

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

**PERİFERİK VASKÜLER HASTALIĞIN TEDAVİSİNDE  
İLOPROST'UN NİTRİK OKSİT, ASİMETRİK  
DİMETİLARJİNİN VE SEROTONİN'E ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Sefa ŞENOL**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Oktay BURMA**

**ELAZIĞ  
2011**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN .....

### DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi Standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Oktay BURMA \_\_\_\_\_

**Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç Dr. Oktay BURMA \_\_\_\_\_

**Danışman**

### Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_

## TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde büyük emekleri olan, yanında yetiŐdiđim için gurur duyacağım anabilim dalı başkanı, saygıdeğer hocam ve tez danıŐmanım Doç. Dr. Oktay Burma'ya ve üzerimde emekleri olan rahmetle andığımız hocam Prof. Dr. Ali Rahman'a ayrıca tayin nedeniyle aramızdan ayrılan Yrd. Doç. Dr. Cengiz olak'a, aramıza sonradan katılan Yrd. Doç. Dr. Ayhan Uysal'a, tezimde laboratuvar çalıŐmalarımnda yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Dilara Kaman'a, uzmanlık eğitimim süresince her konuda bana yardımcı olan Prof. Dr. M. Kemal Bayar'a teŐekkürlerimi sunarım.

İhtisasım boyunca çalışma arkadaŐlarım Dr. Abdulgani Kılıç'a, Dr. Murat zgler'e, Dr. M. Aydın Kahraman'a, Dr. Ertuğrul Ertuğrul'a, Dr. Mehmet zer'e Kalp Damar Cerrahisi Kliniğinin değerli hemŐireleri ve personeline teŐekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca eğitimimde desteklerini esirgemeyen sevgili aileme, yardım ve özverilerini esirgemeyen değerli eŐim Dr. Arzu Şenol'a teŐekkürü bir borç bilirim.

## ÖZET

Periferik Arter Hastalığı (PAH), ateroskleroza bağlı olarak bir veya daha fazla periferik arterin parsiyel ya da total obstrüksiyonu olarak tanımlanır. Periferik Arter Hastalığı prevalansı yaşla yakından ilgilidir ve 50 yaş öncesinde %5 iken 65 yaş civarında %10, 80 yaş ve üzerindekilerde %25 görülür.

Şiddetli iskemisi olan olguların yaklaşık % 39'unda revaskülarizasyon uygulanamamaktadır. Bu hastalarda amputasyon cerrahisine gereksinim daha fazla olmaktadır ve ancak %25 hastada ekstremitte kurtulabilmektedir. Bu nedenle periferik arter hastalarında ilaç tedavisi büyük önem arz etmektedir.

Son yıllarda yeni bir tedavi alternatifi olarak gündeme gelen İloprost tedavisinin, trofik lezyon iyileşmesinde, istirahat ağrısının giderilmesinde, amputasyon oranlarının düşmesinde ve genel mortalitenin azaltılmasında olumlu etki gösterdiği bildirilmektedir.

Bu çalışmaya yapılan tetkikler sonucunda cerrahi yada endovasküler girişim şansı olmayan ve medikal tedavi kararı verilen 30 olgu (19'u erkek, 11'i kadın, yaş aralığı ise  $60,7 \pm 13,7$ ) alındı. Olgulara iloprost infüzyonu ön kol venlerinden 0,5 ng/kg/dk dozunda 16 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde başlandı.

Bu çalışmada periferik arter hastalarında iloprost kullanılan hastalarda dolaşımdaki ADMA (asetil dimetil arjinin), Serotonin, NO (nitrik oksit) gibi endotelial fonksiyonlarda görev alan parametreler üzerindeki etkinliğinin araştırılması hedeflenmiştir. Sonuç olarak iloprost tedavi öncesi ve sonrası ADMA değerleri anlamlı iken ( $p=0,001$ ), Serotonin ( $p=0,82$ ) ve NO ( $P= 0,16$ ) değerleri istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Bulgularımıza göre cerrahi tedavi şansı olmayan PAH olan hastalarda iloprost tedavisi sonrası prognozun değerlendirilmesinde özellikle ADMA'nın dikkate alınabileceği bir parametre olabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** İloprost, Nitrik Oksit, ADMA, Serotonin

## ABSTRACT

### AT TREATMENT OF PERIPHERAL VASCULAR DISEASE EFFECTS OF ILOPROST ON NITRIC OXIDE, ASYMETRIC DIMETHYLARGININE AND SEROTONINE

Peripheral arterial diseases (PAD) is defined as total or partial obstruction of one or more peripheral artery as a consequence of atherosclerosis. PAD is an important cause of morbidity that also affects quality of life of the patient. Prevalance of PAD is closely related with age that it is about 5% before the age of 50, 10% around the age of 65 and 25% above the age of 80.

Revascularisation is not recommended in 39% of the cases with severe ischemia. In such cases, amputation surgery is needed and extremities are saved in only 25% of the patients. Therefore, pharmacological treatment in PAD is very important.

Iloprost treatment has been an important alternative method of treatment in the recent years. It has been reported that iloprost is effective in trophic healing of lesions, reduction of pain at rest, decrease of the need for amputation and decreased rate of mortality.

Thirty patients (19 men and 11 women, mean age  $60,7 \pm 13,7$  ) who have any chance of surgery or endovascular intervention with detailed examination were included to study. Iloprost infusion were applied via forearm veins 0.5 ng/kg/min. rate for 16 hours.

In the present study, we have aimed to investigate effects of iloprost on indicators of endothelial function such as acetyl dimethyl arginin (ADMA) , serotonin and nitric oxide (NO) in patients with PAD. We have determined that there is a significant difference in serum ADMA ( $p= 0,001$ ) levels of pre- and post-iloprost treatment. However, no significant changes were observed in serotonin ( $p= 0,82$ ) and NO ( $p= 0,16$ ) levels.

We conclude that ADMA may be an important parameter in monitoring the prognosis and effects of iloprost treatment in PAD patients who had no chance of surgical treatment.

**Key Worlds:** Iloprost, Nitric Okside, ADMA, Serotonin

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>viii</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Periferik Atardamar Hastalığı	1
1.1.1. PAH'ın Etiyolojisi	2
1.1.1.1 Tromboanjitis Obliterans (Buerger Hastalığı)	3
1.1.1.2. Aterosklerozis Obliterans (ASO)	3
1.1.2. Ateroskleroz	5
1.1.2.1. Ateroskleroz Epidemiyolojisi	5
1.1.2.2. Ateroskleroz Patogenezi	6
1.1.2.3. Aterosklerozun Histopatolojisi	6
1.1.4.Tanı	9
1.1.4.1. İnvaziv Olmayan Tanı Yöntemleri	9
1.1.5. Tedavi	15
1.1.5.1. Risk Faktörlerinin Azaltılması	16
1.1.5.2. Egzersiz Tedavisi	16
1.1.5.3. Periferik Atardamar Hastalıklarında Revaskülarizasyon	17
1.1.5.5. Cerrahi Tedavi	21
1.1.5.6. İlaç Tedavisi	22
1.1.5.6.1. Antikoagulan Tedavi	22
1.1.5.6.2. Antiagregan Tedavi	23
1.1.5.6.3. Vazodilatör Tedavi	25
1.2. İloprost	26
1.2.1. Genel Bilgi	26
1.2.2. Periferik Vasküler Hastalıkta İloprost Kullanımı	32

1.2.3. Dozaj ve Uygulama Şekli	33
1.2.4. Tolerans	34
1.3. Nitrik Oksit	35
1.3.1. Genel Bilgi	35
1.3.2. Nitrik Oksitin Yapısı	36
1.3.3. Nitrik Oksitin Biyosentezi	36
1.3.4. Nitrik Oksit Sentaz İzoenzimleri	37
1.3.5. Nitrik Oksitin Biyolojik Etkileri	37
1.3.6. Endotel Hücresi ve Nitrik Oksit	38
1.3.7. Nitrik Oksitin Sentezini Etkileyen Faktörler	39
1.4. Metil Arjininler	39
1.4.1. Metil Arjininlerin Oluşumu ve Çeşitleri	39
1.4.2. ADMA	41
1.4.3. ADMA Metabolizması	41
1.4.4. ADMA ile İlişkili Hastalıklar ve Patofizyolojik Olaylar	43
1.4.4.1 Renal Hastalıklar	43
1.4.4.2. Diyabet	43
1.4.4.3. Kardiyovasküler Hastalıklar	43
1.4.4.4. Homosistein ve ADMA	44
1.4.4.5. Karaciğer Yetmezliği ve Siroz	45
1.4.4.6. Hemorajik Şok	45
1.4.5. ADMA Düzeyini Azaltma Stratejileri	45
1.5. Serotonin	46
1.5.1. Serotoninin Uptake, Sentez ve Metabolizması	46
1.5.2. Serotoninin Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	47
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>49</b>
<b>3. BULGULAR</b>	<b>51</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>54</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>61</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>88</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Lezyonlarının tutulum yüzdesi ve bulgu lokalizasyonları	2
<b>Tablo 2.</b> TAO ile ASO arasındaki farklar	4
<b>Tablo 3.</b> Fontaine-Rutherford evreleme sistemi	8
<b>Tablo 4.</b> Nitrik oksit ile ilişkili nitrojen metabolitleri	36

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	Vasküler hastalığın gelişme aşamaları	6
<b>Şekil 2.</b>	Aorto-iliyak lezyonlar için TASC sınıflaması.	19
<b>Şekil 3.</b>	Femoral popliteal lezyonlar için TASC sınıflaması.	20
<b>Şekil 4.</b>	İloprost'un mikrodolaşım üzerine etkileri	29
<b>Şekil 5.</b>	İloprost'un farmakolojik etkileri	30
<b>Şekil 6.</b>	NO biyoyararlanımının azalmasına sebep olabilen faktörler	39
<b>Şekil 7.</b>	Arjinin ve metil arjinin türevleri	40
<b>Şekil 8.</b>	ADMA metabolizması.	42
<b>Şekil 9.</b>	Homosistein metabolizması	44
<b>Şekil 10.</b>	Serotonin Sentezi	48
<b>Şekil 11.</b>	Olguların birinden ( PAH'da BT Anjiyografisi ) örnek görüntü	53

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ABI</b>	: Ayak Bileği-Kol Basıncı Oranı
<b>ACE</b>	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
<b>ADP</b>	: Adenozin Difosfat
<b>AHA</b>	: Amerikan Kalp Cemiyeti (American Heart Association)
<b>ASA</b>	: Asetil Salisilik Asit
<b>ASO</b>	: Aterosklerozis obliterans
<b>AT III</b>	: Antitrombin III
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>DM</b>	: Diabetüs Mellitüs
<b>DSA</b>	: Dijital Subtraksiyon Anjiyografi
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
<b>HL</b>	: Hiperlipidemi
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>MI</b>	: Myokard İnfarktüsü
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>PAF</b>	: Platelet Aktive Edici Faktör
<b>PAH</b>	: Periferik Atardamar (Arter) Hastalığı
<b>PDE</b>	: Fosfodiesteraz
<b>PGE1</b>	: Prostoglandin E1
<b>PGI2</b>	: Prostaglandin
<b>PTFE</b>	: Politetrafluroetilen
<b>sAMP</b>	: Siklik Adenozin Monofosfat
<b>TAO</b>	: Tromboanjitis Obliterans
<b>TASC</b>	: Trans Atlantic İnter-Society Consensus (Atlantik ötesi cemiyetler arası fikir birliği)
<b>TXA2</b>	: Tromboksan A2
<b>USG</b>	: Ultrasonografi

## 1. GİRİŞ

Periferik arter hastalıkları (PAH) korunma ve tedavi gerektiren, iyi tedavi edilmemiş olgularda değişik düzeyde alt ekstremitte amputasyonuna kadar giden ciddi bir sağlık sorunudur ve damar hastalıkları içerisinde de alt ekstremitenin kronik tıkaçıcı arter hastalıkları mortalite ve morbidite açısından önem taşımaktadır (1). Bulgular, arteriyel sistemdeki daralma ve tıkanmalara bağlı olarak gelişen iskemi sonucu ortaya çıkan intermittent kladikasyo (yürüme sırasında bacak kaslarındaki ağrı) en erken ve en sık görülen bulgudur (2). En ciddi bulgu ise alt ekstremitenin ülserasyon ve kangrenidir (3,4). Yeni girişimsel olmayan tekniklerle, belirti olmayan birçok kişinin PAH olduğu tespit edilebilmektedir (5). Periferik arter hastalığı yaşla yakından ilişkilidir. Genel olarak alt ekstremitelerin belirti vermeyen kronik atardamar tıkanıklıklarına 50 yaş öncesinde %5 oranında rastlanırken, 55 yaş üzerinde %15 oranında görülmektedir ve kladikasyoya ise 55 yaş üzerinde %5 oranında rastlanılmaktadır (6). Yaş arttıkça kladikasyo şikâyetinin sıklığı da artmakta olup, 65 yaş civarında %10, 80 yaş ve üzeridekilerde %25 görülür. Alt ekstremitelerin kronik atardamar tıkanıklıklarının ileri evreleri olan istirahatta ağrı ve kangrenleri içeren kritik iskemi tablosuna 1: 2500 oranında rastlanmaktadır (7,8).

Bu çalışmada toplumda önemli bir sıklıkla görülen ayrıca mortalite ve morbidite açısından önem taşımakta olan PAH'da, yapılan görüntüleme tetkikleri sonucunda olguların revaskülarizasyona uygun olmadığına karar verilen olgularda İloprost tedavisinin ADMA, NO, Serotonin üzerindeki etkilerinin araştırılması hedeflendi.

### 1.1. Periferik Atardamar Hastalığı

Periferik Atardamar (Arter) Hastalığı, damar içi sertleşmesine bağlı olarak bir veya daha fazla periferik atardamarın lokal ya da tam tıkanıklığı olarak tanımlanır.

İntermitan kladikasyo, egzersizle ortaya çıkan ve dinlenmekle geçen alt ekstremitte ağrılarıdır. Bu yakınma kronik arteriyel yetersizliğin önemli bir belirtisidir. İntermitan kladikasyo belirli bir mesafede yürümekle ortaya çıkmaktadır. Kramp tarzındadır ve dinlenmekle 2-5 dakikada geçer ve tıkanıklığın yerine göre ağrının yeri değişir (Tablo-1). Aterosklerotik lezyonlar için en önde gelen bölgeler, atardamarların ayrılma bölgeleri ve uyluğun alt 1/3'ünde bulunan Hunter kanalıdır.

Alt ekstremitelerin tıkaçıcı atardamar hastalıklarının doğal seyri tahmin edildiğinden iyidir. Bulgusuz tıkaçıcı atardamar hastalıklarına sık rastlanılmasına rağmen bu hastalarda 5 yıllık ölüm riski % 4'tür ve bu hastaların ancak % 7-15'inde hastalık bulgulu hale gelip kladikasyo gelişebilir. Bu yüzden bulgusuz bir hastada anjiyografik olarak tıkaçıcı bir lezyon gösterilmesi kötü seyri gösteren bir bulgu değildir (9). Kladikasyosu olan hastaların ancak % 20-30'unda alt ekstremitte tıkaçıcı atardamar hastalığında ilerleme görülür, % 5 hastada cerrahi girişim gerekir ve % 1-2 oranında ekstremitte kaybı ile sonuçlanır (10). Ancak kladikasyolu hastalarda yaşam beklentisi düşüktür ve 5, 10 ve 15 yıllık ölüm oranları sırasıyla %30, %50 ve %70 oranındadır (11). Kritik iskemi tablosu hem ekstremitte hem de sistemik olarak kötüleşme işaretidir ve bu hastalarda ekstremitte kaybı riski % 25'in üzerindedir ve daha da önemlisi 5 yıllık ölüm oranları %50'nin üzerindedir (12). Kritik iskemili hastalardaki ölümlerin %60'ından kardiyovasküler olaylar, %12'sinden serebrovasküler hastalıklar, %10'undan ise diğer damarsal olaylar sorumludur (6,11).

İntermitan kladikasyo, egzersizle ortaya çıkan ve dinlenmekle geçen alt ekstremitte ağrılarıdır. Bu yakınma kronik arteriyel yetersizliğin önemli bir belirtisidir. İntermitan kladikasyo belirli bir mesafede yürümekle ortaya çıkmaktadır. Kramp tarzındadır ve dinlenmekle 2-5 dakikada geçer ve tıkanıklığın yerine göre ağrının yeri değişir (Tablo-1). Aterosklerotik lezyonlar için en önde gelen bölgeler, atardamarların ayrılma bölgeleri ve uyluğun alt 1/3'ünde bulunan Hunter kanalıdır.

**Tablo 1.** Lezyonlarının tutulum yüzdesi ve bulgu lokalizasyonları

<b>Lezyon yeri</b>	<b>Tutulum yüzdesi</b>	<b>Bulgu Lokalizasyonu</b>
Aortoiliak	% 24-30	Kalça
İliofemoral	% 4	Kalça, uyluk
Femoropopliteal	% 50	Uyluk
Popliteal	% 5	Diz çevresi
Krural arterler	% 17	Baldır

### **1.1.1. PAH'ın Etiyolojisi**

İntermitan kladikasyonun en sık nedeni aterosklerozdur. Takayasu arteriti ve Dev hücreli arterit'in de arasında bulunduğu çeşitli arteritler, Buerger hastalığı,

fibromuskuler displazi, akut arter tıkanıklıklarının bir bölümü, konnektif (bağ) doku hastalıkları, iliak arterlerde bir gelişim anomalisi olan persistan siyatik arter, popliteal arterin kistik hastalığı ve popliteal arterin bir lokalizasyon anomalisi olan popliteal tuzak sendromu intermitan kladikasyo nedeni olabilir. Bununla birlikte hastaların büyük kısmında neden Aterosklerozis obliterans'tır (ASO) (6,13).

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

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

Bakteriyel enfeksiyon, kan elementlerindeki değişimler, alerji, otoimmünite ve anormal hormon düzeyleri neden olarak gösterilmekle birlikte, TAO'nun nedenleri tam olarak bilinmemektedir. En somut nedenin tütüne aşırı duyarlılık veya alerji olduğu, hastalar incelendiğinde ortaya çıkmaktadır. Aktif ve pasif sigara içicilerde ekstremitelere ciddi travma, endotel hasarı, pıhtılaşma artışı, fibrin yıkımında azalma ve sonucunda trombus oluşumu ile otoimmün bir olayın devreye girmesi nedeniyle patolojinin belirdiği düşünülebilir. TAO'nun HLA-B9 ve HLA-B5 antijenleriyle ilişkisi kanıtlanmıştır. Buerger, TAO'yu 3 aşamaya ayırmaktadır. Buna göre önce intima, media ve adventisyadaki hücre infiltrasyonunu takiben oluşan trombus daha sonra organize ve rekanalize olmakta, hücre inflamasyonu ilerlemekte, sonuçta atardamar duvarının katlarına yayılan tromboanjitis oluşmaktadır. İlk tanımlandığı günden bugüne dek yapılan çalışmalar TAO'nun ASO'dan tamamen farklı bir patoloji olduğunu göstermiştir (Tablo 2) (14).

#### **1.1.1.2. Aterosklerozis Obliterans (ASO)**

Gelişmiş toplumlarda yaştan bağımsız olarak alt ekstremitte tıkaçıcı atardamar hastalıklarının en sık nedeni ASO'dur. ASO öncelikle geniş ve orta çaplı atardamarları tutan dejeneratif bir hastalıktır. Damarın en içteki katmanı olan intimanın altında fibröz matriks, lipid ve doku artıklarının toplanması ile oluşur. Bu şekilde damar lümeninde darlıklar veya tıkanıklıklar ile seyrederek doku beslenmesinin bozulmasına neden olur (15). Genellikle darlık damar çapının % 50'sini tıkaçıncaya kadar hemodinamik etkiye yol açmaz. Oluşan hemodinamik değişiklikler yani distalde perfüzyon basıncında düşme Poiseuille yasası ile açıklanır.

Ana hatları ile; darlığın çapı, dar olan segmentin uzunluğu ve ardışık darlık sayısı perfüzyon basıncında oluşan düşmeye etkiyen başlıca faktörlerdir. Dar olan segmentten kan geçerken bu bölümde akım hızlanır ve darlık geçildiğinde ise türbülans ve akım hızında belirgin bir düşüş olur. Zamanla darlık daha da ilerleyince belirli bir darlık düzeyinde damar tromboze olarak tıkanır (16). Damar arasındaki basınç farkı kollateral akımın gelişimini sağlayarak, distaldeki azalan kan akımını karşılamaya çalışır. Bu sayede damar tam olarak tıkanrsa bile distalin perfüzyonu kollaterallar aracılığı ile devam eder. Ancak bu olay belirli bir süre gerektirdiği için akut tıkanıklıklarda koruyucu etki göstermeyebilir.

