

PERİFERİK TIKAYICI ARTER HASTALIKLARINDA PROSTAGLANDİN E2'NİN ROLÜ

(The role of PGE2 in peripheral arterial occlusive disease)

Dr. Mustafa PAÇ (x)
Dr. İlker ÖKTEN (x)
Dr. Ahmet BAŞOĞLU (x)
Uz. Orhan Değer (xx)
Dr. Ebubekir BAKAN (xx)
Dr. Mehmet GÜNDOĞDU (xxx)

ÖZET:

1979, 1983, 1984 yıllarında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalb ve Damar Cerrahisi Anabilim dalında periferik obstrüktif damar hastalığı tanısıyla tedavi edilen hastalar üzerinde yapılan araştırmada; hastaların % 91 oranında sigara kullandıkları, % 61 oranında sosyo-ekonomik durumlarının zayıf olduğu, % 59.4 ünün aşırı soğuk bölgelerden müracaat ettikleri tesbit edilmiştir.

Buerger'li hastaların plazmalarında % 21.8 oranında kriyoglobulin mevcudiyeti tesbit edilmiştir. Bu, TAO'n otoimmün bir hastalık olduğunu düşündürmektedir.

Periferik obstrüktif damar hastalıklarında, PGE2 plazma seviyeleri yüksek bulunmuştur (kontrol grubu ortalama: 4.08 ± 1.61 Pg/0.1 ml, TAO'lu ortalama 14.25 ± 4.17 Pg/0.1 ml).

Sempatektomi yapıldıktan sonra hastalarda plazma PGE2 seviyesi düşük bulunmuştur (ortalama: 5.44 ± 2.04 Pg/0.1 ml). Bu durumun sempatik tonüsün kaybolmasıyla, iskeminin ortadan kalkmasına bağlı olarak vücutta PGE2 salgısının inhibisyonundan olabileceği düşünülmüştür.

Bu hastalarda, vakanın durumuna göre seçilen sempatektomi, intraarteriel vazodilatatör infüzyonu, femoral anjioplasti gibi tedaviler sonucu yüksek oranda semptomlarda düzeme, % 87.8 oranında ekstremitte kurtarılması temin edilmiştir.

(x) Atatürk Üniv. Tıp Fak. Göğüs Kalb Damar Cerrahi Anabilim dalından.

(xx) Atatürk Üniv. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim dalından.

(xxx) " " " " Dahiliye " "

Ülkemizde, özellikle Erzurum ve çevresinde arteriosklerozis obliterans (ASO) yanında, etiyojisi uzun süre tartışmalara yol açmış trombo anjitis obliterans (Buerger hastalığına sık hastalanmaktadır. Çoğu zaman patolojik ayırımına gerek duymadan aynı şekilde tedavi edilen bu iki hastalığı içine alan çalışmada hastalıkların etiyojisi, teşhis ve tedavi metotları, tedavilerin sonuçları incelenmiştir. Yine günümüzde kabul edilen "Prostağlandinlerin aterosklerotik lezyonlarda anahtar faktör oldukları..." (13) görüşü ve "Prostağlandinlerle vasküler yatakta vazokonstriksiyon'un blokajı " (8) gibi çalışmalardan hareketle, tromboanjitis obliterans (TAO) ve (ASO)'lu hastalarda radioimmunoassay (RIA) metoduyla tayin edilen tedavi öncesi ve tedavi sonrası prostalandin E2 (PGE2) plazma seviyelerinin kilinikle ilişkisi tartışılmıştır.

MATERYAL VE METOD

1979, 1983 ve 1984 yıllarında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalb Damar Cerrahisi Anabilim Dalına müracaat ederek Periferik Obstrüktif Damar hastalığı tanısı konulan 103 hasta tedavi edilmiştir.

Bunlardan 74 hastanın tedavi sonrası takipleri yapılarak sonuçları değerlendirilmiştir. 73 hasta erkek, 1 hasta kadın idi. En küçük yaş 18, en büyük yaş, 70, yaş ortalaması 40 idi. 34 hasta 40 yaş üzerinde, 40 hasta ise altında idi.

22 hasta Erzurum ve çevresi, 22 hasta Ağrı-Kars çevresi, 4 hasta Erzincan, 26 hasta Muş, Artvin, Gümüşhane ve Van'dan müracaat ettiler.

Hastaların meslek gruplarına dağılımı; çiftçi 31, memur 22 (Köyöğretmeni, müstahdem, çeşitli küçük memuriyetler), işçi 7, serbest meslek 13, ev kadını 1 dir.

Teşhis; klinik, anjiografik, histopatolojik bulgulara dayandırılmıştır.

Anamnezde, sigara kullanma süresi ve günlük sigara kullanımı, sosyo-ekonomik durum, ekstremitelerde renk değişikliği, üşüme ve soğukluk hissi, klodikasyon intermittans, istirahat ağrısı, ülserleşmiş iyileşmeyen yara sorularak araştırıldı. Elde edilen bilgiler tablolar halinde gösterilmiştir.

Fizik muayenede; ekstremitelerde renk değişikliği, ciltte atrofi, flebitis migrans ve ülserleşmiş yara gözle görülerek ekstremité cilt ısıları ölçülerek belirlenmişlerdir. Ekstremitelerde nabızlar palpe edilerek olup olmadıkları anlaşılmıştır.

Laboratuvar Tetkikleri: Rutin laboratuvar tetkikleri dışında hastalarda kalitatif olarak kriyoglobulin araştırılmıştır.

Muhtelif hastalıklarda, hatta arasına sağlam kişilerde bile soğukta serumun jel haline geçtiği müşahade edilir. Olay, kriyoglobulin denilen bir proteinden ileri gelir. Kriyoglobulin serumda ne kadar fazla miktarda ise serumun jel haline dönüşü o kadar yüksek ısıda olur.

Bu çalışmada klinik olarak ve histopatolojik tetkikte Buerger teşhisi konulan 32 hastada plazmada kriyoglobulin araştırılmıştır.

