic Nerve Blocks for Pain Diagnosis and Therapy. New York, Breon Laboratories, 1984.
50. Rauck R. Sympathetic nerve blocks: head, neck, and trunk. In: Raj PP ed. *Practical management of Pain*. 3rd ed. Missouri: Mosby Inc;2000:651-682.
51. Yegül İ. Sempatik Sinir Blokları. In: Erdine S; ed. *Ağrı*. 2nd ed. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri 2002:580-595.

52. Viebahn-Haensler R. Uygulama Biçimleri ve Kullanım Alanları; Ozonun Tıpta Kullanımı Medikal Ozon Oksijen Derneği 2005: 53-66
53. Gumulka J, Smith L: ozonation of cholesterol. J: Am Chem Soc 1983;105(7): 1972-1979
54. Smith LL: Cholesterol autoxidation of lipids. Chemistry and Physics of Lipids. 1987;44:87-125
55. A. Lee. V. Haensler Uygulama Biçimleri ve Kullanım Alanları; Ozonun Tıpta Kullanımı Medikal Ozon Oksijen Derneği 2005: 53-66
56. Rilling S: The basic clinical applications of ozone therapy. Ozonachrichten 1985; 4:7-17.
57. Riva-Sanseverino E: The influence of ozone therapy on the remineralization of the bone tissue in osteoporosis. OzoNachrichten 1987;6:75-79
58. Haddad E.B. et al. "Ozone Induction of Cytokine-Induced Neutrophil Chemotractant and Nuclear Factor-kB in al Lung: Inhibition by Corlicosteroids." Fed. Env. Biochem. Soc. (FEBS) Letters 379 (1996) 265-268
59. Rokitansky O, Rokitansky A, Trubel W, Viebahn R, Washüttl J : Wasser Berlin '81 (Proceedings 1981) Schulz S. "Ein neues Tiermodell zur integralen Messung von Heilvorgangen bei kleinen Labortieren am Beispiel von ozonisiertem Olivenöl." Dtsch. tierarztl. Wschr 1981;88: 60-64
60. Tse S, Lubelsky S, Gordon M, et al. The arthritis of inflammatory childhood myositis syndromes. J Rheumatol 2001;28:192-7.
61. A. Babacan, Ozon, Ozonterapi ve Klinik Kullanımı, Turkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28(Suppl):S245-S247

62. C. Köksal, D. Konukoğlu, M. Ercan, C. Arslan, K. Kazımoğlu, K. Bozkurt, Periferik Arter Hastalarında Lipid Peroksidasyonu ve Antioksidan Kapasite, GKDC Dergisi 1999; 7: 244-246
63. Cooke ED, Pockley AG, Tucker AT, Kirby JD, Bolton AE. Treatment of severe Raynaud's syndrome by injection of autologous blood pretreated by heating, ozonation and exposure to ultraviolet light (H-O-U) therapy. *Int Angiol.* 1997 Dec;16(4):250-4.
64. Zhao J, Dong GX, Luan JY. Experience in treatment of Raynaud's syndrome by chemical thoracic sympathectomy *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2003 Nov 25;83(22):1943-5
65. Walsh JA, Glynn CJ, Cousins MJ, Basedow RW. Blood flow, sympathetic activity and pain relief following lumbar sympathetic blockade or surgical sympathectomy. *Anaesth Intensive Care* 1985 ;13:18-24
66. Biedunkiewicz B, Tylicki L, Nieweglowski T, Burakowski S, Rutkowski B. Clinical efficacy of ozonated autohemotherapy in hemodialyzed patients with intermittent claudication: an oxygen-controlled study. *Int J Artif Organs* 2004 ;27:29-34.
67. Di Lorenzo N, Sica GS, Sileri P, Gaspari AL. Thoracoscopic sympathectomy for vasospastic diseases. *JLS* 1998;2:249-53.
68. Klyszcz T, Jünger M, Meyer H, Rassner G. Improvement of acral circulation in a patient with systemic sclerosis with stellate blocks. *Vasa* 1998 ;27:39-42.
69. Roy A. Greengrass M.D., Neil G. Feinglass M.D., Peter M. Murray M.D. and Stephen D. Trigg M.D. Continuous regional anesthesia before surgical peripheral sympathectomy in a patient with severe digital necrosis associated with Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2003;28: 354-358