**Tablo 2.** TAO ile ASO arasındaki farklar

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

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

Risk faktörleri:

- Genetik
- Yaş
- Sigara
- Hiperlipidemi
- Hipertansiyon
- Diyabetes Mellitus
- Hiperhomosisteinemi
- Erkek cinsiyet
- Obezite
- Hiperkoagulasyon

Diyabet hala güçlü bir risk faktörüdür ayrıca gangren ve amputasyonla ilişkili bulunmuştur (17). Sigara içiciliği, PAH'ında koroner atardamar hastalığına göre daha fazla ilişkiliyken, kolesterol yüksekliği daha az önemlidir. Sigara içmeye devam edilmesi, kladikasyonun ilerlemesinde ve alt ekstremitte iskemisinin artmasında en önemli risk faktörüdür (18). Bu risk faktörlerinin sayısı arttıkça PAH riski de artar. (19).

### **1.1.2. Ateroskleroz**

Ateroskleroz; koroner atardamarlar, aort, iliofemoral atardamarlar, karotis ve daha düşük sıklıkla kafa içindeki atardamarları içeren büyük ve orta çaplı atardamarların fokal intimal hastalığıdır (20,21). Atardamar intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoproteinlerin birikmesine karşı karmaşık bir inflamatuvar ve fibroproliferatif yanıtın meydana gelir (20).

#### **1.1.2.1. Ateroskleroz Epidemiyolojisi**

Aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilenmenin erken çocukluk döneminde aorta da görüldüğü bilinmektedir. Ancak bugün aterosklerozun fetal gelişme döneminde, özellikle hiperkolesterolemisi olan annelerin fetüslerinde başladığı biliniyor (22).

Etiyolojik, patofizyolojik, klinik ve epidemiyolojik açılardan karmaşık olmasına rağmen ateroskleroz önlenabilir bir hastalıktır. Klinik çalışmalar aterosklerotik klinik olayların insidansının çok fazla varyasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır. Aterosklerotik hastalıkların insidansı nispeten kısa süreler içerisinde

hem olumlu hem de olumsuz yönde radikal olarak değişebilmektedir. Bu değişiklikler sadece genetik faktörlerle açıklanamayacak kadar hızlı ve sıktır. Bu da akla çevresel ya da davranışsal değişikliklerin etkilerini getirmektedir.

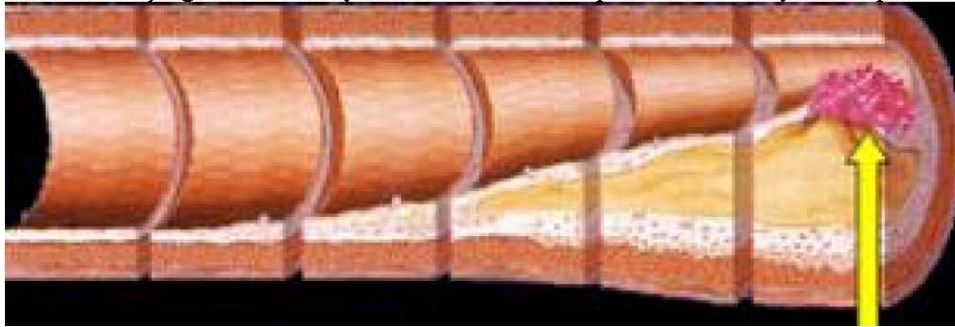
### 1.1.2.2. Ateroskleroz Patogenezi

Tüm dünyada salgın haline gelen kardiyovasküler hastalıkların en sık nedeni aterogenez ve buna eklenen trombozdur. Ateroskleroza genetik yatkınlık olmasına karşılık aterosklerozla ilişkili hiperlipidemi, hipertansiyon (HT), sigara ve diyabetes mellitus (DM) çoğunlukla sonradan edinilir, yani aterosklerozun genellikle hayatın ilerleyen dönemlerinde açığa çıkan klinik sonuçları önlenebilir (20,23).

Ateroskleroz atardamar intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı gelişen karmaşık bir inflamatuvar-fibroproliferatif yanıttır (20). İleri evrelerde çeşitli lezyonlar bir arada görülebilirse de intimal plaklar karakteristik lezyonudur. Vasküler hastalığın gelişim aşamaları Şekil 1’de gösterilmektedir. Plaklar daha çok lümen yüzeyi ile düşük dansiteli lipoprotein (LDL) gibi kandaki partiküller arasında etkileşim süresinin artmış olduğu dallanma bölgelerine yakın kısımda yerleşir. Bu durum, lipoproteinlerin transendotelial difüzyonunda artışla ve hiperlipidemi varlığında subendotelial matrikste lipid birikiminde artışla ilişkilidir. Homosisteinin yüksek düzeyleri de endotel tabakasında hasara yol açarak vasküler geçirgenliği artırır.

### 1.1.2.3. Aterosklerozun Histopatolojisi

Köpük hücreleri	Yağlı çizgi	Geçiş lezyonları	Aterom	Fibröz plak	Komplike lezyon / rüptür
-----------------	-------------	------------------	--------	-------------	--------------------------



Ateroskleroz  Tromboz

**Şekil 1.** Vasküler hastalığın gelişme aşamaları

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

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

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

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

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

**Tip V**, yoğun bağ doku depolanması vardır ve lipid çekirdeği çevreleyen fibröz bir kapsül oluşur. Çekirdeği lümeninden ayıran kapsül kısmı plak başlığıdır. Bu lezyonlar çoğunlukla çok büyüktür ve bu nedenle atardamar duvarında yeniden yapılanma (remodeling) ile dengeleme sağlanamadığından lümen daralır (20,23).

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

**Tip VII**, yoğun kalsifikasyon vardır.

**Tip VIII**, tümüyle kollajen ve düz kas hücrelerinden oluşur. Bu lezyonlar tip V ve VI lezyonlara göre daha stabildir. Bu nedenle tip V ve VI lezyonlar tip VIII lezyona dönüştürülebilirse klinik açıdan büyük bir kazanç elde edilmiş olur. Son zamanlarda statinlerin bu şekilde plak stabilizasyonu sağladığını gösteren çalışmalar vardır (23).

İleri tip IV ve tip V plakların varlığı klinik belirtilere yol açar. Sigara, hiperlipidemi, HT ve DM gibi faktörler belirtiyeye yol açabilecek plakların sayısını artırır. Tip V plakların hepsinde ortak olarak fibromüsküler bir başlık bulunur. Bu başlık göreceli olarak kalın ve tek şekilde olabilir veya araya giren ince alanlarla kalınlık değişebilir. Lipid çekirdek plak hacminin %10–70'ini oluşturabilir. İnflamatuvar aktivitenin derecesi de plak heterojenitesinin önemli bir parçasıdır (20).

### 1.1.3.Klinik

ASO klinikte belirtisiz hastadan kritik bacak iskemisine kadar değişik şekillerde karşımıza çıkar. Hastalığın ilerleme süresi; kollateral damar varlığı ve yayılımı, birlikte bulunan hastalıklar ve hastanın aktivitesi ile ilişkilidir. Kronik periferik atardamar hastalıklarının evrelendirilmesinde Rutherford ve Fontaine evreleme sistemleri kullanılmaktadır (Tablo 3 ) (11).

**Tablo 3.** Fontaine-Rutherford evreleme sistemi (11).

Fontaine		Rutherford		
Evre	Klinik	Evre	Kategori	Klinik
I	Aseptomatik	0	0	Aseptomatik
IIa	Hafif Klodikasyon	I	1	Hafif klodikasyon
IIb	Orta-Ciddi Klodikasyon	I	2	Orta klodikasyon
III	İstirahat ağrısı	I	3	Ciddi klodikasyon
IV	Ülserasyon veya gangren	II	4	İskemik istirahat ağrısı
		III	5	Minör doku kaybı
		IV	6	Major doku kaybı

Fontaine evreleme sistemi klinik açıdan basit ancak dokümantasyon ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi yönünden yetersizdir. Bu sisteme göre hastalık 4 dönemde incelenir (24).

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

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

lezyonun yeri ile genelde uyumludur.

3) İstirahat ağrısı evresi: Tıkayıcı atardamar hastalığı daha da ilerlediğinde artık istirahatta bile ekstremitenin bazal perfüzyon ihtiyacı sağlanamaz ve hastalar istirahatta ağrıdan yakınmaya başlar. Bu durum birden gelişebileceği gibi kladikasyonu olan hastanın geceleri bacağına ağrı gelmesi şeklinde de başlayabilir. Çoğu kez distalde olan ağrı bacak yukarıya kaldırıldığında ya da uzun süre düz yattığında ortaya çıkar. Hastalar bu nedenle bilmeden yerçekimi etkisinden yararlanmak için yürümek ya da bacaklarını yataktan sarkıtmak eğilimindedir. Gecelerini bir koltukta oturarak veya ayaklarını yataktan sarkıtarak geçirebilirler. Bu yüzden kronik istirahat ağrısı olan hastalarda ayakta ödem olabilir ve bu durum ayırıcı tanıda hatalara yol açabilir (6,9,24).

4) Ülserasyon ve gangren evresi: Kronik hipoksiye bağlı olarak ekstremitelerin parmak aralarında tırnak yatağında atrofik yaralar, nekroz ve gangrenler görülür. Ayak ileri derecede soğuktur. Çevresel sınırlı gangrenler görülebilir. Daha sonra nekrotik kısım düşerek yara açılır. Nadiren de bacakta küçük bir alanda gangren ve sonrasında ülser gelişir (24).

#### **1.1.4.Tanı**

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

Hastalığın lokalizasyonu, yaygınlığı ve şiddeti hakkında bilgi edinmek için yardımcı tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır.

#### **1.1.4.1. İnvaziv olmayan Tanı Yöntemleri**

a) *Ayak Bileği Basıncı*: Ayak bileği düzeyinde sistolik basınç ölçümü hem tanıda hem de takipte yararlıdır. Her iki alt ekstremitte arasında 15 mmHg'dan fazla

basınç farkı bulunması düşük basınçlı tarafta anlamlı arteriyel daralma olduğunu gösterir.

b) *Ayak Bileği-Kol Basıncı Oranı (ABI)*: Hasta sırtüstü yatar pozisyonda bakılır. Tansiyon aletinin manşonu ayak bileğinin hemen üzerine sarılarak şişirilir. Manşon indirilirken bir el doppler probu vasıtasıyla tibialis posterior ve anteriorda akımın başlama anı saptanır. Eş zamanlı olarak koldan kan basıncı ölçülür ve ayak bileği basıncı kol basıncına oranlanır. Normalde ayak bileği basıncı kol basıncına eşit veya kol basıncından bir miktar daha yüksektir. “**ABI = Ayak bileği basıncı / brakiyal basınç**” formülüyle hesaplanır. Elde edilen sonuç 1-1,3 arasında olmalıdır. Arteriyel dolaşım yetmezliğinde indeksin 1’in altında olması beklenir. Tipik kladikasyo olan hastalarda ABI 0,41-0,90 arasındadır. Kritik bacak iskemisinde bu değer 0,4’ün altındadır (1,13). 0,20’nin altındaki değerler doku kaybını gösterir. 0,9’un altındaki ABI değerleri anjiyografik olarak konmuş PAH tanısı için %99 duyarlı ve %99 spesifiktir. Herhangi bir izole ölçümde >0,15’lik bir değişim veya klinik bulgularla birlikte >0.10’luk bir değişiklik varsa anlamlı kabul edilir (25). Azalmış bir ABI değeri;

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

ABI diyabetli, böbrek yetmezliği veya damarda kalsifikasyona neden olan hastalığı olanlarda damar duvarı ileri derecede kalsifiye olduğu için sertleşmeden dolayı (medyal kalsinozis) damar komprese edilemez ve yalancı yüksek indeks değerleri çıkabilir. Bu hastalarda tipik olarak ABI>1.40 ve bazılarında manşon 300 mmHg üzerinde şişirildiğinde bile doppler sinyali kaybolmayabilir (26). Bu gibi durumlarda invaziv olmayan ek tanısal testlere ihtiyaç vardır.

c) *Segmenter Basınç Ölçümleri*: Bacakta değişik düzeylerde yerleştirilen manşonlar ile ( uyluk üst ve altı, baldır üst ve altı) her segmentin basınç ölçümleri alınır. Bu ölçümler alt ekstremitede oluşan darlık ve tıkanıklığın düzeyini belirler.

Birbirini izleyen segmentler arasında 20 mmHg'lık fark hemodinamik olarak anlamlı arteryel lezyonu düşündürür.

d) *Treadmill – Yürüme Testi*: Hasta 3,5 km/saat hızında ve % 10 eğimde yürütülür. Özellikle atipik kladikasyo yakınmaları olan hastalarda bulguların vasküler nedenli olduğunun gösterilmesi ve intermitan kladikasyonun derecesinin belirlenmesi amaçlı kullanılır. Ayrıca bu test klasik belirtileri olan ancak normal ABI'e sahip hastalarda da mevcut damar tıkanıklığının tespit edilmesi amacıyla kullanılabilir. Hastalar 5 dk boyunca ya da belirtiler hastayı durmaya zorlayıncaya kadar yürütülür. Bulguların lokalizasyon ve karakteri, egzersiz sonrası ABI'de düşüş ve normal bazal değerlere dönüş zamanı önemli tanısal parametrelerdir. Ayak bileği basıncının egzersiz sonrası 50 mmHg'nin altına düşmesi vasküler kladikasyoyu tanımlar. Bazal değerlere dönüşün 5 dakikadan uzun sürmesi çoklu düzeyde hastalık varlığı ve zayıf kollateral varlığını işaret eder (11).

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

Tıkanıklık arttıkça yükseliş düşüş zamanları eşitlenir ve amplitüd azalır. Tıkayıcı hastalığın lokalizasyon ve şiddeti hakkında bilgi verir (27).

f) *Transkütanöz Oksijen Basıncı*: Bu yöntemle fizyolojik aktiviteden çok ekstremitenin metabolik durumu gözlenmektedir. Arteryel dolaşım bozukluğunun olduğu ekstremitelerde oksijen basıncı daha düşüktür. Küçük damar tıkayıcı hastalığına bağlı dolaşım yetmezliğinin tanısında oldukça yararlıdır (27).

g) *Doppler Ultrasonografi*: Doppler, kanın hareketini saptama prensibine göre çalışır ve damar hastalıklarının saptanmasında diğer tanı testleri ile birlikte

kullanılır. Normal bir arterde dalga formu trifaziktir. Kardiyak sistol sırasında arterde ileri doğru bir akım vardır. Diyastolun başında akım ters döner. Normal trifazik sinyal damarda darlık gelişmişse değişime uğrar. Darlık minimalse, lezyonun distalinde sinyal kaybı veya diyastol ortasında ileri akım komponentinin ortadan kalkması bifazik sinyalle sonuçlanır. Darlık ciddileştikçe sinyal monofazik hale gelir. Ekstremitenin değişik yerlerinde doppler sinyalini değerlendirip darlık yerleşimi belirlenebilir. Ateroskleroz olgularında arterin kesit alanı %50'den ya da çapı %30'dan az daralırsa akan kan volümünde değişim gözlenmemektedir. Darlık %50'den fazla ise, hızda belirgin artış ile spektral kapanmaya ve bir miktar eş zamanlı geri akıma neden olmaktadır. Atardamar kesit alanının %75'den ya da çapın %50'den fazla daralmasında proksimal damar segmentinde volüm ve dolayısıyla akım hızında azalma saptanır. Kesit alanında %90'dan ve çapta %70'den fazla daralmada ise kan volümünde ciddi azalma, jet akım ve lezyon boyunca türbülans akım gözlenmektedir. Ayrıca darlık proksimalinde pulsatilitede artış ve distalde ise azalma dolaylı bulgular olarak kaydedilmektedir. Arteryel pulsasyonun gözlenmemesi, lümen içi ekojenik materyal, çap değişimi, akım sinyali alınmaması tıkanıklığın göstergeleridir (28). Pulsatil akım ile tıkalı olan damar bölgelerindeki kollateral dolaşıma ait akım ayrılabilir. Doppler aynı zamanda tıkanmanın distalindeki kollateral dolaşım hakkında da çok kıymetli bilgiler verir (9).

h) *Bilgisayarlı Tomografi (BT)*: Anevrizmaların boyutunu, yaygınlığını ve karakterini belirleme yanında arteryel diseksiyon, koarktasyon ve greft patensisinde değerli bilgiler verir. Kullanılan kontrast madde miktarı arteriografiden fazla olabileceği için böbrek yetmezliğinde dikkatli olunmalıdır. Günümüzde hızlı görüntüleme kapasitesindeki multidedektör BT sistemleri düşük doz kontrast madde ile bile geniş anatomik bölgelerde 3 boyutlu anjiyografik değerlendirme yapma olanağı sunar. BT anjiyografide imaj rekonstrüksiyonu ve reformasyon teknikleri ile damar ağacı istenilen anatomik planlarda ve süper pozisyonlardan kısmen arındırılarak incelenebilmektedir. Periferik damar hastalıklarında alt ekstremitte atardamar sisteminin darlık ve tıkanıklıklarının saptanması ve karakterizasyonu yanı sıra, inflow ve runoff damarların değerlendirilmesi, anjiyoplasti, stent uygulanımı ve bypass işlemi sonrası kontrollerde önemli tanısal değere sahip bir tetkiktir (28).

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

i) *Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)*: MRG kardiyovasküler sistem morfoloji ve fonksiyonunun değerlendirilmesinde invaziv olmayan bir tetkiktir. Kontrast madde ve iyonize radyasyon kullanılmadan endotelial düzeyin detaylı görüntülenmesi ile BT'ye, yüksek yumuşak doku kontrastı, uygulayıcıya bağımlı olmaması, hava ya da kemik ara yüzeylerden etkilenmemesi ile de USG'ye üstünlük göstermektedir. Arteriyel ağacın 3 boyutlu olarak görüntülenmesi sağlanabilir. MRG, anjiografi ile iyi görüntülenemeyen alt ekstremitte damarlarını görüntüleyebilir. Popliteal entrapment gibi kas ve tendon hastalıklarının arteriyel patolojiye eşlik ettiği durumlarda çok yararlıdır. Ancak, uzun tarama zamanı ve hasta hareketi, ciddi bozuk kan akımı ve damar düzensizliği varlığının neden olduğu artefaktlar nedeniyle bazen kullanımı kısıtlanır. Dinamik 3D MRA intravenöz paramanyetik kontrast maddenin geçici T1 kısaltıcı etkisi ile aort ve büyük dallarının görüntülenmesinde çarpıcı bir alternatif oluşturmaktadır. Kullanılan kontrast maddenin böbreğe zararlı olmaması ve hastanın iyonize radyasyona maruz kalmaması yanı sıra, yüksek doğruluk oranları ile değerli bir teknik olarak sunulmaktadır. Yüksek hızı, arka zeminin baskılanabilmesi, minimal hasta hareketinden diğer MRA tekniklerine oranla daha az etkilenmesi ve yeterli sinyal-gürültü oranında kesit kalınlığının, 1 mm'nin altına düşürülebilmesi diğer avantajlarıdır (28). Periferik damar sisteminde kontrast MRA'nın başlıca kullanım alanları; Karotis, aortoiliak ve distal arteriyel tıkaçıcı hastalıklar, greft ve diyaliz fistüllerinin değerlendirilmesi, anjiyoplasti sonrası kontrol, anevrizma ve arteriyovenöz malformasyon, tümörlerde damarla ilişki ve tümör damarlanmasının görüntülenmesidir.

#### **1.1.4.2. İnvaziv Tanı Yöntemleri**

*Anjiografi*: Arteriyel sisteme kontrast maddeyi vererek radyografisinin çekilmesidir. Dijital imaj işleme tekniğinin popülerite kazanması ile birlikte 1980'lerin başında yöntem anjiografiye uyarlanmıştır. Daha düşük dozlarda X ışını kullanımı, imaj işleme ve depolama kolaylığı, yüksek uzaysal dağılımı Dijital

Subtraksiyon Anjiyografi (DSA)'nın önemli tercih nedenleridir. Ayrıca DSA'nın kontrast dağılımının konvansiyonel teknikten yüksek olması nedeni ile çok az ve daha düşük konsantrasyonlu kontrast madde ve daha ince kateter kullanılmakta, dolayısıyla hasta ya da damar daha az travmatize edilmektedir (28).

Anjiografide darlık, çapta azalmanın en belirgin olduğu görüntüde normal damar çapı baz alınarak çapta azalma yüzdesi olarak tarif edilir. Anjiyografi sırasında kateter giriş yeri olarak; Femoral arter, aksiller arter, brakiyal arter, translumber aortik kanulasyon, aortofemoral greft kanulasyonu kullanılabilir. Giriş yerine göre komplikasyon riski transfemoralde en az, transaksiller/brakialde en fazla, translumberde orta derecededir (27).

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

Çok bölgesel tıkaçıcı hastalığı olanlarda, ciddi diz altı hastalığı olanlarda ve periferik vazospazmı olanlarda "run-off" damar görüntülemesi zor olabilir.