Hastaların kanı 37-40°C'de bekletilerek serumun ayrılması temin edildikten sonra aynı ısıda santrifüj yapılmıştır. Serum ayrıldıktan sonra bir gece buzdolabında +4°C'de bekletilip jel veya presipitasyon oluşması gözlenmiştir. Burada presipitasyon oluşmuşsa kriyoglobulinin hasta serumunda mevcut olduğu kanaatine varılmıştır:

Anjiyografi:

Uygulanacak tedavi metodunun ve tıkanıklığın yerini belirlemek için, 14 vakada gerek görülerek femoral anjiyografi uygulanmıştır.

Opak madde olarak % 76'lık iyot ihtiva eden ürografın kullanılmıştır. 6 vakada femoral arter eksplere edilerek 8 vakada perkütan radiopak teflon kataterle (Dezeret Pharmaoeetical Co., Inc. Sandy Utah 85070-16 GA 2 İN) femoral artere gidilerek anjiyografi gerçekleştirilmiştir.

Arter Biopsileri:

32 vakada genel anestezi altında gerçekleştirilen arter biopsiler anjiyografide tıkalı olduğu belirlenen veya nabız alınamayan a. tibialis posterior ve a. dorsalis pedisten alınmıştır.

Periferik damar hastalıklarında Preoperatif ve Postoperatif PGE2 Tayinleri:

Radioimmuno assay metoduyla plazmada PGE2 seviyeleri araştırılarak kanıtatif değer olarak sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışma, klinik ve anjiyografik olarak periferik damar hastalığı tanısı konulan 20 hastada ve 10 sağlıklı kontrol grubunda yapılmıştır. Kontrol grubunun fizik muayenesi yapılarak periferik vasküler patolojileri olup olmadığı belirlenmiştir.

Bütün vakalarda kan numuneleri aynı temel şartlarda elde edilmiştir. Postoperatif kanlar ağrısız dönemde alınmıştır. Numuneler femoral venden, her hastadan 10 ml. olarak dikkatli bir şekilde alınmıştır. Kanlar alındıktan sonra etilen diamin tetra asetik asid (EDTA) ihtiva eden tüplere konularak tüpler, parafinle kapatılıp bir iki kez sallanarak kanın pıhtılaşması önlenmiştir.

PGE2 düzeyinin saptanması iki aşamada gerçekleştirilmiştir.

- 1- Plazmadan prostaglandin ekstraksiyonu
- 2- Radioimmuno assay (RIA) metoduyla PGE2 tayini (8)

BULGULAR

Bu çalışmada, tedavi edilen 103 hastadan, 74'ünde etyolojik araştırma ve klinik değerlendirme yapılmış, teşhis ve tedavi metodları araştırılmıştır. Tedavi sonuçları klinik olarak değerlendirilmiştir. Preoperatif ve Postoperatif plazma PGE2 seviyeleri karşılaştırılmıştır. Bulgular tablolar halinde gösterilmiştir.

Tablo-1: Hastalardaki Şikâyetlerin Dağılımı.

ŞİKAYETLER	Hata sayısı
Renk değişikliği	62
Ekstremitede soğukluk	74
Klodikasyo intermittans	36
İstirahat ağrısı	38
Nekrotik ülser	33

Tablo-2: Vakalarda Sosyo-Ekonomik Durum

Sosyo-ekonomik durum	Vaka sayısı	% oranı
İyi	13	17.6
Kötü	61	82.4
T o p l a m	74	100.0

Tablo-3: Hastalarda Palpe Edilemeyen Nabızların Dağılımı.

Nabızlar	Tek tarafta Kayıp	Bilateral Kayıp
TP	2 Hasta	1 Hasta
DP	0 "	7 "
TP-DP	16 "	15 "
PA-TP-DP	18 "	9 "
FA-PA-TP-DP	4 "	2 "
T o p l a m	40 Hasta	34 Hasta

FA : Femoral arter

PA : Popliteal arter

TP : Arteria tibialis posterjor

DP : Arteria dorsalis pedis

Tablo-4: Klodikasyo İntermittans'lı Hastalarda Mesafeye Göre Dağılım.

Klodikasyo İntermittans Mesafesi	Hasta sayısı
20-50 Metre	3
50-100 "	5
100-200 "	18
200 metre üzeri	10
T o p l a m	36

Tablo-5: Hastalardaki Nekrotik Yara Dağılımı.

Nekrotik yara	Hasta sayısı
1 Parmak	16
2 "	11
2'den fazla parmak	3
Her iki ayakta	3
T o p l a m	33

Tablo-6: Hastalarda İçilen Sigara Miktarı ve Kullanım Süresi ile İlgili Dağılım

Sigara paketi Miktarı	Sigara Kullanma Süresi						Kullanmayan
	3-10 Yıl	10-20 Yıl	20-30 Yıl	30-40 Yıl	40-50 Yıl	50'den Fazla	
1/2 Paket	1	2	—	—	1	—	—
1 Paket	6	13	18	5	2	2	—
1 1/2 Paket	1	—	4	—	—	—	—
2 ve daha çok	—	3	5	3	2	—	—
T o p l a m	8	18	27	8	5	2	6

Tablo-7: Kriyoglobulin'in Plazmadaki Varlığı

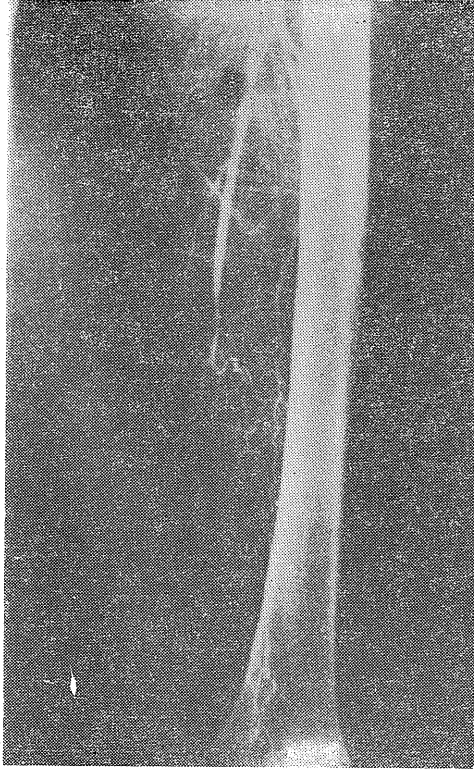
Kriyoglobulin varlığı	Vaka sayısı	% oranı
Kriyoglobulin (pozitif)	7	21.8
Kriyoglobulin (negatif)	25	78.2
T o p l a m	32	100.0

14 hastada femoral anjiyografi yapılmıştır. Hastaların % 50'sinde distal arterlerde, (a. tibialis posterior ve a. dorsalis pedis) tıkanıklık tesbit edilmiştir.

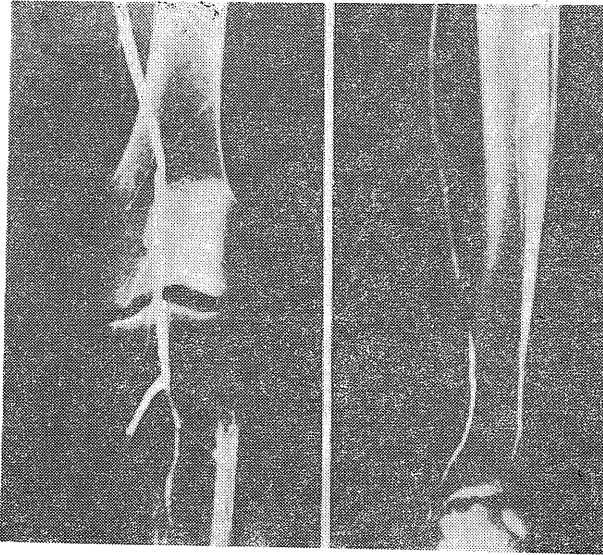
Tablo-8: Anjiyografide Arterlerin Tıkanma Yerleri

Tıkanık arter	Vaka sayısı	% oranı
a. femoralis superfisialis ve popliteal arter	7	50.0
a. tibialis posterior ve a. dorsalis pedis	7	50.0
Toplam	14	100.0

Çekilen anjiyografilerden ikisi aşağıda gösterilmiştir.



Resim-1: Supersifikal femoral arter tıkanıklığı.



Resim-2: Distal arterde tıkanıklık.

Arter Biyopsileri: 32 Vakada gerçekleştirildi. 17 vakada Buerger'e uyduğu, 10 vakada ateroskleroz, 5 vakada normal damar histolojisi görüldüğü rapor edilmiştir.

Kan lipid ve kolesterol tayinlerinde 12 vakada hiperlipidemi ve hiperkolesterolemi tesbit edilmiştir. Klinik olarak arterioklerozis obliterans düşünülen diğer vakalarda hiperlipidemi ve hiperkolesterolemi tesbit edilememesi laboratuvar imkânlarının iyi olmamasına bağlanmıştır.

Tablo-9: Vakalarda Uygulanan Tedavi Şekilleri

Uygulanan Tedavi	Hasta sayısı
Lomber Sempatektomi	Bilateral 29
	Tek taraflı 31
Lomber Sempatektomi + .A.E.K.	6
Lomber Sempatektomi + F.A.	5
Lomber Sempatektomi + A.E.K. + F.A.	3
T o p l a m	74

A.E.K: Arteria epigastrika inferior kanülasyonu

F.A.: Femoral anjioplasti

Plazma prostaglandin E2 değerleri :

Tablo-10: Normal ve Periferik Vasküler Patolojili Kişilerde Plazma Prostaglandin E₂ Değerleri.

Vaka Grupları	n	$\bar{x}$	SD	
Periferik vasküler patolojili (preop.)	20	14.25	4.17	t= 7.39
Kontrol	10	4.08	1.61	p< 0.001 çok önemli
Periferik vasküler patolojili (postop.)	20	5.44	2.04	t= 1.835
Kontrol	10	4.08	1.61	p> 0.05 önemsiz
Periferik vasküler patolojili (preop.)	20	14.25	4.17	t= 8.49
patolojili (postop.)	20	5.44	2.04	P<0.001 çok önemli

Tedavi sonucunda ikâyet ve semptomların kaybolması ile ilgili bulgular:

Tablo-11: Renk değişikliğinde düzelme durumu

Renk değişikliği	Vaka sayısı	% oranı
Düzelme olan	56	90.3
Düzelme olmayan	6	9.7
T o p l a m	62	100.0

Tablo-12: Klodikasyon intermittans'ta düzelme durumu.

Klodikasyon intermittans	Vaka sayısı	% oranı
Kaybolan	33	91.6
Mesefesi artan	3	8.4
T o p l a m	36	100.0

Tablo-13: Tedavi Sonucu İstirahat Ağrısı Düzelme Durumu

İstirahat Ağrısı	Vaka sayısı	% oranı
Kaybolan	28	73.7
Devam eden	10	26.3
T o p l a m	38	100.0

Tablo-14: Ameliyat Sonunda Vakalarda 3°C' ve Daha Fazla Ekstremitte Isı Artması Durumu.

Isı Değişikliği	Vaka sayısı	% oranı
3°C' ve fazla	63	85.1
Isı değişikliği olmayan	11	14.9
T o p l a m	74	100.0

Tablo-15: Vakalarda Ülserleşmiş Yaralarda düzelme Durumu

Ülser	Vaka sayısı	% oranı
Tam iyileşme olan	20	60.6
1 parmak amputasyonu ile iyileşme	9	27.2
Amputasyon (major)	4	12.2
T o p l a m	33	100.0

Tablo-16: Sadece Sempatektomi Yapılan Vakalarda Ülserleşmiş Yaralarda Düzelme Durumu

Ülser	Vaka sayısı	% oranı
Tam İyileşme olan	13	54.1
1 Parmak amputasyonu ile Amputasyon (major)	7	29.3
	4	16.6
T o p l a m	24	100.0

TARTIŞMA

Çalışmada, "Periferik Obstrüktif Damar Hastalıkları" genel bir kavram olarak kullanılmış olup, Buerger ve arterioskerozis obliterans'lı vakaları içine almaktadır. Vakaların teşhisi genellikle anamnez ve fizik muayene ile konulmuş olup, 14 vakada anjiyografi, 32 vakada histopatolojik inceleme yapılmıştır. Bütün hastalarda periferik vasküler patoloji mevcut olduğu halde ancak histopatolojik inceleme yapılan vakalarda kesin patolojik tanı konulabilmiştir. Bu nedenle "Periferik Obstrüktif Damar Hastalıkları" genel bir kavram olarak kullanılmıştır.