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

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

Anjiyografi komplikasyonları;

Kontrast maddeye bağlı

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

Teknik nedenlere bağlı

- Hematom
- Damarda pıhtılaşma
- Arteryel spazm
- Subintimal diseksiyon
- Yalancı anevrizma
- Distal embolizasyon
- Arteriyovenöz fistül
- Enfeksiyon

Görüntüleme teknikleri ile lezyonlar belirlendikten sonra tedaviyi planlamak açısından morfolojik olarak evrelendirilebilir. Buna göre TASC A (Trans Atlantic İnter-Society Consensus) tipi lezyonlar iliak arterler ve femoral arterler için 3 cm'den kısa tek darlıklardır. TASC B iliak lezyonlar 3-10 cm uzunluğundaki tek darlık veya 5 cm'den kısa en fazla iki darlık ya da tek taraflı ana iliak tıkanıklığıdır. TASC B femoral lezyonlar ise 3-10 cm uzunluğundaki tek darlık veya 3 cm'den kısa kalsifiye darlıklar, her biri 3 cm'den kısa çoklu darlık ya da tıkanıklıklar ve tibial akımla devamlılık göstermeyen tek ya da çoklu femoropopliteal lezyonlardır. TASC C iliak lezyonlarda ise iki yanlı 5-10 cm'lik darlıklar, tek yanlı eksternal iliak tıkanıklık, tek yanlı femorale uzanan eksternal iliak darlık, veya iki taraflı ana iliak tıkanıklık vardır. TASC C femoral lezyonlarda 5 cm'den uzun tek darlık ya da tıkanıklık bulunur, ya da çok sayıda 3-5 cm'lik darlık veya tıkanıklıklar vardır. TASC D iliak lezyonlarda yaygın, çok sayıda tek yanlı tüm iliak segmenti içerip femorallere uzanan darlıklar, tek yanlı ana ve eksternal iliakları tutan tıkanıklık, iki taraflı eksternal iliak tıkanıklık, aorta ve iliakları tutan veya aorta da anevrizma gibi cerrahi gerektiren bir lezyonla birlikte iliak darlıkları vardır. TASC D femoral lezyonlarda ise tam femoral ya da popliteal atardamar tıkanıklığı bulunur (11).

#### **1.1.5. Tedavi**

Kladikasyondan ekstremitte kaybı riski oldukça düşük (%1-2) olmasına karşın, yıllık ölüm riski % 5-10 oranındadır. Bu oran benzer yaş grubuna göre 3-4 kat fazladır. En önemli ölüm nedeni başta koroner atardamar hastalığı olmak üzere aterosklerozun diğer organ tutulumlarıdır. Bu nedenle tedavide amaç hastanın bulgularının düzeltilmesinin yanında hastalığın ilerlemesinin engellenmesi, gerek lokal, gerekse sistemik komplikasyonların azaltılması olmalıdır. Bunun için de

tedavide temel olarak risk faktörlerinin azaltılması planlanılır. Her hastaya göre değerlendirme yapıp konservatif tedavi, girişimsel radyoloji (endovasküler teknikler) veya cerrahi tedaviler tek başına ya da birlikte uygulanır (29).

#### **1.1.5.1. Risk Faktörlerinin azaltılması**

Sigara içimi kladikasyo hastalarında ekstremitte kaybına yol açan ispatlanmış en önemli faktörlerden birisidir. Bu sebeple tütün mamulleri kullanımı yasaklanmalıdır.

Diyabetik hastalarda kan glukozu kontrol altında tutulmalıdır. Çalışmalarda kritik bacak iskemisine geçiş için diyabetin bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Etkin kan glukozu kontrolünün mikrovasküler komplikasyonları, Metformin tedavisinin özellikle kilolu hastalarda makrovasküler komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (30,31).

Statinlerle total kolesterol ve LDL plazma düzeylerinin düşürülmesinin (LDL < 100 mg) periferik atardamar hastalarında kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi dörtte bir oranında azalttığı gösterilmiştir (32). Dislipidemisi olan tüm periferik atardamar hastalarının statin kullanmaları tavsiye edilmektedir (33).

Beta blokerlerin periferik atardamar hastalığında belirtileri kötüleştirdiği gösterilememiştir (34). Periferik atardamar hastalarında ACE inhibitörünün kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi %25 oranında azalttığı gösterilmiştir (35,36).

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

Kadınlarda menopoz sonrası östrojen replasman tedavisi aterosklerozdan korunmada önemli yer tutmaktadır (37).

#### **1.1.5.2. Egzersiz Tedavisi**

Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber egzersiz özellikle kladikasyo hastalarında yürüme mesafesinde önemli düzelme sağlamaktadır. Hastalarda düzelen kalp-akciğer rezervinin de etkisi ile yürüme mesafesinde ortalama %150 oranında düzelme sağlanır (38). Haftada üç gün birer saatlik tempolu yürüme tavsiyesi belirgin etki sağlamaktadır (39). Yürürken hastanın ağrı ile yürüyebileceği maksimum mesafeye kadar yürütülmesi, ağrının başladığı noktaya kadar

yürütülmesine göre daha üstündür. Egzersiz programının yıl boyunca yapılıyor olması kısa süreli programlara göre daha etkilidir.

### **1.1.5.3. Periferik Atardamar Hastalıklarında Revaskülarizasyon**

Tıkayıcı atardamar hastalığı için girişime; hastanın şikayetlerinin şiddeti, ekstremitenin perfüzyon durumu, yaşam kalite skoru, ABI ve hastanın sosyal durumuna göre karar verilmektedir. Temel olarak cerrahi ve radyolojik yöntemleri içeren endovasküler cerrahi olmak üzere başlıca iki revaskülarizasyon yöntemi vardır. Hem proksimal hem distalde sorunu olan hastalarda önce proksimal sorunu düzeltilmelidir. Proksimal lezyon tedavi edildikten sonra kritik iskemi ya da enfeksiyon halen devam ediyor ise distaldeki lezyon da düzeltilmelidir. Kritik iskemi belirtileri olmadığı sürece aşırı bozulmuş ekstremitte perfüzyonu ( $ABI < 0,4$ ) varlığında revaskülarizasyon gereksizdir (13). Öte yandan yürüyen hastalarda ayağın yük taşıyan bölümlerindeki geniş nekroz, düzeltilemeyen fleksiyon kontraktürü, ekstremitede parazi ya da yaşam beklentisi olmayan hastalardaki kritik iskemi varlığında girişim yerine amputasyon daha uygun bir seçenektir.

Hastadaki lezyonun sayısı ve derecesi, lokalizasyonu, eşlik eden hastalıkları yani sistemik riskleri ve kısa uzun dönem beklentilere göre bu iki yöntemden hangisinin seçileceğine karar verilir. Örneğin tek, kısa ve daraltıcı bir lezyonda endovasküler tedavinin başarısı oldukça yüksek iken, uzun tıkalı ve çok sayıda segmentin hastalıklı olduğu durumlarda endovasküler yöntemlerin başarı şansı azalmaktadır. Daha objektif bir karar mekanizması lezyonların lokalizasyon, uzunluk ve özelliğine göre geliştirilmiştir (TASC-Trans Atlantic İnter-Society Consensus) (Şekil 2-3). Buna göre endovasküler tedavi kısa segment iliak ve femoropopliteal atardamar lezyonları(TASC-A) için ilk tedavi seçeneğidir. Daha uzun iliak atardamar lezyonları (TASC-B) için de endovasküler tedavi sıklıkla uygulanmakla beraber cerrahiye üstünlüğü tam olarak kanıtlanamamıştır. Uzun ya da çok sayıda aorto-iliak tıkanıklıklar (TASC-D) en iyi cerrahi ile tedavi edilir. Aradaki lezyonlar örneğin 5-10 cm'lik iliak, eksternal iliak atardamar darlıkları ve tıkanıklıklarda (TASC-C) sıklıkla cerrahi tedavi uygulanmakla beraber iki yöntemin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir (11, 40).

### **1.1.5.4. Endovasküler Tedavi**

Endovasküler cerrahi tedavi için temel endikasyonlar lezyonu yerine bağlı

olarak değişir. Bazen de cerrahi girişim öncesi bypass damarına kan akımını arttırmak için proksimaldaki lezyonlar için endovasküler girişim gerekli olabilir. Klodikasyon tedavisinde endovasküler tedavi medikal ya da konservatif tedavi yöntemlerine göre kısa dönem için daha başarılı sonuçlar vermektedir. Endovasküler yöntemlerde başarıya etkiyen en önemli faktör distal damar yatağının durumudur (41).

İliak atardamar darlık ve tıkanıklıklarında primer stentleme, yalnızca balon anjioplastiye göre daha iyi sonuçlar vermektedir. İliak atardamar balon anjioplastisinde başlangıç başarısı oldukça yüksek olup, önemli oranda şikayetlerde düzelme sağlamaktadır (42, 43).

Femoropopliteal bölgede 3 cm'den kısa stenotik lezyonlar genelde endovasküler olarak tedavi edilir. Ardışık ve çok sayıda 3 cm'den kısa veya 5 cm'den uzun tek lezyonların başarı şansı düşük olmakla beraber endovasküler yolla tedavi edilebilirken, daha uzun darlık ve tıkanıklıklarda cerrahi tedavi ilk seçenektir. Femoropopliteal bölgede çoğu durumda balon anjioplasti yeterli olup, diseksiyon olması durumunda ya da balon anjioplasti yetersiz ise stentleme gereklidir (44).

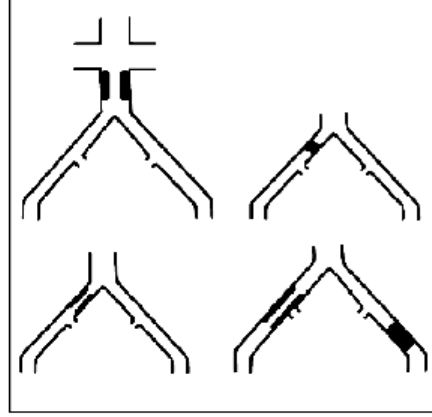
#### Tip A Lezyonlar

- Unilateral veya bilateral AİA stenozu
- Unilateral veya bilateral tek kısa ( $\leq 3$ cm) EİA stenozu



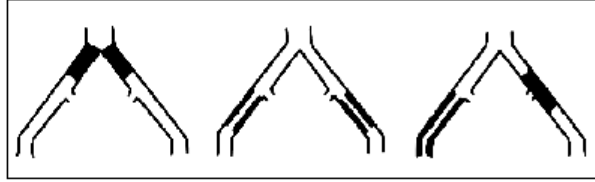
#### Tip B lezyonlar

- Kısa ( $\leq 3$ cm) infrarenal aorta stenozu
- Unilateral AİA oklüzyonu
- EİA'ı tutan ancak AFA'ye uzanım göstermeyen tek veya çoklu toplamı 3-10 cm uzunluğunda stenoz
- İnternal iliak veya AFA çıkışlarını tutmayan unilateral EİA oklüzyonu



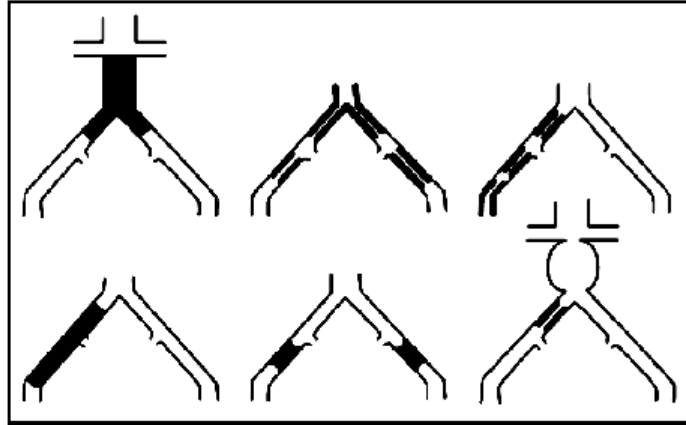
#### Tip C Lezyonlar

- Bilateral AİA oklüzyonu
- CFA' e uzanım göstermeyen 3-10 cm uzunluğunda bilateral EİA stenozu
- CFA' e uzanım gösteren unilateral EİA stenozu
- İnternal iliak ve/veya AFA çıkımlarını tutan unilateral EİA oklüzyonu
- İnternal iliak ve/veya AFA çıkımları tutulumu olan veya olmayan ciddi kalsifik unilateral EİA oklüzyonu



#### Tip D Lezyonlar

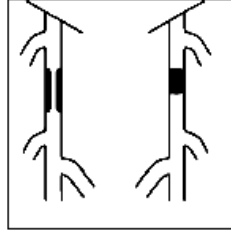
- İnfra-renal aortoiliak oklüzyon
- Aorta ve her iki iliak arteri tutan ve tedavi gerektiren yaygın hastalık
- Unilateral AİA, EİA ve AFA'ı tutan yaygın çoklu stenozlar
- AİA ve EİA'ı beraber tutan unilateral oklüzyonlar
- EİA'ın bilateral oklüzyonu
- Tedavi gerektiren AAA'sı olan ancak endogreft yerleştirilmeye uygun olmayan veya açık aortik veya iliak cerrahi gerektiren başka lezyonların olduğu iliak stenozlu hastalar



**Şekil 2.** Aorto-iliyak lezyonlar için TASC sınıflaması. AİA-ana iliak arter; EİA-eksternal iliak arter; AFA-ana femoral arter; AAA-abdominal aort anevrizması.

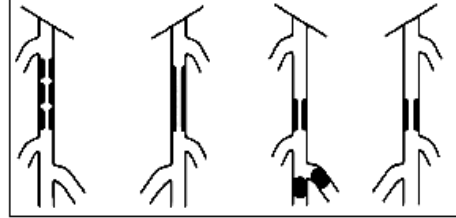
#### Tip A Lezyonlar

- Tek,  $\leq 10$  cm uzunluğunda stenoz
- Tek,  $\leq 5$  cm uzunluğunda okluzyon



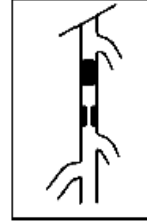
#### Tip B lezyonlar

- Herbiri  $\leq 5$  cm çoklu lezyonlar (stenozlar, okluzyonlar)
- İnfragenikulat popliteal arteri tutmayan  $\leq 15$  cm'lik tek stenoz veya okluzyon
- Distal bypass için inflowu arttıracak devamlı tibial damarların yokluğunda tek veya çoklu lezyonlar
- $\leq 5$  cm uzunluğunda ciddi kalsifik okluzyon
- Tek popliteal stenoz



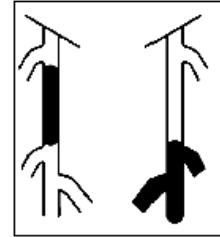
#### Tip C Lezyonlar

- $>15$  cm uzunluğunda ciddi kalsifik olan veya olmayan çoklu stenoz veya okluzyonlar
- İki endovasküler girişim sonrasında tedavi ihtiyacı olan rekürren stenoz veya okluzyonlar



#### Tip D lezyonlar

- AFA veya SFA'in kronik total okluzyonu ( $>20$  cm, popliteal arteri tutan)
- Popliteal arter ve proksimal trifukasyon damarlarının kronik total okluzyonu



**Şekil 3.** Femoral popliteal lezyonlar için TASC sınıflaması. AFA-ana femoral arter; SFA-süperfisial femoral arter.

Ancak son yıllarda bu bölgede primer Nitinol stent kullanımının şimdiye kadar tavsiye edilen primer balon anjioplasti ve gereğinde stentlemeye üstün olduğunu gösteren kanıtlar ortaya çıkmıştır (45). Femoropopliteal bölgedeki endovasküler girişimler kladikasyo için yapıldığında, diyabetik olmayan hastalarda, kısa ve proksimal lezyonlarda, distaldeki damarlar iyi olduğunda ve işlem sonrası artık darlık kalmadığında başarı yüksektir. Femoropopliteal lezyonlarda başarı iliak lezyonlardan düşük olup, darlıklarda ve tıkanıklıklarda 5 yıllık açık kalma oranı sırası ile % 68 ve % 35'tir (46). Diz altındaki arterlerde özellikle seçilmiş olgularda başarı yüksek olmakla beraber, sonuçlar iliak lezyonlara göre kötüdür.

Femoral arterdeki tıkanıklıkların açılmasında başarı ile kullanılan bir yöntem de subintimal anjioplastidir (47). Burada kılavuz tel tıkalı damarın katmanları arasından geçirilip distalde normal lümen ile ilerletildikten sonra, telin olduğu alanda anjioplasti yapılarak yeni bir lümen yaratılmaktadır. Bunun yanında özellikle trombüs olan veya anevrizmatik olgularda stent greftler kullanılmakla beraber yeniden daralma riskini azaltıcı bir etkisi gösterilememiştir. Yeni tedavi yöntemlerinin arasında kesici balonlarla anjioplasti, yeniden daralmayı engelleyen ilaçlarla kaplı stentler ve lokal radyoterapi yer almaktadır.

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

#### **1.1.5.5. Cerrahi Tedavi**

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

Aortoiliak tıkanıklıklar için en çok tercih edilen ve sonuçları en iyi olan yöntem aortofemoral bypass'dır. Genel olarak sentetik damar greftleri (dacron, politetrafluroetilen-PTFE, ekspandable PTFE-ePTFE) kullanılarak yapılan bu girişimin ameliyat mortalitesi %2-3 olup, 5 ve 10 yıllık açık kalma oranı sırası ile %86 ve % 80'dir (48).

Özellikle kısa segmentli tıkanıklıklarda endarterektomi yapılabilmektedir. Eğer tek bir iliak arter tıkalı ve aortada veya iliaklardan birinde hemodinamik açıdan önem taşıyan tıkayıcı lezyon yok ise bu durumda tek iliak atardamar için iliofemoral ya da karşı iliak veya femoral arterden tıkalı iliak arterin distaline sentetik greft ile

“cross over bypass” yapılabilir. Aortoiliak bölge tıkanıklıklarında hasta yüksek riskli veya karında geçirilmiş ameliyatlar nedeni ile laparotomi riskli ise, üst ekstremiteden aksillofemoral bypass aracılığı ile bozuk alt ekstremitenin perfüzyonu sağlanabilir.

İnfringuinal tıkanıklıklar için en sık kullanılan yöntem ise femoro-popliteal bypass'tır. Bu bölge ve distali için bypass materyali olarak otojen venöz materyaller (özellikle safen ven) sentetik greftlere üstündür. Ancak uygun ven olmadığı durumlarda sentetik greftler kullanılır (49). Daha distal veya geniş kapsamlı tıkanıklıklarda kullanılan bypass yöntemleri; femorotibial bypass, popliteotibial ya da popliteoplantar bypasslardır. Bu girişimler kladikasyon için nadiren yapılır ve en önemli endikasyonu distaldeki iyileşmeyen yara ya da ekstremitayı tehdit eden iskemilerdir.

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

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

#### **1.1.5.6. İlaç Tedavisi**

##### **1.1.5.6.1. Antikoagulan Tedavi**

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

Heparin, özellikle akciğer ve barsak gibi dokularda bulunan, D-glukozamin ve üronik asid rezidülerinin ardışık halkalarından oluşan bir glukozaminoglikan'dır. Dolaylı etkili bir trombin inhibitörüdür ve bu etkisini serin-proteazları inhibe eden, kofaktör bir  $\alpha$ -globulin olan antitrombin III (AT III) üzerinden yapmaktadır. AT III üzerine bağlanarak yapısını değiştirmekte ve trombin, faktör XIIa, XIa, Xa, IXa üzerine olan inhibitör etkisini hızlandırmaktadır.

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

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

#### **1.1.5.6.2. Antiagregan Tedavi**

ASA (Asetil salisilik asit); Aspirin'in antitrombotik etkisi 1963'den beri bilinmektedir. Trombositleri salgılanma ve agregasyonunu inhibe eder. Bu etkisi, araşidonik asitten prostoglandinlerin sentezinde anahtar enzim olan siklooksijenazı geri dönüşümsüz olarak asetilleyerek inhibe edip, trombositlerde Tromboksan A2 (TXA2) sentezini bloke etmesinden kaynaklanmaktadır. Aspirin endotel hücrelerde prostasiklin (PGI2) sentezini de bloke etmektedir. Fakat TXA2 sentezleyen trombositlerin siklooksijenaz enzimini, PGI2 üreten endotel hücrelerin siklooksijenaz enziminden daha fazla inhibe ettiğinden, PGI2'nin etkisi daha baskın duruma gelmekte ve trombositler antiagregan tipte bir etki ortaya çıkmaktadır. Fibrinojeni de asetilleyerek fibrinolitik ilaçların aktivitesini arttırabilmektedir. Lipoksinler'in sentezini de değiştirmektedir. Yüksek dozlarda protrombin düzeyini de azaltabilir. Aspirin kullananlarda ilacın etkisi pıhtılaşma zamanında uzama olarak ortaya çıkmaktadır.