Bollinger ve arkadaşları, periferik vasküler patolojinin 40 yaş altında görülmesini Buerger için teşhiste esas kriterlerden biri olarak kabul etmektedirler (4).

Bu çalışmada incelenen 74 vakanın 40'ı 40 yaş altında, 34'ü 40 yaş üzerinde idi. 40 vaka (% 53) Buerger yaş grubu içinde idi.

Kliniğe müracaat eden hastaların 44'ü (% 59.4) Erzurum, Ağrı ve Kars'tan müracaat etmiştir. Soğuk bir iklimin hakim olduğu bu bölgeden müracaatların ekseriyeti teşkil etmesi Buerger'in etyolojisinde suçlanan soğuk faktörünün önemini vurgulamaktadır.

TAO'lu hastaların serumlarında biyolojik olarak dolaşan aktif immun komplekslerin önemli miktarlardaki mevcudiyetinin sigara içme ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (10). Sigara içilmesinin vasküler hasar meydana getirdiğini, bunun da sigarada mevcut karbon monoksit atfedildiğini, Gulati ve arkadaşları ifade etmişlerdir (10,11,12). Ayrıca diğer literatür verileri de sigaraya devam edilmesinin prognozu kötüleştirmediğini belirtmektedir (2,19).

Bu çalışmada incelenen ve tedavisi yapılan 74 vakadan 68'inin sigara kullandığı tesbit edilmiştir (% 91). Bu sonuç, % 85-100 oranında Buerger'lilerde sigara içilmesinin söz konusu olduğunu ifade eden literatür verileriyle uygunluk göstermektedir (4). Hastalığın kısmen sigara içmeyenlerde de görülmesi tütüne hassasiyet, viral enfeksiyon, beslenme dengesizliği gibi faktörlerin de birlikte bulunması inisiyal vasküler hasardan veya onu antijenik karakterinde değişiklikten sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (10,11,12,17).

Bazı araştırmacılar, sigaranın periferik vazospazmı, periferik iskemi yaparak arteriosklerozun gelişmesine yardım ettiğini kabul etmektedirler (25).

İncelenen vaka serisinde 61 vakanın (% 82.4) sosyo-ekonomik durumu kötü olup, yetersiz ve dengesiz beslendiği belirlenmiştir. Aynı seride % 91 oranında sigara kullanma alışkanlığının da birlikte olması literatürde suçlanan etyolojik faktörlerin bu çalışmada da belirgin şekilde hastalığı etkilediği anlaşılmıştır.

Şikayetler; Periferik obstrüktif damar hastalıklarında ekstremitelerde üşüme ve soğukluk, renk değişikliği (beyazlaşma, morarma, kızarıklık) klodikasyon intermittans, istirahat ağrısı, ekstremitelerinde iyileşmeyen yaralar genel şikayetlerdir (27,28).

Bu çalışmada, vakaların 33'ü (% 47.2) iyileşmeyen ülserleşmiş yara, 38'i (% 51.3) istirahat ağrısı ile müracaat etmişlerdir. Yani serideki hastaların ekserisi ileri devrede (ASO-ın 3-4 üncü devresi) müracaat etmişlerdir.

Bulgular; Periferik obstrüktif damar hastalığı tanısı konulan hastaların tamamında ilgili ekstremitede ısı düşüklüğü, 62 vakada (% 83.7) renk değişikliği tesbit edilmiştir. Nabız kontrollerinde 41 hastada tek taraflı veya bilateral distal nabız yokluğu tesbit edilmiştir.

Laboratuvar: Ateroklerozda plazmada mevcut lipid moleküllerinde ve lipid metabolizmasında esaslı değişikliklerin olması icabeder. Aterom plaklarının biyokimyasal tetkikinde kolesterol ve lipid elemanlara rastlanması bu teoriyi destekler mahiyettedir. Ayrıca bu hastalarda hemen daima kolesterd ve lipid seviyesi normalin üstündedir.

Gofman'ın çalışmaları plazmanın lipid protein komplekslerinin normalde hücreler tarafından assimile edilebilen küçük moleküllerden teşekkül ettiğini göstermiştir. Aterosklerozda ise plazma aksine çok büyük lipido-proteinleri ihtiva eder. Bunlar bir taraftan plazmanın kolloidal dengesini bozarlar, diğer taraftan endotel hücreleri tarafından assimile edilemezler. Böylece, filtrasyonla intima altına kadar gelerek burada birikirler (28).

Bu çalışmada, klinik olarak ASO düşünülen vakalarda plazma kolesterol ve lipid seviyeleri araştırılmıştır. 40 yaş üzerindeki ASO düşünülen 34 vakadan ancak 12'sinde (% 35.2) hiperlipidemi ve hiperkolesterolemi tesbit edilmiştir. Daha yüksek oranlarda tesbit edilmesi beklenirken, düşük oranda tesbit edilmesi laboratuvar imkânlarının yetersizliğine ve hatalı sonuçlara bağlanmıştır.

Sedimentasyon hızı tayininde hasta serisinde normal popülasyona göre değişiklik tesbit edilmemiştir.

Bollinger ve arkadaşları, ülserasyon olan vakalarda hafif sedimentasyon yükselmesi olduğunu ifade etmektedir (4).

Buerger'in etyopatogenezinde otoimmün olayların varlığı sözkonusudur. Bu immunolojik reaksiyonların arterit ve flebit'lerin sebebi veya tamir fenomeni- nin bir izahı olup olmadığı hala bilinmemektedir (4). Gulati ve arkadaşları TAO'lu hastaların serumlarında biyolojik olarak dolaşan önemli miktarda im- mün komplekslerin varlığını göstermişlerdir (10).

Sigara içilmesi, viral enfeksiyon, beslenme dengesizliği inisiyal vasküler ha- sar veya onun antijenik karakterinde değişiklikten sorumlu olabilir. Hasarlı endo- tel kendisinden başka bir antijen karakterine geçişerek deskuamasyonla veya sir- külatuar fagositler tarafından temizlenerek dolaşıma katılırlar. Bu durum spesifik antiarteriel antikorlar teşkil etmek üzere humoral sistemi etkiler. Arterial antikor- lar arteriel antijenlerle reaksiyona girerler, sirkülatuar immün kompleksleri teşkil ederler.

Buerger'lilerin serumlarında yüksek miktarda immün kompleksler dolaşım-
dan tamamen atılamayıp hedef arterlerde depo edilirler. Artan vasküler permeabi-
lite de bu depolanmaya yardım eder. Bundan sonra kompleman aktivasyonu ve
anjitis ortaya çıkar (10, 11,12,23,24).

Bollinger ve arkadaşları, vaka serilerinde % 23.3 immün kompleks pozitif-
liği göstermişlerdir (4).

Kess'ler ve arkadaşları, serebral TAO'da immün globulinlerin arttığını gös-
termişlerdir (16).

Bu çalışmada, hasta serumlarında 32 vakadan 7'sinde (% 21.8) kriyoglobu-
lin pozitifliği tesbit edilmiştir. Kalitatif bir metodla yapılan bu kriyoglobulin ta-
yin işlemiyle literatürde bildirilen Buerger'li hastaların kanlarında kriopresipitate
varlığı araştırılmıştır. Literatürle benzerlik gösteren sonuç (%21.8) elde edilmiştir.

Prostaglandinler :

Doymamış yağ asitlerinden türeyen prostaglandinler, çeşitli organ sistemle-
rinde fonksiyonların düzenlenmesinde bir çok işlerde katkıda bulunurlar.

Prostaglandin sentezi yapan enzimler vücutta bütün dokularda bulunurlar.
Prostaglandinlerin sentez maddeleri; hücre membranındaki fosfolipidler, koles-
terol esterleri ve trigliseridlerin içindeki doymamış yağ asitleridir. Bu asitler vü-
cutta sentez edilmezler, gıda ile dışardan alınırlar (7,15,22).

Günümüzde hayvan ve insanlar üzerinde yapılan araştırmalar aterosklero-
tik lezyonlarda prostaglandinlerin anahtar faktör olduklarını göstermektedir (13).

Jeuve ve arkadaşları (13), 40 ASO'lu ve 30 kişilik kontrol grubunda prostag-
landin plazma seviyelerini RIA metoduyla araştırmışlar ve kantitatif değerler bul-
muşlardır. Kontrol grubunda periferik venöz plazmada prostaglandinlerin seviye-
leri çok düşük bulunmuştur. Aksine ASO'lu vakalarda Tromboksan B2 ve PGE2
nin anormal derecede yüksek seviyeleri gözlenmiştir (Tromboksan B2, 222.97 $\pm$
320.84 Pg/ml, $\pm$ PGE2; 352.66 $\pm$ 235.54 ve 24.4 $\pm$ 3, p<0.01).

Gottlieb ve arkadaşları (8), PG I2, PGE2, ve PGE1'in tavşanların vasküler
yataklarında vazokonstriktör cevapları bloke ettiklerini gösterdiler. PGI2,
PGE2 ve PGE1 infüzyonları, norepinefrin, sinir stimülasyonu ve anjioten-
sin II'ye karşı vazokonstriktör cevapları bloke etmiştir. Tecrübeler endojen pros-
taglandinlerin vazokonstriktör etkiyi değiştirmediklerini göstermektedir (8).

Periferik obstrüktif damar hastalığı olan 20 vaka ve 10 kontrol grubunda tara-
fımızdan plazma prostaglandin seviyeleri RIA metoduyla araştırılmıştır. PGE2
kitinden başka prostaglandin kiti temin edilemediği için vazodilatatör etkisi güçlü
olan PGE2'nin plazma seviyeleri tedavi öncesi ve sonrasında araştırılmıştır.

Preoperatif olarak vakalarda ortalama PGE₂; 14.25 Pg/0.1 ml $\pm$ 4.17 Pg/0.1 ml, kontrol grubunda PGE₂; 4.08 $\pm$ 1.61 Pg/0.1 ml bulunmuştur (t= 7.39 p<0.001).

Jouve ve arkadaşları (13)'nin çalışmasında, prostaglandinlerle ateroskleroz arasındaki ilişki gösterilmek istenmiştir. Bu çalışmada ise periferik obstrüktif damar hastalıklarında iske mi nedeniyle plazmada PGE₂ seviyesinde değ iş iklik olup olmadığı araştırılmış tır. Seçilen vakalarda iske minin nedeni, bir kısmında ASO olduğu halde, bir kısmında TAO (Buerger) idi. Nitekim iskemik hastalarda, plazmada PGE₂ seviyesinde önemli derece yükselme olduğu belirlenmiştir (p<0.001). Bu yükselmenin nedeni ekstremitelerdeki iske miye karşı vücudun müdafa mekanizmasıyla güçlü vazodilatatör etkisi olan PGE₂'yi aş ırı derecede salgılaması olabilir. Ancak, bu endojen, PGE₂ artış ı vazokonstriktör etkiyi değ iş tirmemektedir (8).

Lomber sempatektomi yapılan ve iske misini kaybolan hastalarda plazmada PGE₂ seviyeleri de bu çalışmada araştırılmış tır. Ortalama PGE₂'nin postoperatif olarak, PGE₂; 5.44 $\pm$ 2.04 Pg/0.1 ml olduğu bulunmuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (t= 1.835 p > 0.05) fark önemsizdir.

Bu durum; sempatektomi ile damarlar üzerindeki sempatik sinir sisteminin vazokonstriktör etkisinin ortadan kaldırılması ile izah edilebilir. Sempatektomi sonucu vazodilatasyon meydana geldiğinde vazodilatatör etkili PGE₂ salgılanmasına itiyacı kalmamaktadır.

Sempatektomi öncesi ve sonrası plazma prostaglandin değ erleri arasındaki fark istatistiki açıdan önemli bulunmuştur (t= 8.49 p <0.001). Literatürde daha önce bu konuda yapılmış bir çalışma olmadığından tartışıl原因amıştır.