PAH durumunda iskemik olayları önlemede ilk tercih edilen antitrombotik ilaçtır. Vasküler greft açıklığının sürdürülmesinde ve trombotik olayların önlenmesinde etkilidir. Klinik çalışmalar, 40 yaş üstü normal insanlarda aspirin'in düşük dozlarıyla (80-100 mg/gün) düzenli yapılan antitrombotik tedavinin, akut miyokard infarktüsünden etkin korunmada ve infarktüs geçirmiş kişilerde mortalite oranını azaltmada oldukça etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca aspirin tekrarlayan geçici iskemik atakların önlenmesinde ve arteriyel tromboz oluşma riski bulunan durumlarda (koroner kateter uygulama, anjiyoplasti ve vasküler cerrahi sonrası) etkili bulunmuştur. Çoğu kez diğer antikoagulanlar (heparin, varfarin, klopidogrel v.b) eşliğinde kullanılmaktadır (50). Yürüme mesafesi üzerinde direkt etkisi ile ilgili ikna edici veriler sınırlıdır. Aspirin'in en önemli yan etkisi gastrik ülserler ve kanamalardır.

Tiklopidin; Tienopiridin türevidir, trombosit antiagreganı bir ilaçtır. ADP (Adenozin difosfat) tarafından indüklenen trombosit membranındaki reseptörler üzerine fibrinojenin bağlanmasıyla etkileşerek, trombosit adhezyon ve

agregasyonunu geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Trombin, kollagen, PAF (platelet aktive edici faktör) gibi diğer agonistlerin düşük dozlarının oluşturduğu agregasyon ve sekresyonu da inhibe eder.

İnsanda tiklopidin, doz bağımlı olarak trombositlerin adhezyon ve agregasyonunun inhibisyonuna bağlı olarak kanama zamanını uzatır. Tiklopidin ayrıca trombosit kümelerinin dezagregasyonunu kolaylaştırarak da ateroskleroz oluşumunu engelleyebilmektedir. Alyuvar membranlarının deformabilitesini arttırarak akışkanlık özelliğini değiştirip kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir risk faktörü olan fibrinojenin plazma düzeyini azaltmaktadır (50).

Tiklopidin'in fatal/nonfatal MI, inme riskini düşürmede plasebodan daha etkili olduğunu, klodikasyo ve cerrahi tedavi ihtiyacını azalttığını söyleyen çalışmalar mevcuttur (51).

Klopidogrel; Tienopridin grubu olan ve trombositlerin yüzeyindeki ADP reseptörlerini spesifik ve geri dönüşümsüz olarak bloke eden bir antiagregan ilaçtır. Salgılanan ADP ile trombosit aktivasyonunun artmasını engelleyerek, diğer agonistlerin neden olduğu trombosit agregasyonunu da inhibe eder. Tiklopidin'den daha aktiftir. Tiklopidin'e göre başlıca üstünlüğü daha az nötropeni ve agranülositoz oluşturma riskine sahip olmasıdır. Özellikle vasküler iskemik olayların (miyokard infarktüsü, çevrel atardamar hastalığı, serebro vasküler hastalık v.b) önlenmesinde oldukça yararlı bulunmuştur (50). FDA (Food and Drug Administration - Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) Klopidogrel'in PAH tedavisinde kullanımının ASA'dan daha etkili olabileceğini savunmaktadır. Literatürde klopidogrelle aspirinin inme, MI ve periferik atardamar hastalarında karşılaştırıldığı CAPRIE çalışmasında klopidogrel'in aspirine oranla sonradan meydana gelebilecek iskemik olayları %23,8 daha fazla azalttığı gösterilmiştir. Yine bu çalışmada yan etki olarak klopidogrel alan hastaların aspirin alanlara oranla daha fazla diyare, deride kızarıklık ve kaşıntı oluşturduğu, buna karşılık çok daha az oranda gastrointestinal sistem yan etkileri ortaya çıkarttığı belirtilmiştir (51). Başlıca yan etkileri, kanama, GİS semptomları ve cilt döküntüleridir.

Tiklopidin ve Klopidogrel klodikasyosu olan hastalarda yürüme mesafesinde düzelme göstermişlerdir.

### 1.1.5.6.3. Vazodilatör Tedavi

Pentoksifilin; Pentoksifilin, ksantin türevi fosfodiesteraz inhibitörü periferik bir vazodilatördür. Periferik dilatör ilaçların çoğundan farklı olarak kanda reolojik etkiler de gösterir ve kanın viskozitesini azaltır. Eritrositlerin hücre membran esnekliklerini arttırarak (eritrositlerin fleksibilitesini veya deformabilitesini) ve küçük damarlardaki alana sızmalarını sağlayarak, iskemik alana ulaşmaları yani kanın yükselmiş olan viskozitesini düşürerek, akışkanlığını arttırır ve iskemik alanın beslenmesi sağlanmış olur.

Kritik iskemik bacakta belirgin etkisi gösterilememiştir (52). Plasebo ile karşılaştırıldığında yürüme mesafesinde artış olduğu belirtilmiştir (53). Fakat geç dönem çalışmalarda yararlı etkisi gösterilememiştir.

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

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

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

Buerger hastalığı olan hastaların periferik damarlarında endotel bağımlı vazorelaksasyonda bozukluk vardır (54).

Silostazol; PDE (fosfodiesteraz) III inhibitörüdür. sAMP platelet inhibisyonunda, vazodilatasyonda ve vasküler antiproliferatif yanıtta rol oynar ve PDE III ile indirgenir. Silostazol, PDE III inhibisyonu sağlayarak hücre içi sAMP düzeylerini yükseltir, vasküler düz kas kontraktilitesini azaltır. Platelet agregasyonunu inhibe ederek antiagregan ve antitrombotik etki gösterir. Düz kas hücre proliferasyonunu

azaltır; arteriyel vazodilatasyon sağlar, periferik kan akımını arttırır. Lipoprotein lipaz aktivitesini arttırarak trigliserit sentezini azaltır. HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) artışına sebep olur.

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

Silostazol, kanama zamanı ve kanama komplikasyonlarında belirgin artma olmadan diğer antitrombositler ajanlarla güvenle kombine edilebilir (55). FDA kalp yetersizliği olan hastalarda kullanılmamasını önermektedir. Ancak bununla ilgili veri bulunmamaktadır. Yan etkileri; baş ağrısı, geçici daire, çarpıntı, baş dönmesi'dir.

Naftidrofuril; 5-Hidroksitriptamin tip 2 antagonistidir, antiagregan etki gösterir. Düz kas proliferasyonu azaltır; Fontaine II ve daha ileri iskemik durumlarda yaşam kalitesini veya maksimum yürüyüş mesafesini artırdığı görülmüş olsa da; tedavi sonunda anlamlı bir fark göstermemiştir. TASC II'de önerilmesine karşın ACCP 2008 kılavuzunda bu ilacın rutin kullanılması için yeterli kanıt olmadığı belirtilmektedir (56). En sık görülen yan etkiler hafif gastrointestinal şikayetlerdir.

## **1.2. İloprost**

### **1.2.1. Genel Bilgi**

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

PGI<sub>2</sub> (Prostasiklin), trombositler, lökositler ve endotelial hücreleri üzerine etkileri olan bir molekül olarak tanımlanmış ve damar duvarını etkileyen hastalıklar üzerine tedavi edici etkileri olabileceği düşünülmüştür. Kimyagerler, PGI<sub>2</sub> yarılanma ömrünün son derece kısa olması sebebiyle, oral yoldan uygulanabilmesi ve bağırsaktan yüksek konsantrasyonda emilimini sağlamak için kimyasal stabilite ve karaciğerden ilk geçiş eliminasyonunu azaltmak üzere metabolik stabilite için çok çalışmalar yapıldıktan sonra kabul edilebilir bir yarılanma ömrü elde ettiler.

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

Periferik atardamar hastalıklarında prostaglandin kullanımı ilk olarak 1973 yılında bildirilmiştir (57). O zamandan beri hem kontrolsüz çalışmalarda hem de

randomize klinik çalışmalarda PGE1 (prostoglandin E1) ve PGI2 preparatlarının şiddetli ekstremite iskemisi tedavisinde yararlı etkileri olduğuna dair çeşitli çalışma raporları bildirilmiştir (58,59).

Skuballa (60), 1978 yılında PGI2 benzeri farmakolojik özellikleri olan İloprost'un sentez basamaklarını tasarladı.

PGI2, endojen olarak üretilen ve esas olarak vasküler sistemin endotel hücrelerinde araziidonik asitten prostasiklin sentetaz aracılığı ile sentezlenen bir maddedir. PGI2 analogu olarak iloprost, endojen prekürsörün farmakolojik özelliklerine sahiptir ve endojen prekürsöre göre daha stabildir (61,62). PGI2, vasküler düz kas hücrelerinde adenilsiklaz enzimini aktive ederek hücre içi sAMP artışına, bu da vazodilatasyona neden olur. PGI2 aynı zamanda mikrovasküler kan akışının düzenlenmesinde, trombosit agregasyonunun inhibe edilmesinde önemli rol oynar. Ayrıca endotelyal doku üzerinde hücre koruyucu etkisi de varmış gibi görünmektedir. Mikrovasküler sistemde vazokonstriktif etkisi olan tromboksan A2 ile vazodilatasyon etkisi olan PGI2 arasında bir denge vardır (63).

İloprost, oldukça benzer farmakokinetik özellikleriyle birlikte birçok vasküler bozuklukta terapötik etkinliği kanıtlanmış güçlü, stabil bir PGI2 analogudur. Farmakolojik profili endojen prostasikline eşdeğerdir. PGI2 ile eşdeğer trombosit kümeleşmesi ve vazokonstruksiyonu engellemesi gibi benzer etkileri mevcuttur (61,64,65). Eliminasyon yarı ömrü 20-30 dakika olup dolaşımdan hızla uzaklaştırılır (prostasiklin 2-3 dakikadır) (62). Sistemik uygulandığı zaman karaciğerde metabolize edilir. İnhalasyon yolu ile uygulandığında akciğerde metabolize edilir. Ayrıca İloprost'un farmakoterapötik kullanımını iyileştirmek için oral yavaş salınım özelliğinde ilaç formu geliştirilmiştir. Farmakokinetik verilere dayalı olarak yavaş salınım özelliğindeki formulasyon, iloprost'un intravenöz infüzyonu ile eşdeğer etkide olduğu saptanmıştır. Böylece periferik atardamar hastalarında intravenöz iloprost ile gözlenen yararlı etkiler, yeni yavaş salımlı ilaç formulasyonu kullanılarak peroral farmakoterapi ile de gerçekleştirilebilir (66-69).

İloprostun, periferik atardamar hastalığı, TAO veya Reynaud fenomeni üzerindeki tedavi etkinliği araştırılmıştır. Tüm bu endikasyonlarda terapötik etkinlik elde edilmiştir (70-72).

İloprost'un infüzyon bitiminden sonra 5-30 dakikalık yarılanma ömrüyle

plazma düzeylerinde hızlı bifazik düşüş gözlenir. Ortaya çıkan yan etkiler 10-15 dakika içinde kaybolur. İloprost'un erkek ve kadınlardaki plazma düzeyi profilleri benzerdir. Bu durum cinsiyetin iloprost farmakokinetiğini etkilemediğini gösterir (73).

İloprost'un etkileri trombosit, lökosit aktivitesinin inhibisyonu, vazodilatasyon ve endotel korunması olarak özetlenebilir (Şekil 5). Bu etkileri yönüyle özellikle vazodilatasyon etkisinin güçlü olması çoğu yan etkilerden sorumlu olabilir (74,75). Vazodilatasyon ve aynı zamanda trombosit agregasyonu inhibisyonunun başladığı en düşük infüzyon hızının 0,5 ng/kg/dk düzeyinde olduğu gösterilmiştir. Yüksek iloprost dozlarının etkiyi arttırmadığı rapor edilmiştir (76,77). 0,5-2,0 ng/kg/dk dozundan daha yüksek dozlarda vazodilatasyonun artmasına bağlı olarak muhtemelen kanın ciltten kas dokusuna doğru kaçması (steal fenomeni) sonucu terapötik etki daha fazla artmaz. Antiplatelet ve diğer olumlu etkilerinin azalmasına neden olur. Koroner yetmezliği bulunan hastalarda iloprost'un yüksek dozlarda (2,0-6,0 ng/kg/dk) koroner dolaşımında çalmaya neden olduğu bildirilmiştir (78,79). Burada iloprost infüzyon dozu artırılarak tolere edilen en yüksek dozun değil, optimum dozun hedef alınması gerekliliği sonucuna varılmıştır.

Mikrodolaşım savunma sisteminin 3 major bileşeni vardır. Bunlar;

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

Bu üç aktive olmuş ya da zarar görmüş unsur, birbirini güçlendirerek kapiller tıkanma ve doku hasarı ile sonuçlanan zararlı bir döngü oluşturur. Tıkanıklık distalinde yani kan akımının olmadığı bölgelerde PGI<sub>2</sub> üretimi azalmış, tromboksan A<sub>2</sub> düzeylerinin artmış olması sonucu olarak kapiller düzeyde mikrodolaşım mekanizması bozulur. İloprost'un trombosit ve nötrofillerin iskemik bölgeye toplanmasını engelleyici, ayrıca vazodilatör etkileriyle mikrodolaşımı düzenleyici etkileri mevcuttur (80-82). PGI<sub>2</sub> ve analoglarının bu üç bileşene karşı yararlı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (83, 84). Şekil-4'de iloprost'un mikrodolaşım üzerine etkileri gösterilmiştir.

İloprost, iskemik dokular için hücre koruyucu niteliktedir ve uzun süreli alt ekstremitte iskemisi sonrasında reperfüzyon hasarını önemli derecede azalttığı

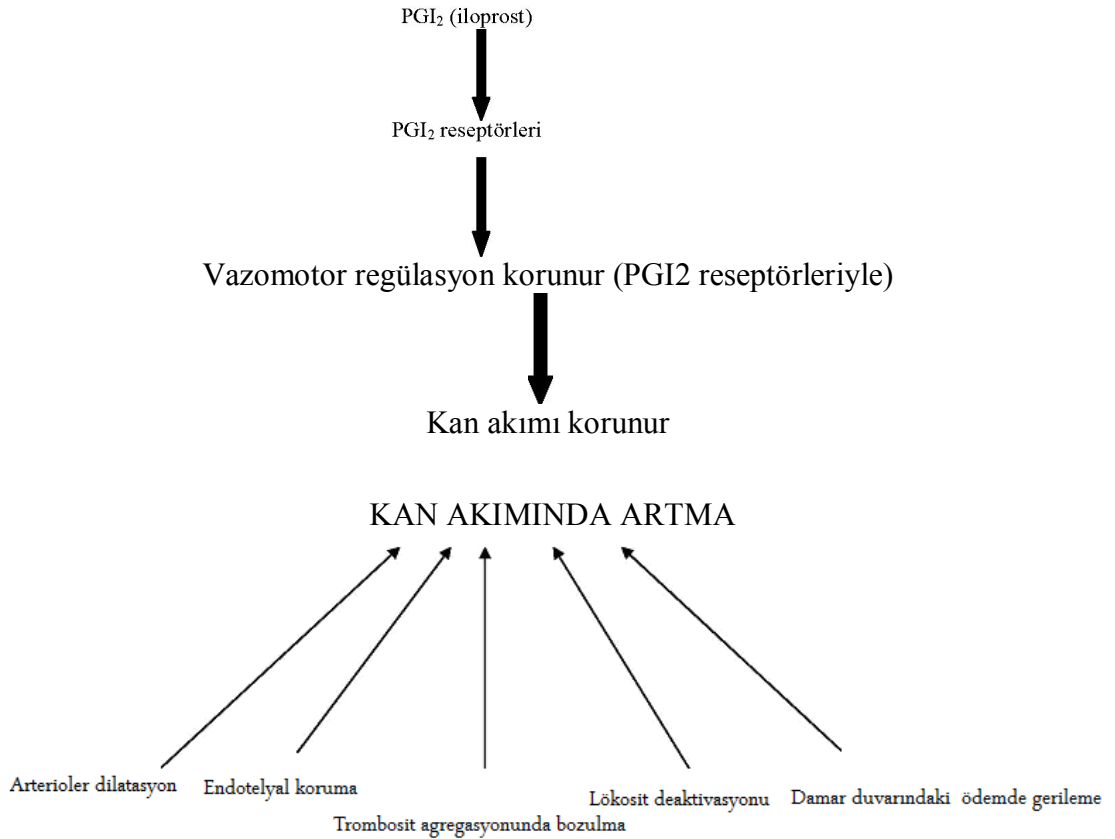
gösterilmiştir (82, 85).

İloprost, nötrofil adhezyonunu azaltmaktadır (86). Nötrofillerden serbest radikallerin salgılanmasını engellemekte ve dolayısıyla da reperfüzyon sırasında nötrofillerin sebep olduğu endotelial hasarı azaltabilmektedir (87).

PGI<sub>2</sub>'nin; şiddetli iskemide, inflamatuvar doku lezyonlarında, vazospastik ve soğuk stres intoleransında, mikrodolaşım bozukluklarını iyileştirerek amputasyon oranının ve mortalitenin azaltılması gibi etkileri vardır (76).

İntravenöz iloprost'un, platelet hiperaktivitesi (88) ve travma sonrası hemostazda (89) antiplatelet etkinliğinin doz bağımlı olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir. iloprost'un klinik kullanımında, antiplatelet etkinin yine doz bağımlı (0,5-2 ng/kg/dk) olduğu görülmüş, yaklaşık 2 ng/kg/dk dozda yan etkilerinin belirginleştiği ve infüzyonun kesilmesini takiben 1 saat içinde antiplatelet etkilerinin yok olduğu gösterilmiştir (90,91).

Sigara kullanımı (92), diabetes mellitus (93), hiperlipidemi (94), myokard infarktüsü (95) ve uzun süre iloprost maruziyeti (96) durumlarında; iloprost'un, reseptör afinitesi değişmeksizin bağlanma kapasitesinde düşüklük saptanmıştır.

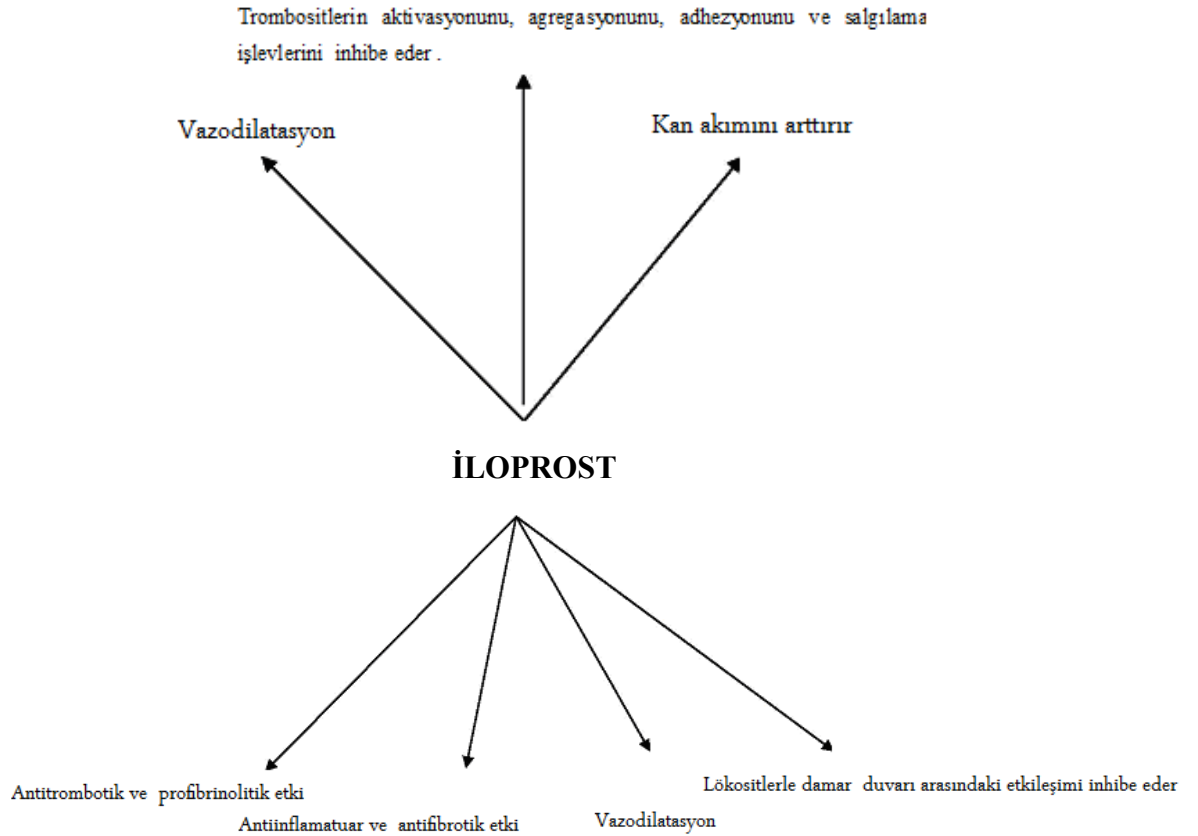


Şekil 4. İloprost'un mikrodolaşım üzerine etkileri

İloprost tedavisi verilen periferik arter hastalarında platelet hiperaktivitesine ait yayınlar vardır (97,98). Bu duruma, Fontaine IV hastalarında iloprost uygulanım sonrası rastlanmıştır ve “iloprost rebound” olarak rapor edilmiştir (98). Yapılan çalışmalarda; bu etkinin, düşük plasma konsantrasyonlarında çıktığı, yüksek konsantrasyonlarda (1,6-8 u/L) ise antiplatelet etkinliğin olduğu bildirilmiştir (97).