Bir vasküler patolojinin belirlenmesinde yoğun laboratuvar metodları nadiren gereklidir. Bilhassa periferik obstrüktif damar hastalıklarında hastaya fizik muayene ile kolayca teş his konulabilir. Şayet cerrahi rekonstrüktif bir müdahale düşünülüyorsa anjiyografi uygulanır (1).

Periferik damar hastalığının teş hisinde ve kan akımının değ erlendirilmesinde; ultrasonik Doppler tekniğı ile periferik sistolik basıncın ölçülmesi, efor halinde ve istirahatda ossilografiden istifade edilmektedir. Bu incelenemelerden sonra genellikle anjiyografik inceleme kullanılmaktadır (26).

Bu çalışmada, Doppler cihazı ve ossilografi imkânı olmadığından gerekli görüldüğünde anjiyografi ile yetinilmiştir.

Femoral arteriyografi; femoro-popliteal ve distal damarları görmek için kullanılmaktadır (27).

Direkt perkütan yolla yapılabildiğı gibi, femoral arter eksplore edilerek de yapılabilir.

ASO'da; anjiyografide ateromatöz plaklar ve daha çok proksimal arterlerde tıkanıklık ve stenozlar beklenir.

Buerger'de periferik ve segmenter daralma veya tıkanıklıkla, tıkanıklığın proksimalinden çıkan tırbüşön şeklinde kollateraller, ya da ağaç kökünün dallanması şeklinde terminal kollateral gelişmesi görülür (19). A. tibialis posterior, a. dorsalis pedis veya daha küçük arterlerde segmenter tıkanıklık ve tıkanma bölgeleri arasında anastomotik iştirakler tipiktir (27).

Bu çalışma sırasında 14 vakada uygulanan femoral anjiyografi sonucunda 7 vakada supersifisial femoral arter ve popliteal arterde çeşitli seviyelerde de tıkanıklık, 7 vakada da arteria tibialis posterior ve a. dorsalis pedis'te tıkanıklıklar tesbit edilmiştir. Anjiyografik bulgularla vakalarda rekonstrüktif cerrahi girişim imkânı olmadığı belirlenmiştir. Ancak, bunlardan 8 vakada femoral anjiyoplasti düşünülmüş ve tatbik edilmiştir. Yapılan bu uygulamalarla femoral anjiyografinin teşhis ve uygulanacak cerrahi girişimin seçiminde önemi gözlenmiştir.

Periferik obstrüktif damar hastalıklarında muhtelif tedavi metodları kullanılmaktadır. Bu tedavi metodları; oral ve paranteral vazodilatör ajan verilmesinden, rekonstrüktif vasküler cerrahi girişime kadar değişiklik arz etmektedir. ASO da, anjiyografik bulgulara dayanılarak rekonstrüktif cerrahi girişim imkânı aranmaktadır.

Rasmussen ve arkadaşları (25), vasküler cerrahi uygulayabildikleri hastalarda (ancak % 25'inde rekonstrüktif cerrahi uygulanabilmiş) amputasyonların önlebildiğini ifade etmişlerdir.

TAO'da rekonstrüktif cerrahi girişim imkânları genellikle olmadığından, vazodilatasyon temin edici müdahaleler ön plâna geçmektedir. Bu müdahalelerin başında regional sympatik ganglioektomi gelmektedir (27).

Bollinger ve arkadaşları (4), TAO'da trombotik ve inflamatuvar fenomenleri baskı altına almayı tedavide esas almışlardır. Aspirin, indometazinin önemli etkiye sahip olduğunu ifade etmektedirler.

Ciddi iskemik semptomların varlığında anti inflamatuvar tedavinin faydasız olduğunu kabul etmektedirler. Bu durumlarda sempatektominin vazodilatasyonla cilt perfüzyonunu artırarak ekstremitelerdeki lezyonların iyileşmesine yardımcı edilebilir (4).

Lambrech ve arkadaşları (19), Buerger'in tedavisinde lomber sempatektominin başlangıçta memnuniyet verici sonuçlarına rağmen, ileri dönemlerde amputasyonun söz konusu oluşumu ve sigaranın prognozu kötüleştirdiğini ifade etmektedir.

Lee ve arkadaşlar (20). Lomber sempatektomi yapılan ASO'lu hastalarda amputasyonun önlenmesinde, % 85,6'lık bir başarı rapor etmişlerdir. Loose ve arkadaşları (21), % 77'lik nekroz iyileşmesi ve ekstremitelerdeki kurtuluşunu temin ettik-

lerini bildirmişlerdir. Kim ve arkadaşlar (18), Ülseratif lezyonlu hastalarda lomber sempatektomiye müteakip % 62 oranında bir iyileşme veya ayağın yarısından daha az bir doku kaybı bildirmişlerdir.

Çoğu hekim, lomber sempatektominin cilt ısısında bir artış sağlamasına rağmen, sempatektomi sonucu ekstremitelerde total kan akımında bir artış olmadığını düşüncesindedirler. Şayet bir artış varsa, bu kısa sürelidir denilmektedir (20).

Berry ve arkadaşları (3), sempatektomiye müteakip, nekroz bulunan hastaların % 72'sinde hiç bir iyileşme olmadığını rapor etmişlerdir.

Bu çalışmada, 60 hasta sadece lomber sempatektomi, 6 hasta lomber sempatektomi + arteria epigastrika inferior kanülasyonu, 5 hasta lomber sempatektomi + femoral anjioplasti, 3 hasta da; lomber sempatektomi + femoral anjioplasti + a. epigastrika inferior kanülasyonu ile tedavi edilmişlerdir.

Lomber sempatektomi uygulanan hastalarda şikâyetlerde (renk değişikliği, ısı kaybı, klodikasyo intermittans, istirahat ağrısı, ülseratif yara) belirgin düzelme sağlanmıştır. Sadece lomber sempatektomi uygulanan 60 hastadan 24 hastanın ülseratif yarası mevcuttu. Bunlardan 13'ünde (% 54.1) tam iyileşme, 7 hastada da (% 29.3) 1 parmak amputasyonu ile iyileşme temin edilmiştir. Major amputasyon 4 vakada (% 16.6) uygulanmıştır. Lomber sempatektomi ile tedavi edilen vakalarda 1 parmak amputasyonu ile iyileşen ve tam iyileşen hastaların toplam sayısı 20 (% 83.4) dir.