Tedavi sonraları fibrinojen ve plasminojen düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır (90,99).

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



**Şekil 5.** İloprost’un farmakolojik etkileri

Diabet, hiperlipidemi ve periferik arter hastalığında (100) artmış platelet aktivitesi ve azalmış iloprost cevabı gözlenmiştir. Diabetik hastalarda kan şekeri

kontrolü (101), hiperlipidemik hastalarda ise LDL düzeyi kontrolüyle (102) iloprost platelet etkinliğinin normale yaklaştığı gözlenmiştir.

Hayvan deneylerinde, 100 ng/kg/dk iloprost infüzyonuyla, iltihabi veya hasarlanmış dokulardaki nötrofil birikimi azaltılabilmektedir (103).

Yine hayvan pulmoner hipertansiyon modelinde 0,4 ug/kg/dk iloprost infüzyonuyla, pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler rezistans da, kardiyak indeks ve kan gazı değişikliği yapmaksızın, belirgin düzelme sağlar (104).

Tüm hasta gruplarında, iloprost infüzyonu; böbrek kan akımında doz bağımlı artış ve diüretik etki sağlamıştır (105,106).

İloprost'un düşük dozlarıyla da miyokardiyal korunma sağlanması, bu etkinin hipotansif etkiden bağımsız olduğunu gösterir (107). iloprost infüzyonu sonrası, infarkt alanı küçültücü etki ile nötrofil birikimini azaltıcı etki arasında korelasyon saptanmıştır (108).

In vitro olarak, iloprost'un, aritmojenik maddelerle oluşturulmuş ektojik atım ve fibrilasyonu durdurduğu ancak yüksek dozlarda kendisinin de aritmojenik olduğu gözlenmiştir (109).

Hayvan koroner mikroemboli modelinde; 0,18 ug/kg/dk iloprost infüzyonuyla, spontan ventriküler fibrilasyon insidansının azaldığı ancak uyarılmış fibrilasyon insidansının değişmediği gözlenmiştir (110).

İloprost'la koroner kalp hastalarında yapılan çalışmalarda ilacın yüksek dozlarda sistemik arteriyel vazodilatasyon yaparak kardiyak outputu arttırdığı, bunu yaparken diastolik basınçta ise az da olsa değişimler meydana geldiği bildirilmiştir. İloprost, miyokardın kasılma gücünü artırıp daha fazla kanın aortaya geçmesini sağlayıp koroner perfüzyon artışı yaptığı bildirilmiştir. Koroner kalp hastalarında iloprost ile yapılan çalışma sonucunda anjina gelişimi üzerindeki etki profili tam bilinmemekle birlikte egzersiz toleransını arttırdığı gösterilmiştir (111-113). Ayrıca iloprost'un sistemik vasküler dirençteki düşmeye bağlı kan basıncını, kalp hızını düşürdüğü ve böylece miyokardiyal oksijen kullanımını azalttığına dair etkilerinin olduğu gösterilmiştir (113).

İloprost'un önemli farmakolojik özellikleri şunlardır:

- Vasküler endotelde besleyici kan akımını geliştirir.
- Lökosit aktivasyonu ve adhezyonunu inhibe eder.

- Adenozin trifosfat nedenli trombosit agregasyonu ve aktivasyonunu ve ayrıca aktive olan trombositlerden 5-Hidroksitriptamin ve tromboksan salınımını inhibe eder.
- Endotelyal hücre geçirgenliğini azaltır.
- Vasküler sistemin farklı kesimlerindeki vazokonstruksiyonu inhibe eder.
- Tümör Nekrozis Faktör artışını inhibe eder.

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

- Şiddetli iskemide, inflamatuvar doku lezyonlarında, vazospastik ataklarda ve soğuk stres intoleransında mikrodolaşım bozukluklarını iyileştirmek, amputasyon oranını ve mortalitenin azalmasına yol açar (114).
- PAH'da, koroner kalp hastalığında, miyokard infarktüsünde vasküler direnci düşürür.
- Digital kan akımını artırır (115).
- Venöz çapı azaltma ve venöz drenajı artırma etkisi ile venöz ülserlerin iyileştirilmesi üzerinde olumlu klinik etkileri bildirilmektedir (116).

### **1.2.2. Periferik Vasküler Hastalıkta İloprost Kullanımı**

Çoğu mikrodolaşım tıkanıklığı geri dönüşümsüz olmakla birlikte, iloprost infüzyonuyla; aktive olmuş trombosit - lökosit ve hasarlı endotel arasındaki kısır döngü geçici olarak kırılabilen ancak kronik semptomatik rahatlama sağlamamaktadır (103). İloprost bu kısır döngüde; dengeyi epoprostenol lehine çevirerek, hücrel aktivasyon ve salınımı engeller (103).

İloprost antiagregan, vazodilatör, trombosit inhibisyonu yapıcı etkisi, lökosit adezyonu inhibisyonu ve mikrovasküler kan akımında artış nedeniyle periferik tıkanıcı damar hastalıklarında terapötik etki gösterir (103).

Temelinde tıkanıcı arter hastalığı bulunan, kritik ekstremité iskemisi olgularında; cerrahi ve kateter müdahalesinden (vasküler rekonstrüksiyon açısından) sonuç alınmadığında ya da yararsız oldukları kanıtlandığında, iloprost tedavisi denir.

Fontaine III. ve IV. evredeki tıkanıcı arter hastalığı olan hastaların katıldığı randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda intravenöz iloprost kullanımında, ağrının

azalması, ülser iyileşmesi ve ampütasyon oranlarında plaseboyla karşılaştırıldığında belirgin bir üstünlük elde edilmiştir (116-118).

Oniki uluslararası uzmanlar birliğinden (Tıkayıcı Arter Hastalığı Tedavisinde Trans-Atlantik Dernekler-Arası Görüş Birliği) oluşan TASC 2 çalışma grubuna göre de prostonoidler trombosit ve lökosit aktivasyonunu engellerler ve damar endotelini korurlar. Kronik kritik bacak iskemisinin tedavisinde önemli yere sahiptirler (119). İloprost Buerger hastalığı (120), bağ dokusu hastalıkları (Raynaud fenomeni) çocuk ta (121) ve erişkinde (122,123), akut arter tıkanıklığı (124), perioperatif greft açıklığını arttırmak için (125,126), greft iç yüzünü kaplaması (127), medulla spinalis korunması (128-130), iskemi/reperfüzyon hasarın önlenmesin de (131,140) kullanılır. Ayrıca nadir olarak da mikrovasküler tromboz (132), kolesterol embolisi(distal ve/veya renal) (133), hypothenar hammer sendromu (134), intraarteriyel ilaç enjeksiyonu (135), eritromelalji(136), kokain kullanımı (137), ergotizm (138), donmada (139) kullanılmaktadır.

### **1.2.3. Dozaj ve Uygulama Şekli**

Pulmoner hipertansiyonda 2,5 ug inhaler doz önerilen başlangıç tedavidir. Bu doz hasta tarafından tolere edilmişse günde 6-9 kez 5 ug şeklinde tatbik edilebilir (141).

Intravenöz tedaviye 0,5 ng/kg/dk dozuyla başlanır ve hasta toleransına uygun olarak her seferinde 0,5 ng/kg/dk arttırılarak maksimum doza ulaşılır. Yapılan; çift kör, doz bağımlı etkinlik çalışmasında (DAWID, Dosis Abhangigkeit der Wirksamkeit von Homedin® Doppelblind); dozaj yükseldikçe ilaç etkinliğinde artış olmaksızın yan etkilerin belirgin arttığı, dolayısıyla kar/zarar oranı bakımından ilacın maksimum tolere edilen dozda değil optimal dozda verilmesi gerektiği kanaatine varılmıştır (142).

Periferik vasküler hastalık ve diyabetik anjiopati'de, 14-28 gün boyunca, günde 6 saat 2 ng/kg/dk dozunda infüzyon tedavisi önerilmektedir. Diyabetik anjiopatide bu protokolün ikinci bir kere tekrar edilmesiyle klinik başarının arttığı görülmüştür. Raynaud hastalarında ise 3 günlük, günde 5-8 saat, 0,5-3 ng/kg/dk infüzyon tedavisi uygulanmakta ve 6-8 hafta klinik rahatlama sağlanabilmektedir (143).

Gebelik, laktasyon, aktif kanama veya kanama diyatezi, ciddi koroner arter hastalığı veya son 6 ay içinde geçirilmiş miyokard infarktüsü durumlarında kullanımı kontrendikedir. Antihipertansifler (beta blokörler, kalsiyum kanal blokörler, angiotensin converting enzime inhibitors) ve kanama eğilimini arttıran (heparin, coumadin, asetil salisilik asit) ilaçlar ile etkileşime girerek sinerjik etkide bulunabilir. Hamilelerde kullanımında Kategori C ilaçlar (Food and Drug Administration) içinde sınıflandırılmıştır. Özellikle diyalize giren kronik böbrek yetmezliği hastaları ve karaciğer fonksiyon bozukluğunda dozaj ayarlaması yapılmalıdır. İntoksikasyonunda antidotu yoktur, ilaç kesilmesi yeterlidir (143).

#### **1.2.4. Tolerans**

Hastalar arasında toleransta belirgin değişiklik olup, kişinin iloprost'a olan toleransı dozun kademeli olarak arttırılmasıyla sağlanabilir. İlaça bağlı yan etkiler, doz yükseldikçe artar, ilaç kesildiğinde ise kaybolur (143).

Yüzde kızarma ve baş ağrısı en sık görülen yan etki olup; % 70 oranında rastlanır, sonrasında sırasıyla bulantı (%30) ve kusma (%16) gelir. Gastrointestinal yan etkiler (kramp, diyare) kullanılan dozlar yükseldikçe artış gösterir. Bu rahatsız edici gastrointestinal yan etkilerden iloprost dozu kademeli olarak arttırılarak kurtulabilmektedir. Ciddi koroner arter hastalarında, iloprost infüzyonu sonrası anjina olduğu gözlenmiştir. Bu durum, artmış adenozin düzeyine ikincil gelişen taşikardi veya azalmış aortik / poststenotik kan basıncına bağlı gelişmiş olabilir. Tedavisinde iloprost infüzyonu kesilir, adenozin antagonisti olan aminofilin tatbik edilir. Periferik arter hastalığı tedavisinde, < 2 ng/kg/dk aralıklı iloprost infüzyonu sırasında ciddi hipotansiyon nadir olup, az da olsa postural hipotansiyon bildirilmiştir. Hemodiyaliz sırasında 2 ng/kg/dk iloprost tedavisi birçok hastada semptomatik hipotansiyon yapmıştır. Diğer nadir yan etkiler; huzursuzluk, sedasyon, halsizlik, uykusuzluk, ani terleme, lokal eritem, kas ağrıları ve krampları, ağız kuruluğu ve iştahta azalmadır (143).

İloprost trombosit fonksiyonlarını inhibe ettiğinden, diğer hemostatik mekanizmaları etkileyen heparin veya kumadin tipi antikoagülanlar ile beraber kullanıldığında teorik olarak kanama riskini arttırabilir ki şayet bu meydana gelirse, iloprost infüzyonu sona erdirilmelidir.

### 1.3. Nitrik Oksit

#### 1.3.1. Genel Bilgi

Nitrik Oksit ortam havasında bulunmakla birlikte, aynı zamanda kirli havada, ekzos gazında, sigara dumanında bulunan bir bileşiktir. NO organizmanın büyük ve komplike enzimlerinden biri olan Nitrik oksit sentaz enziminin sentezlenmektedir(144). L-arjininin guanido grubundaki nitrojenin hidrosilasyonu ile sentez başlatılır. Nitrik oksit ile ilişkili nitrojen metabolitleri Tablo 4’de gösterilmiştir.

Sağlam damar endoteli, bazal bir hız ile sürekli NO oluşturur. Bu arada fizyolojik bir stimulus agonist olarak yanıtı artırabilir. Agonist etkisi ile intrasellüler  $Ca^{+2}$  artışı nitrik oksit sentazı (NOS) aktive eder ve L-Arjinin aminoasidinden sitrüllin ile birlikte sentezlenen NO, endotel hücresinden düz kas hücresine difüze olur. Düz kaslarda NO çözünür guanilat siklazı aktive ederek cGMP’ yi artırır. EDRF (Endotel Kaynaklı Serbestleştirici Faktör) ile yapılan çalışmalarda, bu maddenin cGMP üzerindeki etkisinin NO’ e benzer şekilde ortaya çıktığını vurgulamaktadır. Bu benzerlikler arasında EDRF’nin farmakolojik davranışı ve asidifiye NO<sub>2</sub>’ den NO üretilmesi EDRF’nin NO olabileceğini düşündürmüştür (145).

Bugün için EDRF’nin tam olarak tanımlanamayan birçok vasodilatör madde içerdiği, bunlardan predominant olanın NO olduğu bilinmektedir. Nitrik oksit için tek kaynak endotel değildir, intimada nötrofil ve monositler tarafından da üretildiği bilinmektedir.

Nitrik oksit oldukça toksik bir madde olup sitotoksik özelliği de vardır. Hücreler için toksik olan bu maddenin hücre tarafından üretildiği, dokularda NO tayinleri yapılarak kanıtlanmıştır. NO’in organizmada düzenleyici bir molekül olarak görev yapmasına ek olarak, bir dizi patolojik olayda da rolü vardır. Yani NO, hem sitoprotektif hem de sitotoksik etkilidir (146,147).

Nitrik oksit endotel yüzeyinde antitrombotik etkinliğe sahiptir. Nitrik oksit sentaz aktivitesinin inhibisyonu, mikrovasküler permeabiliteyi artırarak lökositlerin migrasyonunu ve adezyonunu artırmaktadır (148).

Sonuç olarak NO, potent bir vasodilatör olmakla birlikte nörotransmitter, immunomodulatör, sitotoksik etkili ancak doku hasarı oluşturmayan bir otokoid olarak da görülmektedir.

Hipertansiyonun belli formlarında vazokonstriktör maddelerin arttığı bilinmektedir. Endojen vazodilatatör olan NO' nun boşalmasına bağlı olarak hipertansiyon meydana gelmektedir. Ayrıca anjiotensin II' nin fizyolojik antagonisti olması ve renin salınımını düzenlemesi nedeniyle NO hipertansiyon üzerinde etkilidir (149).

Nitrik oksit ayrıca bronkospazmın giderilmesinde, vücudun kansere karşı savunmasında, otoimmün reaksiyonlarda, nörotransmitter olarak beyin fonksiyonlarında ve ağrı oluşumunda önemli rol aldığı gösterilmiştir (149,150).

### 1.3.2. Nitrik Oksitin Yapısı

NO (Nitrik oksit); bir tane eşleşmemiş elektron içeren, renksiz, gaz şeklinde bulunan inorganik serbest bir radikaldir (151).

Nitrik oksit lipofilik, kimyasal olarak stabil olmayan, reseptöre bağımlı olmadan kolayca diffüze olabilen ve bilinen en düşük moleküler ağırlıklı memeli hücrenin biyoaktif sekresyon ürünüdür (151).

**Tablo 4.** Nitrik oksit ile ilişkili nitrojen metabolitleri

Sembol	İsim	Etki
NO	Nitrik oksit	Serbest radikal (S - R)
NO <sub>2</sub>	Nitrojen dioksit	S-R, nitronize edici etken ajan
N <sub>2</sub> O	Nitröz oksit	Anestetik
N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Dinitrojen trioksit	Nitronize edici etken ajan
N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Dinitrojen tetraoksit	Nitronize edici ajan
NO <sub>2</sub>	Nitrit	Asidik ortamda NO' oluşturur
NO <sub>3</sub>	Nitrat	Stabil anyon

### 1.3.3. Nitrik Oksitin Biyosentezi

Nitrik oksit, sitokrom P-450 redüktaz homologu ve nitrik oksit sentaz olarak adlandırılan enzimlerce arjininin substrat olarak kullanıldığı reaksiyon sonucu meydana gelir. Sitokrom P-450 benzeri enzim, muhtemelen sisteinin aksiyel ferrik

ligandı olduğu demir protoporfirin 9 içerir. L-arjininden NO oluşturan enzimler NOS izoenzimleri olarak bilinmektedir. L-arjininden NO sentezinde NADPH, NOS, kalmodulin, oksijen ve dört kofaktöre (hem, FMN, FAD, BH4 ) gereksinim duyduğu anlaşılmıştır (Şekil 6) (152).

Reaksiyon sonucu oluşan NO gaz yapısında olduğu için hızla çevre hücelere diffüze olabilir ve etkisini yok edilene kadar sürdürebilir. Fazla miktarda oluşumu dokular için toksik olduğundan hızla etkisiz hale getirilir. Kan içine salınan NO'nun büyük kısmı esas olarak eritrositler tarafından metabolize edilir. Hemoglobine ve myoglobine bağlanan NO nitrit (NO<sub>2</sub>) ve nitrat (NO<sub>3</sub>) olarak atılır (153,154).

NO'in yarı ömrü büyük değişiklik göstermektedir. Bu değişkenlik, dokuların taşıdığı oksijenli bileşiklerin oranındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. NO'in gerçekleştirdiği bu reaksiyonlara bağlı olarak yarı ömrü yaklaşık 10-30 sn'dir (155).

#### **1.3.4. Nitrik Oksit Sentaz İzoenzimleri**

Nitrik oksit sentazın 119 farklı izoenzimi bulunmaktadır:

Nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS): İlk olarak sinir dokusunda bulunmuştur. Yapısal olarak tanımlanabilmiştir ve kalsiyuma bağımlıdır.

Endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS): ilk olarak vasküler endotel hücrelerinde tanımlanmıştır yapısal olarak kalsiyuma bağımlıdır.

İndüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS): İlk olarak endotoksinler ve sitotoksinler aracılığıyla karaciğer hücreleri ve makrofajlarda uyarılan bir enzim olarak tanımlanmıştır. Bu izoform fizyolojik şartlarda kalsiyuma bağlı değildir. Nedeni ise kalmoduline çok sıkı bağlanmış olmasıdır. Son zamanlarda her 119 izoenzimin değişik hücrelerde bulunabildiği ve uyarılabildiği gösterilmiştir. Örneğin; eNOS endotel hücreleri, nöronlar, barsak interstisyel hücrelerinde bulunabilir.

eNOS ve nNOS aktivasyonu Ca<sup>+2</sup> / kalmodulin bağımlıdır, iNOS aktivasyonu ise transkripsiyonel induksiyon yolu ile etkilidir (151).

#### **1.3.5. Nitrik Oksitin Biyolojik Etkileri**

Biyolojik yarı ömrü saniyeler düzeyinde olan NO, insan fizyolojisi ve fizyopatolojisinde önemli bir yere sahiptir ve rol oynadığı olaylardan bazıları aşağıda özetlenmiştir;

- Trombosit adezyon ve agregasyonunda inhibisyon
- Vasküler düz kas relaksasyonu ile vasodilatasyon

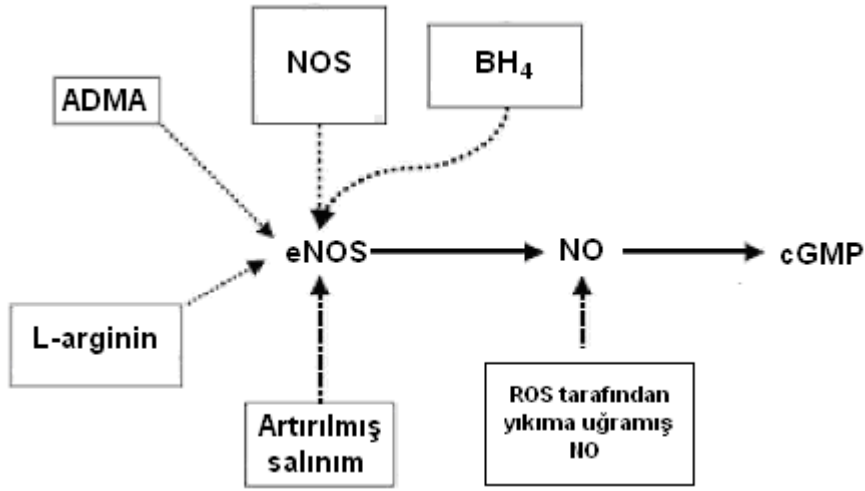
- Santral sinir sistemi ve periferik sinir sisteminde nörotransmitter
- Endotel hücresi ve vasküler düz kas hücresinde antiproliferatif etki
- tPA artışı ve fibrinolizis
- Düşük konsantrasyonda eritrosit deformasyonunda artış.
- İmmunomodülatör
- NADPH oksidaz inhibisyonu ile lökosit adezyon inhibisyonu
- Makrofaj aracılı nonspesifik immün yanıt
- Antimikrobiyal (sitotoksik)
- Antitümör (sitotoksik) (151).

### **1.3.6. Endotel Hücresi ve Nitrik Oksit**

NO'nun sağlam kan damarlarında fiziksel, kimyasal ve hormonal uyancılara karşı EDRF aracılıklı vazodilatasyon oluşturarak vasküler tonus regülatörü olduğu çeşitli kaynaklarda gösterilmiştir (156).

Asetilkolin, bradikinin, 5-hidroksitriptamin ve ayrıca hipoksi gibi etkenler,  $Ca^{+2}$  / kalmodulin sistemi aracılığı ile endoteldeki NOS'u uyarak NO oluştururlar. Endotelde oluşan NO, diffüzyon yolu ile düz kas hücresine geçer ve sitoplazmik guanilat siklaz enzimini uyarak GTP'den cGMP oluşturur. Oluşan cGMP kalsiyum düzeylerini azaltarak düz kaslarda relaksasyon ile vazodilatasyona neden olur (157).

NO; trombositler, makrofajlar ve düz kas hücrelerinde de üretilebilirse de lokal olarak başlıca endotelyumda ve sinir hücrelerinde üretilmektedir. Sonuç olarak; endotelyumun yalnızca kan ile dokular arasında madde alışverişinin yapıldığı nontrombojenik bir bariyer olmayıp aynı zamanda güçlü vazoaktif, antikoagülan ve fibrinolitik maddeler üreten, vücudun en büyük ve en aktif parakrin organı olduğu anlaşılmıştır. Bugün endotelyumun yapısal ve işlevsel bozukluklarının koroner damar hastalıklarını da kapsamak üzere birçok vasküler hastalığın patogenezinde önemli roller oynadığına inanılmaktadır.



Şekil 6. NO biyoyararlanımının azalmasına sebep olabilen faktörler

### 1.3.7. Nitrik Oksitin Sentezini Etkileyen Faktörler

Arjinin NO sentezinde substrat olarak kullanıldığından dolayı arjinin plazma konsantrasyonlarının yeterli düzeyde olması optimal enzim aktivitesi için gereklidir. Arjinden NO oluşumu çeşitli arjinin analogları tarafından inhibe edilir. Bu analoglar artmış trombüs formasyonu ve aterogenezden sorumludur. ADMA ve L-NMMA en önemli iki arjinin analogudur. ADMA proteinlerdeki arjininlerin metilasyonu sonucu meydana gelir ve hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi akut koroner olaylar için güçlü bir prediktördür. BH<sub>4</sub> NOS'un kofaktörüdür, eNOS ve normal endotel fonksiyonu için gereklidir. Yapılan çalışmalara göre BH<sub>4</sub> azlığı endotel fonksiyonunda bozulmalara yol açar, kısa dönem BH<sub>4</sub> tedavisi sonrası fonksiyonlar normale döner. Ayrıca serbest oksijen radikalleri NO'nun yapısında bozulmalara neden olarak fonksiyon görmesine engel olabilir (158).

### 1.4. Metil Arjininler

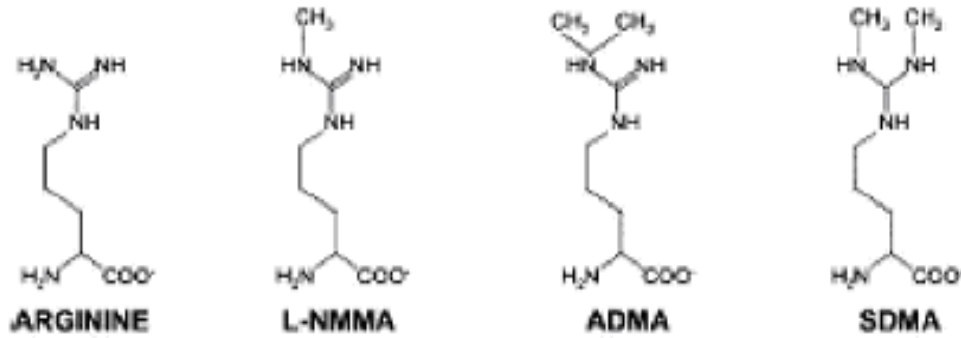
#### 1.4.1. Metil Arjininlerin Oluşumu ve Çeşitleri

Metil arjininler, proteinlerde bulunan arjinin rezidülerinin metilasyonu sonucu oluşurlar. Bu proteinler yaygın olarak nükleusta bulunurlar. Protein-arjinin metilasyonu, proteinlerin içindeki arjininin guanidino azotuna 1 veya 2 metil gruplarını aktaran bir posttranslasyonel modifikasyondur (159,160). Arjinin ve metilarjinin türevleri Şekil 7'de gösterildi. İnsanlarda protein-arjinin metilasyonu PRMT'ler (Protein Arjinin Metil Transferaz) tarafından gerçekleştirilir.

Tip I PRMT en çok rastlanan PRMT'dir ki çok sayıda proteine spesifik farklı tipleri vardır. Kardiovasküler sistemde kalp, düz kas hücreleri ve endotel hücrelerde ekspresyon edilir. PRMT I ekspresyonu LDL ile artırılmaktadır. Tip I PRMT aktivitesi sonucu oluşan ürün asimetrik dimetilarjinin ve N-Monometil L-Arjinindir. NOS'u inhibe edebilme özelliği vardır. Artan LDL ile birlikte artmış tip I PRMT ekspresyonu ile ADMA düzeylerinin LDL ile pozitif korelasyonu olduğu gözlemlenmiştir. (161).

Tip II PRMT SDMA (simetrik dimetilarjinin) oluşumunda rol oynar. SDMA'nın NOS'u inhibe etme özelliği yoktur. Proteinler hidrolize uğradığında onların metillenmiş arjinin rezidüleri serbest kalır, metillenmiş arjininler idrarla atılır. Renal yetmezlik hastalarında metillenmiş arjininler idrarla atılamaz düzeyleri yükselir. Metil arjininler böbrekte dimetilarjinin metil transferaz, karaciğerde asetilasyonla metabolize edilir.

PRMT'ler protein metilasyonunda metil vericisi olarak S-Adenozil Metionini (SAM) kullanır. SAM artışı PRMT aktivasyonunu artırırken, S-Adenozil Homosistein (SAH) artışı PRMT'yi inhibe eder (162). PRMT'ler yoluyla proteinlerin metilasyonu ve oluşan metil arjinin türevleri şekil 2'de gösterilmektedir.



Şekil 7. Arjinin ve metil arjinin türevleri (161).

ADMA metillenmiş arjinin rezidüleri içeren proteinlerin katabolizması sonucu meydana gelir. Hücresel proteinlerin arjinin metilasyonu PRMT'ler tarafından katalize edilir. PRMT'ler başlıca alveolar ve bronşiyal epitelyumda yerleşmiştir. Hipoksi sonucu alveolar tip 2 hücrelerde PRMT 2 ekspresyonu artmaktadır. Hipoksi sonucu yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ADMA metabolizması ile ilişkilidir (163).

### **1.4.2. ADMA**

Asimetrik dimetilarjinin, L-Arjininin guanidino analogu; endojen olarak sentezlenen, proteinlerdeki arjinin rezidülerinin protein arjinin metil transferazlarıyla (PRMT I) metillenmesiyle meydana gelen bir türev aminoasittir. ADMA NOS'un endojen inhibitörü iken SDMA'nın NOS enzimi üzerine inaktive edici etkisi yoktur fakat arjinin ve ADMA ile hücre giriş yolunu etkileyerek NO üretim hızında dolaylı yoldan etkisi vardır (164).

3 adet metilarjinin (ADMA, SDMA ve L-NMMA) Y taşıyıcı protein adı verilen katyonik aminoasit taşıyıcıları aracılığıyla endotel hücrelerin içine girerler. Metil arjininler birbirleriyle ve arjinin aminoasidi ile hücre içine giriş için yarışır. Yüksek konsantrasyondaki ADMA, L- Arjininin hücre içine transportunu engeller. Sonuç olarak NO sentezi azalır (164).

ADMA kan basıncını yükseltir, vazokonstrüksiyona neden olur, endotel bağımlı relaksasyonu bozar, endotel hücre adhezivitesini artırır. Kardiyak outputu azaltır. Uzamış NOS inhibisyonu sonucu olarak sol ventrikül hipertrofi gelişir. Böbrek yetmezliğinde ADMA birikimi olur. Plazma ADMA düzeyleri ile endotel disfonksiyonu arasında ilişki vardır. Hemodiyaliz hastalarında gelişen endotel disfonksiyonu kardiyovasküler olaylar ve mortalitede ADMA sorumlu faktörlerden birisidir (164). Endotel kaynaklı NO endotel fonksiyonlarının sürdürülmesinde önemlidir. NO'nun vazodilatasyon, antitrombotik proses ve inflamasyonun kontrolünde kritik rolleri vardır. NO biosentezinin bozulması endotel fonksiyonunun bozulmasıyla beraber çok sayıda vasküler hadiseyle birlikte olur. ADMA arjininden NO sentezini kompetitif olarak inhibe eder. ADMA'nın endotel fonksiyon bozukluğundan sorumlu faktörlerden biri olduğuna dair kanıtlar vardır. Konjestif kalp yetmezliği, diyabet, insülin rezistansı, hipertansiyon, hiperhomosisteinemi, son dönem böbrek yetmezliği gibi durumlar ADMA yüksekliği ve endotel fonksiyon bozukluğu ile seyreden çeşitli klinik durumlardır. Bu hastalıklarda akut vasküler olaylar sonucu ölüm sık görülür (164).

### **1.4.3. ADMA Metabolizması**

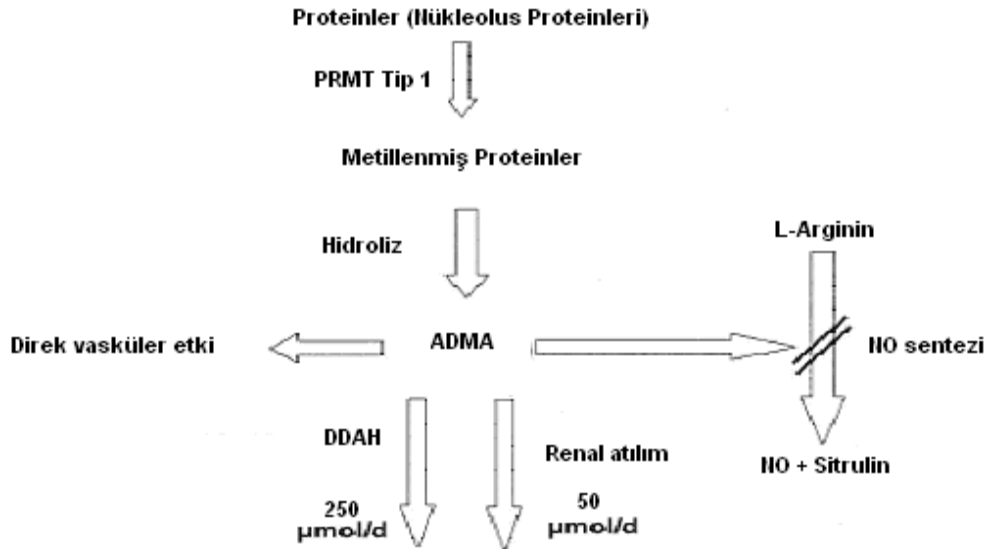
Metilarjininlerin bir kısmı renal yolla atılır (Şekil 8). Bununla birlikte SDMA tamamıyla renal yolla atılır fakat ADMA ve L-NMMA yaygın olarak metabolize

edilir. En önemli metabolik yol DDAH (Dimetilarjinin Dimetil Amino Hidrolaz) enzimiyle sitrülün ve dimetilamine yıkılmasıdır (165,166).

DDAH, ADMA düzeylerini regüle etmede önemli rol oynar. SDMA intravenöz olarak enjekte edilirse %60 oranında idrara çıkar, fakat ADMA intravenöz olarak enjekte edildikten sonra %5 oranında idrarla çıkar. Bu nedenle renal yetmezlikte SDMA ADMA'ya göre plazmada çok daha yüksek düzeylerde bulunur. Yapılan araştırmalar ADMA'nın DDAH için substrat olduğunu, SDMA'nın olmadığını göstermiştir. ADMA'nın SDMA'ya göre yaygın bir metabolizmasının olduğu gösterilmiştir (167).

Bazı araştırmacılar çalışmalarında hipoksiye maruz bırakılan domuzlarda DDAH aktivitesinin baskılandığını göstermişlerdir. DDAH 1 ve DDAH 2 farklı doku dağılımları göstermektedir. DDAH 2 aktivitesi ve ekspresyonu yeni doğanların primer pulmoner hipertansiyonunda azalmıştır. Bu da bu hastalarda NOS aktivitesinin azalmasını ve ADMA düzeylerinin yükselmesini açıklamaktadır (168).

Endotelial hücre kültürlerinde DDAH'in selektif inhibisyonu nitrik oksit sentezinde azalmaya yol açar. Ortamın arjinin muhtevasının artırılması bu durumu tersine çevirebilir (169). PRMT'ler yoluyla ADMA oluşumu ve atılım yolları Şekil 8'te gösterilmektedir.



Şekil 8. ADMA metabolizması.

#### **1.4.4. ADMA ile İlişkili Hastalıklar ve Patofizyolojik Olaylar**

##### **1.4.4.1 Renal Hastalıklar**

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalarda ADMA düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur. Böbrek yetmezliği olan hastalarda biriken ADMA miktarı ile gelişen endotel disfonksiyonu arasında ilişki vardır. Hemodiyaliz hastalarında gelişen endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler olaylar ve mortalitede ADMA sorumlu faktörlerden birisi olabilir. Hemodiyaliz ile ADMA vücuttan uzaklaştırılabilir fakat hemodiyaliz sonrası hemen yüksek değerlere geri döner (164).

##### **1.4.4.2. Diyabet**

Tip 1 ve Tip 2 diyabette yapılan hayvan çalışmalarında ve aşikar Tip 2 diyabetli veya insulin rezistansı olan hastalarda yükselmiş ADMA düzeyleri bulunmuştur (170,171).

Kronik vasküler komplikasyonlar diyabetli hastalarda ana morbidite ve mortalite sebeplerindedir. Artan kanıtlar göstermiştir ki NOS inhibitörü ADMA diyabetle yakından ilişkilidir. Ayrıca serum ADMA düzeyi yükselişi makroanjyopatisi olan hastalarda olmayanlara göre çok daha belirgin olarak bulunmuştur (172). Yapılmış olan çalışmalarda insulin rezistansı ile ADMA düzeyleri arasında kuvvetli bir ilişki olabileceği gösterilmiştir (173). Yine yapılan çalışmalarda glukozun kendisinin DDAH aktivitesini baskılayabileceği sonucuna varılmıştır (174).

##### **1.4.4.3. Kardiyovasküler Hastalıklar**

Arjininden NO oluşumu ADMA gibi çeşitli arjinin analogları tarafından inhibe edilir. Bu analoglar trombüs oluşumu ve ateroskleroza sebep olabilir. Akut koroner sendromlu olgularda yapılan çalışmalarda ADMA düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur, bu hastaların medikal tedavi sonrası ADMA düzeylerinin azaldığı gözlenmiştir (175).

ADMA düzeyleri kalp yetmezliği olan hastalarda da artar. ADMA'nın ventrikül kontraksiyonu ve kalp hızını azaltma kapasitesi vardır. ADMA'nın kardiyak fonksiyondaki rolü ve kalp yetmezliğindeki endotel fonksiyonundaki rolü tam aydınlatılamamıştır (164).

Yüksek ADMA düzeylerinin kardiyovasküler olay insidansının artması yanında konsantrik sol ventriküler hipertrofi ve karotid arter intima media kalınlığının artması ile de kuvvetli bir ilişki gösterdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (176). Karotid intima media kalınlığı güçlü kardiyovasküler risk markırıdır (176). Plazma ADMA konsantrasyonları klinik aşikar ateroskleroza olanlarda olmayanlara göre yüksek olarak bulunmuştur (177).

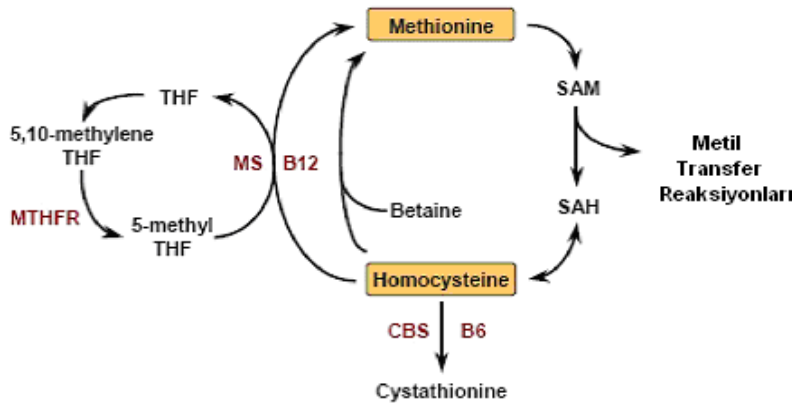
Kardiyovasküler patoloji için tedavinin amacı artmış ADMA'nın etkilerini ortadan kaldırmak veya ADMA düzeylerini azaltmaktır. Teorik olarak arjinin ADMA'nın yerini alabilir, NOS aktivitesini tamir edebilir. Arjininin hiperkolesterolemili hastalarda endotel disfonksiyonunu ve periferel vasküler hastalığı olan hastalarda yürüme zorluğunu düzelttiği gözlenmiştir. Bu hastalarda ADMA düzeylerini azaltmada diğere bir alternatif yol DDAH ekspresyonunu veya aktivitesini artırmaktır (179).

#### 1.4.4.4. Homosistein ve ADMA

ADMA ve homosistein arasındaki ilişki aralarında çok etkileşim olduğundan dolayı ilginçtir. Homosistein DDAH aktivitesini inhibe edebilir. Homosisteinin metabolizması Şekil 9'da görülmektedir.

Cooke ve arkadaşları yaptıkları çalışmada homosisteinin endotel hücre kültüründe DDAH aktivitesini inhibe ederek ADMA düzeylerini yükselttiğini gözlemlemişlerdir (180).

Kalp hastalığı için homosistein yüksekliği önemli bir risk faktörüdür. Homosistein konsantrasyonunu 3µmol/L düşürmek; iskemik kalp hastalığı riskini %16, derin ven trombozunu %25, stroke riskini %24 azaltır (162).



Şekil 9. Homosistein metabolizması (162).

#### **1.4.4.5. Karaciğer Yetmezliği ve Siroz**

Multiple organ yetmezliği olan hastalarda ve son dönem karaciğer hastalarında bozulmuş. Karaciğer fonksiyonları ADMA düzeylerinin yükselmesine neden olabilir (176).

#### **1.4.4.6. Hemorajik Şok**

ADMA üretiminin hipoksi gibi hücrel stres durumlarında arttığı düşünülmektedir (170). Doku hipoksisi ve oligüri şiddetli hemorajik şokun iki karakteristik bulgusudur ADMA düzeylerinin hemorajik şokta yükseldiği görülmüştür. Şiddetli hemoraji durumunda oluşan oligüriden dolayı azalmış üriner atılım nedeniyle ADMA düzeyleri artar. ADMA birikimi nedeniyle Arjinin-NO yolağının bozulmasından dolayı akut hipovolemide sistemik kan basıncının sürdürülmesinde ADMA etkili olabilir (181).

#### **1.4.5. ADMA Düzeyini Azaltma Stratejileri**

- Arjinin suplementasyonu
- ACE inhibitörleri
- Östrojenler
- Vitamin D
- Folik Asit
- All-transretinoik asit
- Fenofibratlar

L-Arjinin; L- Arjinin takviyesi ADMA düzeyi ne olursa olsun endotel fonksiyonu, miyokard perfüzyonu, anjina, erektil disfonksiyon ve egzersiz toleransında düzelmeye neden olabilir. Kardiyovasküler disfonksiyonun tedavisinde arjinin suplementasyonu yararlı bulunmuştur. L-Arjininin deneysel hipertansiyonun bazı tiplerinde sistemik kan basıncını düşürdüğü görülmüştür (178).

ACE inhibitörleri; ACE inhibitörleriyle tedavi edilen aterosklerozlu ve NIDDM'li hastalarda ADMA düzeyleri azalmıştır (178).

Metformin ve tiazolidinedionlar; ADMA düzeylerini azaltabilir bu ilaçların hangi mekanizma ile ADMA düzeyini azalttıkları aşıkardır değildir (164).

Östrojenler; Deneysel çalışmalarda DDAH ekspresyonunu artırarak ADMA düzeyini düşürdükleri gözlenmiştir (164).

Vitamin D; DDAH ekspresyonunu artırarak ADMA düzeyini azaltabilir.

Folik Asit; Hiperhomosisteinematik bireylerde hem ADMA, hem de arjinin düzeylerini azaltabilir (162).

All-transretinoik Asit; Endotelyal hücrelerde DDAH 2 ekspresyonunu düzenlediğine dair kanıtlar vardır (180).