Tedavi edilen 74 hastadan toplam 33 vakada ülseratif yara mevcut idi. 20 vakada (% 60.6) tam iyileşme, 9 vakada (% 27.2) 1 parmak amputasyonu ile iyileşme meydana gelmiştir. Her üç tedavinin uygulanması sonucu toplam 29 vakada; tam iyileşme ve 1 parmak amputasyonu ile iyileşme (% 87.8) sağlanmıştır. Görüldüğü gibi sadece lomber sempatektomi uygulanan vakalara nisbeten a. epigastrika inferior kanülasyonu ve femoral anjioplasti de uygulanan vakalarda ülseratif yara iyileşmesi daha yüksek oranda gerçekleşmiştir.

Lomber sempatektominin etkinliği konusunda zıt sonuçların elde edilmesine (literatürde), hastaların seçiminde standardizasyon temin edilememesi ve ameliyat sonrası hastaların sigara içmeye devam etmelerinin rol oynadığı kanaatine varılmıştır. Nitekim bu çalışmada ameliyat edilen ve major amputasyon yapılan 3 hastanın lomber sempatektomiden sonra da sigara içmeye devam ettikleri tesbit edilmiştir.

Periferik obstrüktif damar hastalıklarından, özellikle ASO'da amputasyon tehlikesiyle karşı karşıya olan vakalarda ekstremitenin kurtarılması için anjioplasti uygulanmaktadır.

Dotter ve Judkins'in (6), ilk olarak tarif ettiklerinden beri, aterosklerotik vas-küler stenoz ve tıkanıklıkların tedavisinde bir teknik olarak Amerika'da çok az

bir destek bulmuştur. Avrupada ise, femoral anjioplasti önemli sayıda hastada uygulanmıştır.

Perkütan transluminal anjioplasti Andreas Gruntzig tarafından bulunan özel balonlu kataterle 1974 yılından beri uygulanagelmektedir (9,14).

Katzen ve arkadaşları (14), periferik vasküler hastalıkların tedavisinde perkütan transluminal anjioplasti (PTA) nin etkinliğini değerlendirmek üzere bir çalışma yapmışlardır. Gruntzig, balonlu katateri ile 40 vakada yaptıkları çalışmada karşılaştıkları problemleri tartışmışlardır. Genellikle müdahale esnasında gelişen endotelial flapler, hematomlar, kollateral arterlerin kaybı, nadiren oluşan arterio-venöz fistüller başlıca komplikasyonlardır (14).

Katzen ve arkadaşları(14), PTA'ya büyük önem vermişlerdir. Ancak, PTA'dan sonra damarın uzun süreli açık kalması, hala cevap beklemektedir. Araştırmacılar PTA uyguladıkları damarlarda % 93'lük bir yıl açık kalma sağladıklarını rapor etmişlerdir. Belirlenen en uzun açık kalma süresi 2.5 yıldır.

Gruntzig ve Kumpe (9), 300'den fazla vakada uyguladıkları PTA sonucunda başlangıçta, femoropopliteal tıkanıklıklarda %84, iliak arterde %92'lik başarı sağlamışlardır. 2 yıl açık kalma oranı femoropopliteal tıkanıklıklarda % 72, iliak arterlerde, % 87 olmuştur.

Mevcut çalışmada, şiddetli iskemisi olan 8 hastaya femoral anjioplasti ile birlikte lomber sempatektomi uygulanmıştır. Tipik anjioplasti katateri olmadığından, teflon katater ve Fogarty kataterleri bu işlem için kullanılmıştır. Tıkalı segmentin delinmesinde güçlüklerle karşılaşmıştır. Anjioplasti uygulanan vakalarda amputasyon önlenmiştir. Uzun süreli takip sonucu elde edilememiştir.

Şiddetli iskemisi olan hastalarda, ekstremitayı kurtarmak için intraarterial infüzyon tedavisi de uygulanmaktadır.

Loose ve arkadaşları (21), sempatektomilerin başarısını artırmak için preoperatif devrede intraarteriel enjeksiyon ve infüzyon tedavisinin önemini vurgulamaktadır. Bu uygulamayla % 77'lik nekroz iyileşmesi ve ekstremita kurtarılması sağlanmışlardır.

Bu çalışma sırasında 9 hastaya lomber sempat ektomi ile birlikte a. epigastrika inferiora kanül konularak, intraarteriel volüm genişletici (Rheomacrodex = % 10'luk dextran) ve vazodilatatör (Ronicol = pridamol karbomat) 3-5 gün verilmiştir. Bu tedavilerin yukarıda da belirtildiği gibi, sadece lomber sempatektomi uygulanan hastalara nisbeten daha yüksek oranda (% 87.8) ülseratif yara iyileşmesi sağladıkları görülmüştür.

Vaka durumuna göre, tedavi edilen 74 hastada her üç tedavi şekli de uygulanmıştır. % 85.1 oranında 3°C'den fazla ısı artışı % 73.7'lik istirahat ağrısı kaybolması, % 91.6'lık klodikasyo intermittans kaybolması gözlenmiştir. Elde edilen

bu sonuçlarla, periferik obstrüktif damar hastalığı olan vakalarda iskeminin derecesine göre seçilecek tedavi ile semptomların kaybolmasının ve ekstremitenin en az zararla kurtarılmasının sağlanabileceği anlaşılmıştır.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar şöyle sıralanabilir:

- 1- Tedavi edilen hastaların ekseriyetinin 40 yaş altında ve Buerger yaş grubunda bulunduğu,
- 2- Hastalarda sosyo-ekonomik durumun ekseriyetle bozuk olduğu,
- 3- Sigara içme oranının yüksek olduğu,
- 4- Sigara içmeye devam etmenin prognozu kötü yönde etkilediği,
- 5- Buerger'lilerde serum kriyoglobulinlerinin yüksek seviyede bulunduğu,
- 6- Prostaglandin E2'nin periferik obstrüktif damar hastalığı olan vakaların plazmalarında, yüksek seviyede bulunduğu ve tedavi ile iskeminin ortadan kalkması halinde plazma prostaglandin E2 seviyesinin düştüğü,
- 7- Sempatektominin periferik obstrüktif damar hastalıklarının tedavisinde prognozu iyileştirdiği,
- 8- Vazodilatör ajanlarla intraarteriel tedavinin sempatektomiye destek olduğu,
- 9- Femoral anjioplastinin şiddetli iskemisi olan ve seçimi iyi yapılan vakalarda prognozu iyi yönde tekelediği müşahade edilmiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Abramson, D.I.: Vascular disorders of the extremities. Part I: Clinical assessment and differential diagnosis of chronic occlusive arterial diseases. Pract. Cardiol. 6 (10): 133-151, 1980.
- 2- Benyahia, B., Ammar, F., Sefrioui, A.L. et al.: Reflexicus sur la maladie de Leo Buerger, a propos de 23 observations. Mar chirurgie (Paris). 106 (9): 687-698, 1980.
- 3- Berry, R.E.L., Flotte, C.T., Coller, F.A.: A Critical evaluation of lumbar sympathectomy for peripheral arteriosclerotic vascular disease. Surgery. 37: 115, 1955.
- 4- Bollinger, A., Piquerez, M.j., Largiader, j. et Schreider. E.: Maladie de Buerger: concepts diagnostiques et therapeutiques actuels. Ann. Med. Interne. 134 (5): 436-440, 1983.
- 5- (125I) RIA kit, instruction manuel for the measurement of PGE2 in plasma and tissue samples New England Nuclear.

- 6- Dotter, C.T., Judkins, M.P.: Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technique and preliminary report of its application. *Circulation* 30: 654-670, 1964.
- 7- Goodman, L.S., Gilman, A.: The pharmacological basis of therapeutics VI. Ed. Mc Millan publishing. Co. Inc: New York, 668, 1980.
- 8- Gottlieb, A.L., Lipton, H.L., Parey, S.E. et al.: Blockade of vasoconstrictor responses by prostacyclin (PGI₂), PGE₂ and PGE₁ in the rabbit hindquarters vascular bed. *PROSTAGLANDINS. MED.* 4 (1): 1-11, 1980.
- 9- Gruntzig, A., Kumpe, D.A.: Technique of percutaneous transluminal angioplasty with the Gruntzig balloon catheter, *A.J.R.*: 132: 547-552, April, 1979.
- 10- Gulati, S.M. et al.: Significance of circulatory immune complexes in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Angiol.* May: 276-281, 1984.
- 11- Gulati, S.M., Madhra, K., Thusco, T.K., et al.: Autoantibodies in thromboangiitis obliterans. *Angiol.* 33: 642, 1982.
- 12- Gulati, S.M., Singh, K.S., Thusoo, T.K., Saha, K.: Immunological studies in thrombo-angitis obliterans (Buerger's disease). *Journal. Surg. Res.* 27: 287, 1979.
- 13- Jouve, R. et al.: Thromboxane B₂, 6-keto-PGF₁, PGE₂, PGF₂ and PGA₁ plasma levels in arteriosclerosis obliterans, risk factors, and arterial pathoanatomy. *Am. Heart. j.* 107 (1): 45-52, 1984.
- 14- Katzen, B.T., Chang, J.: Percutaneous transluminal angioplasty (PTA) with the Gruntzig balloon catheter: Technical problems encountered in the first forty patients. *Cardiovas.c Radiol.* 2: 3-7, 1979.
- 15- Kayaalp, O.: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. *Cilt: 2, Sh: 1158-1162, 1482-1495, Ankara, 1979.*
- 16- Kessler, C., Reuther, R., Berlitz, P., Carls, C., Hofmann, W.: CAT scan and immuno histochemical findings in a case of cerebral thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) *Eur. Neurol.* 23: 7-11, 1984.
- 17- Kjeldsen, K., Astrup, P., Wanstrup, J.: Ultrastructural intimal changes in the rabbit aorta after moderate carbonmonoxide exposure. *Atherosclerosis.* 16: 67, 1972.
- 18- Kim, G.E., Ibrahim, I.M., Imperato, A.: Lumbar Sympatectomy in end stage arterial occlusive disease. *Ann. Surg.* 183: 157-160, 1976.
- 19- Lambrecht, V.R., Franke, B. und Heinrich, P.: Diagnostische und therapeutische probleme bei der Endangitis obliterans. *Zbl. Chirurgie.* 108: 1414-1421, 1983.

- 20- Lee B.Y., Madden, j.L., Thoden, W.R., Mc. Cann, W.J.: Lumbar sympathectomy for toe gangrene longterm follow-up Am. j. Surg. 45: 398-401, 1983.
- 21- Loose, K.E., Arslan.U.: Langzeit beobachtung nach symathikoschirurgischen therapie für peripheren arteriellen durchblutungss, törungen-Fahrungen über 35 jahre Angiol. Abt. Klin.
- 22- The Medical Clinics of North America. Prostaglandins. jull, 1981.
- 23- Pardy, B. j., Lewis, j.D. and Eastcott H.H. 6. Preliminary experience with prostaglandins E1 and I2 in peripheral vascular disease Surgery. 88 (6): 826-832, 1980
- 24- Pfueller, S.L., Luscher, E.F.: The effects of immune complexes on platelets and their relationship to copmlement activation. Immunochemistry. 9: 1151, 1972.
- 25- Rasmussen, L.B., Eikhoeff, j.H. Chirstoffersen, j.K. et al.: Feasibility of vascular surgery in patients submitted to amputation for lower limb ischaemia Kobenhaun DNK. UGESKR. LAEG. 143 (32): 2019-2022, 1981 (Summ in Enqsh.).
- 26- Rieger, H.: General diagnosis and treatment of peripheral angiopathies (Germ) Klin. Gefeasser kranukungen, 3250 Engelskirchen GFR-THERAPIE WOCHE 30 (40): 646 S-6470, 1980.
- 27- Vardar, A., Özgür, M.: Damar cerrahisi (1) Sermet matbaası, İstanbul, S. 61, 1976.
- 28- Yaycioğlu, A., Aribal, D., Tatlıcıolu, E.: Cerrahi Damar Hastalıkları, S. 53-61, 1978.