Fenofibratlar; Yang ve arkadaşlarının hipertrigliseridemik hastalar üzerinde yaptığı çalışmada fenofibrat tedavisinin ADMA ve MDA düzeylerini azalttığı görülmüştür. ADMA düzeylerinin azalması DDAH aktivitesinin düzelmesiyle oluşmuş olabilir (182).

### **1.5. Serotonin**

Kimyasal ismi 5-hidroksitriptamindir. İnsan vücudundaki toplam miktarının 10 mg kadar olduğu tahmin edilmektedir. Bu miktardan %95'lik kısmı mide ve barsak mukozasındaki enterokromafin hücrelerde, enterik mast hücrelerinde ve serotonerjik nöronlarda bulunur. Mide-barsak dışında kalan serotoninin büyük kısmı, kanda trombositler içinde ve merkezi sinir sisteminde (SSS) bulunur. İnsanda mast hücrelerinde normal olarak bulunmaz; fakat bu hücrelerden kaynaklanan tümörlerde bulunur. Serotonin, enterokromafin hücrelerde, SSS'deki serotonerjik nöronlarda ve mide-barsak çeperindeki enterik sinir sisteminin serotonerjik nöronlarında sentez edilir. Trombositler içinde serotonin sentez edilmez; bu hücreler serotoninin plazmadan alırlar ve depo ederler.

Serotonin ve trombositler: Trombositler içinde bulunan serotonin bu hücrelerin agregasyonu ve endotele yapışması (adezyonu) sırasında salıverilir. Salıverilen serotonin intakt trombositleri aktive ederek onların agregasyonunu kolaylaştırır. Salıverilen serotonin ve trombaksan A<sub>2</sub>'ye bağlı olarak vazokonstriksiyon olur. Bazı deneylerde trombositlerden serotonin boşaltıldığında trombositlerin aktivitesinin değişmediği yani pıhtılaşmanın olduğu görülmüştür. Trombositlerin adezyonu ve agregasyonu sırasında salıverilen serotonin, pıhtılaşma olayını direkt etkilemeksizin, lokal vazokonstriksiyon oluşturarak kanamanın durdurulmasına katkıda bulunur (183).

#### **1.5.1. Serotoninin Uptake, Sentez ve Metabolizması**

Serotonin içeren hücreler, hücre dışından serotoninini aktif transport yoluyla alırlar. Serotonin uptake'i, katekolaminlerin uptake'i gibi, kokain ve trisiklik antidepresanlarla bloke edilir. İnsanda intravenöz infüzyonla uygulanan serotoninin

% 90'dan fazlası akciğerden geçerken bu organ tarafından tutulur ve daha sonra metabolize edilir. Pulmoner uptake ve metabolizmada akciğer damar yatağının endotel hücreleri ve onların içindeki monoamin oksidaz (MAO) rol oynar. Diğer yerlerdeki endotel hücreleri de serotonin uptake'ı yaparlar. Serotonin sentezi Şekil 10'da yer almaktadır.

Serotonin, hücrelerde besin ile alınan bir aminoasit olan triptofanın 5 numaralı karbonundan hidrosillenmesi ve böylece oluşan 5-hidroksitriptofanın daha sonra dekarboksillenmesi ile iki basamakta sentez edilir. İlk olay serotonin sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturur ve triptofan hidrosilaz enzimi tarafından katalize edilir. İkinci basamak, vücutta yaygın olarak bulunan aromatik L-amino asit dekarboksilaz (depo dekarboksilaz) enzimi tarafından katalize edilir. Trombin, trombositlerden serotonin salıverilmesini neden olur.

Serotonin hücrelerde mitokondriyel monoamin oksidaz (MAO) A ve B tarafından oksidatif deaminasyon suretiyle yıkılır.

Bu olay sonucu oluşan 5-hidroksiindolasetaldehidin büyük kısmı, aldehit dehidrojenaz enzimi tarafından 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA)'e oksitlenir ve böbreklerde idrar içinde atılır. İdrarda 24 saat çıkarılır 5-HIAA miktarı vücutta serotonin sentez ve yıkımının (turnoverinin) bir ölçüsüdür. Aldehit türevinin geri kalan kısmı 5-hidroksitriptofona indirgenir. Kandaki serotoninin eliminasyonunda rol oynayan en önemli olan organ akciğerdir. Akciğerde perialveoler kapillerlerin endotel hücreleri serotonini uptake yaparlar ve oksidatif deaminasyon suretiyle yıkarlar.

### **1.5.2. Serotoninin Kardiyovasküler Sisteme Etkileri**

Bu sistem üzerindeki etkiler, çok değişkenlik gösterir. Bunun nedeni hem direkt ve hem de refleks etkiler oluşturması, bu etkilerin tonus, innervasyon ve deney hayvanına uygulanan anestezi gibi faktörlere göre değişmesi ve enjeksiyonunun tekrarlanması halinde bazı etkilerine karşı taşıfilaksi oluşabilmesidir. Diğer bir neden serotonin reseptör tiplerinin ve alt tiplerinin sayısının fazla olması, farklı damar segmentlerinde farklı reseptörlerin bulunmasıdır.

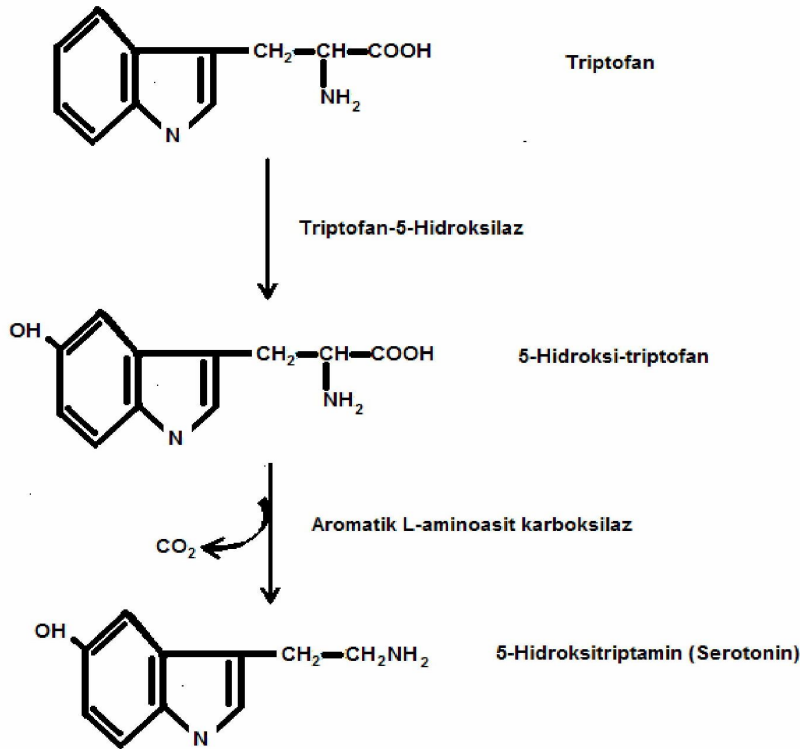
Ayrıca damar endotelinde bulunan 5-HT<sub>1</sub> benzeri reseptörler aracılığıyla, serotonin sayesinde NO salgılanmakta ve vazodilatasyon olmaktadır. NO blokeri kullanılarak yapılan çalışmalarda serotoninin vazokonstriksiyon etkisine bağlı olarak

kan akışının hızlandığı görülmüştür (184). Ayrıca bazı çalışmalar ilerlemiş ateroskleroza bağlı bozulmuş endotele sahip damarlarda serotoninin vazokonstriksiyon etkisinin maskelenmediği görülmüştür (185).

Serotoninin direkt etkiyle iskelet kaslarındaki damar yatakları hariç diğer damar yataklarını (cilt, böbrek, mide ve barsak, uterus, beyin, plasenta damar yatakları gibi) büzer. Serotoninin damarları büzmesinde, genellikle damar düz kaslarının 5-HT1 ve 5-HT2 reseptörlerini aktive etmesine bağlı direkt etkisi rol oynar.

Serotonin sistemik olarak verildiğinde insanda koroner damarları büzer. Öte yandan serotonin köpek koroner, karotid ve diğer bazı damar yataklarında vazodilatasyon yapar. Bu etkiye 5-HT1 benzeri reseptörlerin aracılık ettiğine inanılmaktadır. Serotonin'in vazodilatör etkisi, kısmen damar endotelinden 5-HT1 benzeri reseptörler aracılığı ile nitrik oksit salıverilmesine bağlıdır. Damar çeperinde trombosit agregasyonu olan durumlarda trombositlerden serotonin ile birlikte salıverilen ADP de nitrik oksit salıverilmesine katkıda bulunur.

Normal deneklerde koroner arter içine serotonin verilmesi düşük dozda vazodilatasyon ve yüksek dozda hafif vazokonstriksiyon yapar. Koroner stenozu olan stabil anginalı hastalarda ise arterde geçici konstrüksiyon yapar.



Şekil 10. Serotoninin Sentezi

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde PAH tanısıyla yatan, yapılan tetkikler sonucunda cerrahi yada endovasküler girişim şansı olmayan ve medikal tedavi kararı verilen 30 olgu alındı. Olgular çalışmaya başlamadan önce verilecek tedavinin şekli, süresi, kullanılan ilacın etkileri ve tedavi sırasında görülebilecek tüm yan etkiler ve takip süresi hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi. Çalışmadan istedikleri zaman hiçbir neden göstermeden kendi istekleri ile çekilebilecekleri bildirildi.

Olgular kliniğimize yatırıldığında ayrıntılı fizik muayeneleri ve rutin laboratuvar incelemesinden sonra alt ekstremitate atardamar sistemi için öncelikle arteryel doppler, daha sonra BT anjiyografi görüntülemesi elde edildi.

Arteryel doppler ile akım paternleri, BT Anjiyografi ile damar yapısı, lezyonların yerleri, darlık oranları ve kollateral akımları değerlendirildi. Anjiyografide ise damar yapısı bozulmuş, damar duvarında kalsifikasyonlar, kolletaral dolumun arttığı gibi kronik tıkalıcı arter hastalığı tanısı aldılar. Yapılan görüntüleme tetkikleri sonucunda olguların revaskülarizasyona uygun olmadığına karar verilmesi üzerine İloprost tedavisi planlandı.

Olgulara iloprost (İlomedin®, Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Germany) infüzyonu ön kol venlerinden 0,5 ng/kg/dk dozunda 16 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde başlandı. İlk gün tedavisi sırasında 30 dk'da bir 0,5 ng/kg/dk arttırılarak 1,5 ng/kg/dk dozuna çıkıldı. Tedavi sırasında oluşabilecek yan etkiler yakın takip edildi. Daha sonra tedaviye 1,5 ng/kg/dk dozunda 7 gün boyunca devam edildi. Olguların hiçbir ilacı kesilmedi. Oluşan yan etkiler ve yapılan müdahaleler kaydedildi. Tüm olgular tedavi süresi boyunca hastanede yatırılarak tedavi edildi. Olguların daha önceki ağrıları kaybolmuş veya hafiflemiş ve/veya trofik lezyonları iyileşmiş ( tam iyileşme, lezyonun büyüklüğünde azalma, lezyon yüzeyinde iyileşme) hastaların tedaviye pozitif yanıt verdiği kabul edilmiştir.

Sistemik kan ADMA, Serotonin ve Nitrik Oksit düzeyleri için hastalardan tedavi öncesi ve 7 (yedi) günlük tedavi sonrası venöz kan örneği biyokimya tüplere alındı. Daha sonra bu tüplerden serum ve plazma ayrılıp -80 C'de çalışma gününe kadar saklandı ve çalışma günü serum ve plazmalar hemen çözdürüldü. Serum

örneklerinden nitrit ve nitrat miktarı, deproteinizasyondan sonra Griess reaksiyonu ile, total nitrit (nitrit + nitrat) konsantrasyonu modifiye kadmiyum redüksiyon metodu ile tayin edildi. Çözdürülen plazma örneklerinden ise ADMA ve serotonin düzeyleri High Performance Liquid Chromotography (HPLC) cihazında ( Shimadzu 10 AVP, Japan) uygun ticari kitler ile kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. (186)

İstatistiksel analizler için SPSS ( Statistical Packages for the Social Sciences ) 12,0 yazılımı kullanıldı. Elde edilen veriler ortalama  $\pm$  standard sapma olarak alındı. Tedavi öncesi ve sonrası elde edilen verileri karşılaştırmak için t testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0,05$  değeri kabul edilmiştir.

### 3. BULGULAR

Çalışmaya klodikasyon, istirahat ağrısı ve iskemik yara nedeniyle başvuran, tüm laboratuvar ve uygun görüntüleme tetkikleri yapıldıktan sonra cerrahi veya endovasküler girişim şansı bulunmadığına karar verilen 19'u (%63,3) erkek, 11'i (%36,6) kadın 30 hasta alındı. Olguların yaş aralığı 38-90 ortalama  $60,7 \pm 13,7$  idi. Olguların 6'sı (%20) diyabetikti. Ek hastalık olarak 5 olguda (% 16,6) hipertansiyon (HT), 11 olguda (% 36,6) hiperlipidemi (HL) mevcuttu.

Doppler sonucunda olgularda akım paternleri bozulmuş olup 24 olguda femoral akım paterni bifazik, 6 olguda trifazik diğer tüm olgularda popliteal ve distal nabazanlar monofazik olarak değerlendirildi. Arteryel doppler ve BT anjiyografi sonucuna göre lezyon yerleri 2 olguda (% 6,6) iliofemoral, 8 olguda (% 26,6) femoropopliteal, 20 olguda (66,6) kurural arterlerde tutulumun ise görülmüştür. Yukarı düzey tutulumların hepsinde distal tutulumlar mevcuttu. Olgular içinde örnek bir BT anjiyografi Şekil 11'de görülmektedir. Olguların tedavi öncesi demografik özellikleri Tablo 5'de belirtilmiştir.

Tedavi sonrası ise çalışmaya alınan 30 olgunun tümü belirtilen doz ve sürede tedavilerini tamamladılar. Hiçbir olgu iloprostu tolere edememe nedeniyle tedaviyi bırakmadı. İki olgu şiddetli baş ağrısı nedeniyle 0,5 ng/kg/dk dozunda alabildi. Yirmisekiz olguda ise maksimum 1,5 ng/kg/dk dozunu tedavinin sonuna kadar tolere edebildiler. Yirmisekiz olguda tedavinin ilk gününde 1,5 saatte belirlenen maksimum doza ulaşılabilir. Olguların 19'unda (%63,3) tedavi süresi boyunca yan etkiler görülmesine rağmen hiçbir hastada tedavi kesilmedi. Gerekli müdahaleler yapılarak hastaların şikayetleri kısa sürede giderildi. Ayrıca aşırı yan etki görülen olgularda dozun arttırılma işlemine ara verilerek 12 saat içerisinde maksimum düzeye çıkıldı. On bir olguda (%36,6) hiçbir yan etki görülmedi. En fazla rastlanan yan etkiler 13 olguda baş ağrısı (%43,2) ve 6 olguda bulantı (%20) idi. Diğer görülen yan etkiler Tablo 6'da görülmektedir.

Fontaine'e göre evre 4 olan 2 hastada ayak parmak uçlarında ciddi iskemik değişiklikler mevcut olduğu, bunların ağrı kesici ihtiyaçları azalmadığı diğer tüm hastaların ağrı kesici ihtiyaçları azaldı. Tedavi alan olgulardan evre 4 olan 2 olgunun biri tedavi sonrası demerkasyon hattı oturmuş olup diz altı amputasyon yapılmıştır. Tedavi almış olan diğer olgu ise sekonder kalp yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir.

Özellikle buergerli 4 olguda ağrı azalması ve rahatlama çok dikkat çekiciydi. Tedaviye yanıt oranı ise % 93,3 olarak bulunmuştur.

Olguların iloprost öncesinde ve iloprost sonrası alınan plazma ve serum örnekleri çözdürülerek çalışıldı.

Çalışma sonucu iloprost öncesi ( $2,78 \pm 1,01 \mu\text{mol/L}$ ) ve sonrası ( $1,3 \pm 0,41 \mu\text{mol/L}$ ) plazma ADMA değerlerindeki değişiklikler anlamlı ( $p = 0,001$ ) olduğu görüldü. Başlangıç ADMA degerleri yüksek iken iloprost sonrası degerlerin azaldığı gözlemlendi.

Tedavi öncesi ( $81,15 \pm 54,40 \mu\text{mol/L}$ ) ve iloprost sonrası ( $80,16 \pm 45,58 \mu\text{mol/L}$ ) plazma Serotonin değerleri ise istatistiksel olarak anlamsız ( $p=0,82$ ) olarak tespit edildi. Serum NO değerleri ise iloprost öncesi ( $62,46 \pm 21,4 \mu\text{mol/L}$ ) ve iloprost sonrası ( $57,8 \pm 16,7 \mu\text{mol/L}$ ) istatistiksel olarak anlamsız ( $P= 0,16$ ) idi. Mevcut tüm parametrelerin sonuçları Tablo 7' de verilmiştir.

**Tablo 5.** Olguların çalışma öncesi demografik özellikleri

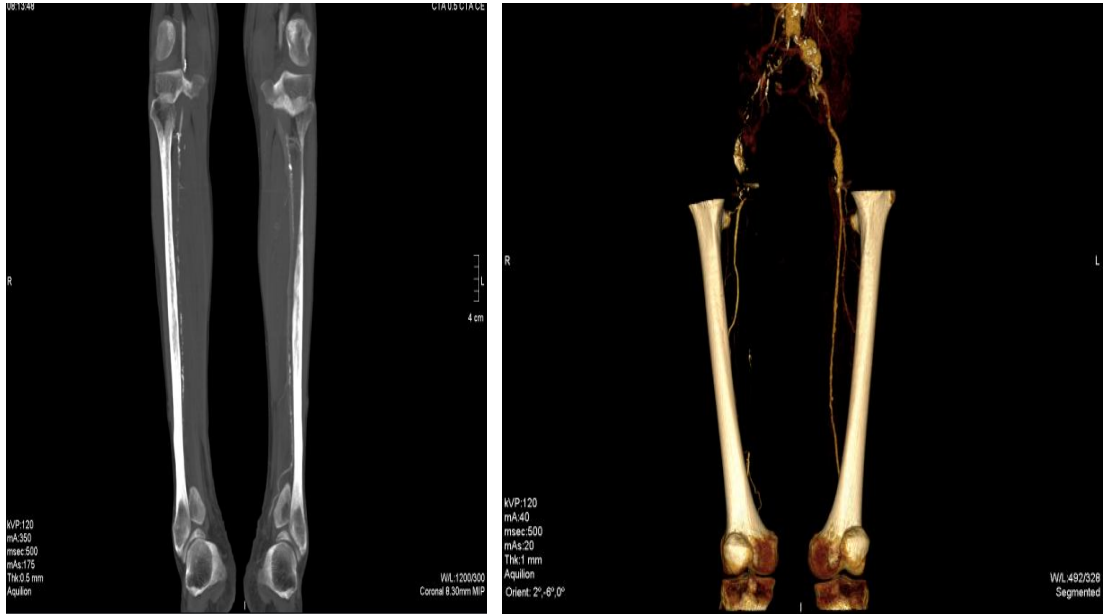
Demografik özellikler	n (sayı)	%
<b>Yaş</b> 38-90 ort 58,73±15,75		
< 50 yaş	8	26,6
> 50 yaş	22	73,3
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	19	63,3
Kadın	11	36,6
<b>Sigara</b>		
Aktif içici	12	40
Bırakmış	4	13,3
İçmeyen	14	46,6
<b>Ek hastalıklar</b>		
DM	6	20
HT	5	16,6
HL	11	36,6
<b>Klinik evre</b>		
Fontaine Evre IIb	8	26,6
Evre III	18	60
Evre IV	4	13,3
<b>Etiyolojik neden</b>		
Buerger	4	13,3
ASO	26	86,6
<b>Lezyon yeri</b>		
İliofemoral	2	6,6
Femoropopliteal	8	26,6
Krural arterler	20	66,6

**Tablo 6.** İloprostun tedavi sürecinde görülen yan etkileri

Yan etkiler	n E/K	% E/K
Baş ağrısı	8/5	26,6/16,6
Flebit	0/1	0/3,3
Hipotansiyon	0/0	0/0
Bulantı	3/3	10/10
Flushing	0/1	0/3,3
Döküntü	2/1	6,6/3,3

**Tablo 7.** Olguların ADMA, Serotonin, NO düzeyleri ( $\mu\text{mol/L}$ )

	İloprost öncesi	İloprost sonrası	P değeri
ADMA	$2,78 \pm 1,01$	$1,3 \pm 0,41$	0,001
Serotonin	$81,15 \pm 54,40$	$80,16 \pm 45,58$	0,82
NO	$62,46 \pm 21,4$	$57,8 \pm 16,7$	0,16



**Şekil 11.** Olguların birinden ( PAH'da BT Anjiyografisi ) örnek görüntü

#### 4. TARTIŞMA

Periferik arter hastalıkları korunma ve tedavi gerektiren, iyi tedavi edilmemiş olgularda değişik düzeyde alt ekstremite amputasyonuna kadar giden ciddi bir sağlık sorunudur. Periferik arter hastalığında klasik belirti aralıklı kladikasyo olsa da ileri evre hastalarda en sık görülen belirti istirahat ağrısıdır. Ciddi istirahat ağrısı olması (Fontaine evre III) ve bölgesel doku nekrozu ile ülserlerin varlığı (Fontaine evre IV) ekstremite hayatının tehlikede olduğunu işaret eder (2). Kladikasyodan ekstremite kaybı riski oldukça düşük (% 1-2) olmasına karşın, yıllık ölüm riski % 5-10 oranındadır. Bu oran benzer yaş grubuna göre 3-4 kat fazladır (6). En önemli ölüm nedeni başta koroner arter hastalığı olmak üzere aterosklerozun diğer organ tutulumlarıdır. Bu nedenle tedavide amaç hastanın bulgularının düzeltilmesinin yanında hastalığın ilerlemesinin engellenmesi, gerek lokal gerek sistemik komplikasyonların azaltılması olmalıdır. Bu amacı gerçekleştirecek olan en iyi tedavi temel olarak risk faktörlerinin azaltılmasını (sigaranın bırakılması, etkin kan şekeri kontrolü, HT ve hiperlipidemi tedavisi) içerir.

Endovasküler yöntemlerde başarıya etkiyen en önemli faktör distal damar yatağının durumudur (41). İliak arter darlık ve tıkanıklıklarında primer stentleme, yalnızca balon anjioplastiye göre daha iyi sonuçlar vermektedir. İliak arter darlıklarında başarı % 98 iken, tıkanıklıklarda teknik başarı oranı % 80-85'dir. Genel olarak iliak arter balon anjioplastisinde 1 yıllık ve 5 yıllık açık kalma oranı sırası ile % 80 ve % 60 olarak bildirilmiştir. İliak tıkanıklıklarda başlangıç başarısı darlığa göre düşük olmakla beraber, bir kez tıkanıklık açıldığında uzun dönem açık kalma oranı darlık ile benzerdir (42,43). Femoropopliteal lezyonlarda endovasküler başarı iliak lezyonlardan düşük olup, darlıklarda ve tıkanıklıklarda 5 yıllık açık kalma oranı sırası ile % 68 ve % 35 olarak bildirilmiştir (46). Diz altındaki arterlerde özellikle seçilmiş olgularda başarı yüksek olmakla beraber, sonuçlar iliak lezyonlara göre kötüdür.

Cerrahi tedavi, kritik iskemi varlığında tek başına ya da endovasküler tedavi ile birlikte en önemli tedavi seçeneğini oluşturur. Aortoiliak tıkanıklıklar için en çok tercih edilen yöntem sentetik greftlerle (dacron, PTFE) yapılan aortofemoral bypass'tır. Bu ameliyatların mortalitesi %2-3 olup, greftlerin 5 ve 10 yıllık açık kalma oranı sırası ile %86 ve % 80'dir(48). İnfringuinal tıkanıklıklar için en sık

uygulanan yöntem femoropopliteal bypass için bypass materyali olarak otojen venöz materyaller (özellikle safen ven ) sentetik greftlere üstündür (49). Daha distal düzeylerde bypass cerrahisi (femorotibial, popliteotibial ya da popliteoplantar) kladikasyo için nadiren yapılır ve en önemli endikasyonu distaldeki iyileşmeyen yara ya da ekstremitayı tehdit eden iskemilerdir. Bu tip girişimlerde ameliyat mortalitesi %1,3-6,3 düzeyindedir. Diz üstü femoropopliteal bypasslar sonrası 5 yıllık açıklık oranı ven greftleri için %66, sentetik greftler için %50 olup, dizaltı popliteal bypasslar için bu değerler sırası ile %66 ve %33'dür (187,188). Femorotibial bypasslarda ven grefti ile 5 yıl açık kalma oranı %74-80 iken, sentetik greftler için 3 yıllık açık kalma oranı %25'dir (189,190). Hem sentetik hem de ven grefti kullanılarak oluşturulan kompozit greftler için 5 yıl açık kalma oranı %28-50'dir (191).

Periferik arterlerde revaskülarizasyon yapılması ne yazık ki hastanın sorununu tamamen çözememektedir. Endovasküler ve açık damar cerrahisi yöntemleri birbirleri ile karşılaştırıldığında kısa ve orta vadede ekstremita kaybı ve yaşam kalitesi yönünden her iki yöntemin farklı olmadığı bildirilmektedir (192). Bununla birlikte şiddetli iskemisi olan olguların yaklaşık % 39'unda revaskülarizasyon uygulanamamaktadır. Bu hastalarda amputasyon cerrahisine gereksinim daha fazla olmaktadır ve ancak %25 hastada ekstremita kurtulabilmektedir (193,194). Bu nedenle periferik arter hastalarında ilaç tedavisi büyük önem arz etmektedir.

İlaç tedavisinde antikoagülan (heparin, warfarin), antiagregan (Aspirin, Klopidoğrel, Tiklopidin) ve vazodilatör (Pentoksifilin, Cilostazol, Naftidrofuryl) ilaçlar kullanılmaktadır. Antiagregan tedavinin periferik aterosklerozun ilerlemesini yavaşlattığı, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi de azalttığı birçok çalışmada ortaya konulmuştur (195). PAH olan hastalarda yapılan ve tüm antitrombotik ajanların araştırıldığı bir meta analizde, antitrombotik tedavi ile iskemik olaylarda %23'lük bir azalma gösterilmiştir (196). Klopidoğrel ile aspirinin karşılaştırıldığı CAPRIE çalışmasında klopidoğrel'in aspirine oranla sonradan meydana gelebilecek iskemik olayları %23,8 daha fazla azalttığı; yan etki olarak klopidoğrel alan hastaların aspirin alanlara oranla daha fazla diyare, deride kızarıklık ve kaşıntı oluşturduğu, buna karşılık çok daha az oranda gastrointestinal sistem yan etkileri ortaya çıkarttığı belirtilmiştir (62). Birkaç meta-analizde pentoksifilinin plaseboya

göre yürüme mesafesinde orta dereceli artma sağladığı gösterilmişse de periferik arter hastalığının tedavisinde yeri tartışmalıdır (197, 198).

Son yıllarda yeni bir tedavi alternatifi olarak gündeme gelen İloprost, uzun süreli vazodilatasyon yapan, trombosit agregasyonunu inhibe eden stabil bir prostasiklin analogudur. İntravenöz verildiğinde karaciğerden metabolize olmaktadır. Literatürde i.v iloprost tedavisinin, trofik lezyon iyileşmesinde, istirahat ağrısının giderilmesinde, amputasyon oranlarının düşmesinde ve genel mortalitenin azaltılmasında olumlu etki gösterdiği bildirilmektedir. Bu olumlu etkiler iloprost'un mikrosirkülasyonda artış sağlaması ile elde edilmektedir. Yapılan farmakolojik çalışmalarda iloprost'un bu etkisini özellikle iskemik alanlarda gösterdiği (199, 200), vasküler tonus belirleyicilerinden (Nitrik Oksid ve Endotelin-1) bağımsız olduğu ya da direkt ilişkili olmadığı gösterilmiştir (201). Yapılan birçok klinik çalışmada 14-28 gün boyunca i.v iloprost infüzyonu 0,5-2 ng/kg/dk dozunda günlük 6 saat olarak verildiğinde istenen optimum sonuçların güvenli ve ciddi yan etkiler oluşturmadan sağladığı gösterilmiştir. Fakat bu uzun tedavi süresi hasta uyumu ve hastaneye yatış açısından belirgin dezavantajlara sahiptir. Bu amaçla yapılan birkaç klinik çalışma daha kısa tedavi rejimlerinin tolerans ve etkinliğini göstermiştir. Bu çalışmalarda iloprost infüzyonu 7 gün boyunca 1,5 ng/kg/dk dozunda günlük 16 saat infüzyonla uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda hastalarımıza 7 gün 1,5 ng/kg/dk dozunda 16 saat i.v iloprost tedavisi verildi.

Yirmisekiz günlük tedavi verilen çalışmalarda tedavi yanıtlarını; Duthois ve arkadaşları (202) % 67, Castagno ve ark. (203) % 70,9, Alstaedt ve ark. (204) % 52,7, Staben ve ark. (205) % 47,2, Belcher ve ark. (206) % 64 olarak bildirmiştir. Yirmibir gün tedavi verilen çalışmalarda yanıt oranlarını; Guilmo ve ark. (207) % 41,9 olarak bildirmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise; Ö. Karabay ve ark. (208) % 93,2 (% 56,8 tam yanıt, % 36,4 parsiyel yanıt), F. İslamoğlu ve ark. (209) % 100 iyileşme bildirmişler. Arosio ve ark. (210) bir gruba 0,5-2 ng/kg/dk dozunda günlük 6 saat infüzyonla 28 gün; diğer gruba 1,5 ng/kg/dk dozunda günlük 16 saat infüzyonla 7 gün tedavi almış. Tüm hastalar çalışmayı tamamlamış. İki grup arasında anlamlı fark olmadan iki grupta da ABI ve yürüme mesafelerinde belirgin artma, ağrısızlığı ve analjezik ihtiyacında belirgin azalma saptanmıştır. Meini ve ark. (211) da 1,5 ng/kg/dk dozunda günlük 16 saat infüzyonla 7 gün tedavi vererek yaptıkları

çalışmada tedaviye yanıt oranlarını % 69 olarak belirtmiştir. Bizim çalışmamız sonucunda da kısa süreli ve düşük doz i.v iloprost infüzyonuyla tedaviye yanıt oranımız önceki çalışmalarla uyumlu şekilde % 93,3 olarak bulunmuştur.

Watson ve ark. (212) ve Hickey ve ark (126). (placebo kontrollü yaptıkları çalışmalarda da femoro-distal bypass sonrası greft içine bolus olarak uygulanan iloprostun greft kan akımını anlamlı derecede arttırdığı gösterilmiştir. Çok değişkenli analizlere göre ölüm ve amputasyon iskeminin derecesi ile yakından ilişkili iken uygulanan cerrahi işlem (tromboembektomi ya da bypass) daha az etkili olduğunu göstermektedir. İloprostun reperfüzyon sendromunun sistemik komponentleri üzerindeki yararlı etkileri tedavi edilen hastalarda mortalite riskini azaltmasını desteklemektedir. İloprostun birçok mekanizma ile (platelet aktivasyonu ve pıhtılaşma üzerine etkileri, serbest radikal ve sitokinlerin salınmasını azaltması, hücrelerarası adhezyon moleküllerini azaltması) inflamatuvar cevabı ve reperfüzyonun sistemik hasarını engellediği bilinmektedir (76, 213). İslamoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada sadece iloprost tedavisi verilen ve cerrahi tedavi ile kombine olarak iloprost verilen iki grup karşılaştırılmış. Cerrahi uygulanacak hastalara hastaneye yatışta iloprost tedavisi başlanmış ve peroperatif dönemde de tedaviye devam edilmiştir ve kombine tedavi grubunda sadece medikal tedavi verilen gruba göre ABI değerlerindeki iyileşme anlamlı olarak üstün bulunmuştur (214).

İlk yapılan çalışmalarda iloprost tedavisi sırasında hastaların daha önce aldıkları tüm tedaviler kesilirken; Castagno ve ark.(203), Meini ve ark.(211), Karabay ve ark. (208), çalışma sırasında diğer tedavilerine devam etmişlerdir. Hatta Karabay ve ark. %93,2'lik iyileşme oranlarında diğer tedavilere devam edilmesinin ve düzenli yoğun yara bakımı verilmesinin etkili olduğunu belirtmektedir (208). Bizim çalışmamız sırasında da hastaların önceki tedavilerine ve yara bakımlarına düzenli olarak devam edilmiştir.

Oral yoldan kullanılabilen Silostazol PAH'ında dinlenme ağrısı veya iskemik ülser olmaksızın yürüme mesafesini artırmak amacıyla kullanılmaktadır. Randomize kontrollü, çift kör çalışmalarla uzun dönemde bacak iskemisine yararlı etkisi gösterilen tek ve ilk ilaçtır. Oral olarak kullanılması uzun dönem tedavide iloprost'a göre avantaj sağlamaktadır. Silostazol'un plasebo'ya karşı etkinliği %51'e %30 olarak ifade edilmektedir (214). Başka bir çalışmada ise silostazol'un yürüme

mesafesini %35-100 oranında arttırdığı gösterilmiştir (215).

Asimetrik dimetilarjinin, L-Arjininin guanidino analogu; endojen olarak sentezlenen, proteinlerdeki arjinin rezidülerinin protein arjinin metil transferazlarıyla (PRMT I) metillenmesiyle meydana gelen bir türev aminoasittir. ADMA, NOS'un endojen inhibitörü iken SDMA'nın NOS enzimi üzerine inaktive edici etkisi yoktur fakat arjinin ve ADMA ile hücre giriş yolunu etkileyerek NO üretim hızında dolaylı yoldan etkisi vardır (164).

Yüksek konsantrasyondaki ADMA, L- Arjininin hücre içine transportunu engeller. Sonuç olarak NO sentezi azalır (164).

NO biosentezinin bozulması endotel fonksiyonunun bozulmasıyla beraber çok sayıda vasküler olayla birliktedir. ADMA arjininden NO sentezini kompetitif olarak inhibe eder. ADMA'nın endotel fonksiyon bozukluğundan sorumlu faktörlerden biri olduğuna dair kanıtlar vardır. Konjestif kalp yetmezliği, diyabet, insulin rezistansı, hipertansiyon, hiperhomosisteinemi, son dönem böbrek yetmezliği gibi durumlar ADMA yüksekliği ve endotel fonksiyon bozukluğu ile seyreden çeşitli klinik durumlardır. Bu hastalıklarda akut vasküler olaylar sonucu ölüm sık görülür (164).

Saitoh ve ark. (216) konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda yaptıkları çalışmada ADMA ve NO düzeylerini araştırmışlar ve akut dönem konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kronik grup ve kontrol grubuna göre ADMA düzeylerini yüksek olarak bulmuşlardır. NO düzeylerini kronik grupta akut ve kontrol grubuna göre yüksek olarak bulmuşlardır. Kronik konjestif kalp yetmezliği grubunda NO düzeylerinin yüksek olmasının kompensatuar mekanizmalarla oluşmuş olabileceği sonucuna varmışlardır (216).

Meinitzer ve ark. (217), anjiyografi ile saptanan koroner arter hastalığı olan 2543 hastada, ortalama 5.45 yıl takip süresince gelişen kardiyovasküler mortalite ve ADMA ilişkisini değerlendirmişlerdir. Sonuçta; yüksek plazma ADMA konsantrasyonunun diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak, kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda mortalite için prediktör olduğunu göstermişlerdir.

ADMA ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran bir diğer çalışma AtheroGene çalışmasıdır (218). Bu çalışma koroner arter hastalığı olan hastalarda yapılmış bir prospektif kohort çalışmasıdır ve ADMA ile kardiyovasküler

hastalık arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur.

Sung Won ve ark. (219) akut koroner sendromlu hastalarda yaptıkları çalışmada ADMA ve arjinin düzeylerini araştırmışlar ve ADMA düzeylerini kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek olarak saptamışlardır.

Miyazaki ve ark. (220), ADMA düzeylerinin koroner ve periferal arter hastalığı olmayan 116 olguda yaş, ortalama arteriyel basınç ve glukoz toleransı ile korele olduğunu bulmuşlardır. En ilginç olanı ADMA düzeylerinin karotid arterin intima-media kalınlığı ile korele olduğudur. İleri yaş ve yüksek ADMA düzeyleri kardiovasküler hastalık ve mortalitenin en güçlü habercisi olarak bulunmuştur (221).

Valkonen ve ark. (222), 150 orta yaşlı sigara içmeyen kişiyi içeren vaka kontrol çalışmasında yüksek ADMA düzeyleri olanlarda akut koroner olay risk artışını 3.9 kat saptamışlardır. Sonuçta ADMA molekülü aterosklerozun kritik aşamaları ile yakın ilişkili görülmektedir. Yapılan tüm çalışmalarda ADMA molekülünün temel olarak kalp ve damar sisteminin sağlığını olumsuz yönde etkilediği ve ADMA'nın yeni bir kardiovasküler risk faktörü olduğu hipotezini desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda NO değerleri iloprost tedavisi sonrası çoğu hastada değerlerin ilginç olarak düştüğü görülmesine rağmen serum NO değerleri iloprost öncesi ( $62,46 \pm 21,4$ ) ve iloprost sonrası ( $57,8 \pm 16,7$ ) istatistiksel olarak anlamsız olduğu görülmüştür. ( $P= 0,16$ )

Buda bize Saitoh ve ark. (223) konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda yaptıkları çalışmada da NO düzeylerinin yüksek olmasının kompanseuar mekanizmalarla oluşmuş olabileceği sonucuna varmışlardır ki bizim sonuçlardan da böyle bir sonuca varılabilir.

Serotonin damar endotelinde bulunan 5-HT<sub>1</sub> benzeri reseptörler aracılığıyla, NO salgılanmakta ve vazodilatasyon olmaktadır. NO blokeri kullanılarak yapılan çalışmalarda serotoninin vazokonstriksiyon etkisine bağlı olarak kan akışının hızlandığı görülmüştür. Ayrıca bazı çalışmalar ilerlemiş ateroskleroza bağlı bozulmuş endotele sahip damarlarda serotoninin vazokonstriksiyon etkisinin maskelenmediği görülmüştür (223, 224).

Hara ve ark. (225) yaptığı çalışmaya göre tam kan plazma serotonin düzeyi ateroskleroz için bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır (225). Yapılan çalışmalarda, aterosklerotik hastalardaki katanserin tedavisi aterosklerotik vasküler

komplikeasyonlan dūřürmemekte, ölüm oranının dūřmesinde etkili olmaktadır (226,227).

Bizim çalışmamızda olguların %60 da ilginç olarak serotonin düzeyleri tedavi sonrası yükselmiş olup plazma Serotonin değerleri tedavi öncesi (81,15 ± 54,40) ve iloprost sonrası (80,16 ± 45,58) değerleri istatistiksel olarak anlamsız (p=0,82) olduğu görülmüştür.

Bu çalışma ile kısa süreli ve dūřük doz İloprost infüzyonuyla, revaskularizasyon şansı bulunmayan periferik arter hastalarında güvenli bir şekilde önemli oranda iyileşme mümkün olabileği, ayrıca dūřük doz iloprost tedavisiyle, hastalarda doz azaltılmasına ya da tedavinin kesilmesine yol açacak ciddi yan etkiler de görülmeyeği, kısa süreli ve dūřük doz İloprost tedavisi, periferik arter hastalarında hem hastanede kalış süresinin azalması, hem de tedavi maliyetinin azalması yönünden uygun ve kabul edilebilir bir yaklaşım olarak değerlendirilebileceği görüldü.

Bu çalışma ile laboratuvar sonuçlarına göre; cerrahi tedavi şansı olmayan periferik arter hastalığı nedeniyle iloprost kullanılan hastalarda iloprostun dolaşımdaki ADMA, Serotonin, NO gibi endotel fonksiyonlarda görev alan parametreler üzerindeki etkinliği araştırılmış olup, tedavi sonrası prognozun değerlendirilmesinde özellikle ADMA düzeyini azaltma stratejilerinin uygulamasının yararlı olabileceği, serotonindeki artışın ve NO'deki azalışın ise kompensatuvar mekanizmalarla alakalı olabileceği, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmaması nedeniyle de bu konuda yapılacak daha geniş olgu serilerini içeren çalışmalara ve daha uzun takip sürelerine ihtiyaç olduğu dūřünüldü.

## 5. KAYNAKLAR

1. Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, Kaiser V, Knottnerus JA. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epid* 1996; 25: 282–290.
2. Quriel K, Green RM. Arterial disease. In: Schwartz SI (ed). *Principles of Surgery*. 7th edition. New York: Mc Graw–Hill 1999: 931–938.
3. Yakubov SJ, Bope ET. Cardiovascular disease. In: Rakel RE (ed). *Textbook of Family Practice*. 6th edition. Philadelphia: W.B.Saunders, 2002: 784–789.
4. Miller KE. Preventive care of the middle-aged adult (40-65 years). In: Rudy DR, Kurowski K (eds). *Family Medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997:739.
5. Criqui MH, Fronek A, Barrett–Connor E, Gabriel S: The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 1985; 71: 510-515.
6. Hiatt WR. Atherogenesis and the medical management of atherosclerosis. In: Rutherford, (ed). *Vascular Surgery*. Philadelphia: Elsevier Saunders Company; 2005:582-601.
7. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 185–192.
8. Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J. Epidemiol* 1996; 25: 282–290.
9. Ceylan İ. *Arter hastalıkları* Ankara: Cerrahi Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1996: 596-601.

10. Jernes R, Gaardsting O, Hougaard Jensen K, Backgaard N, Tonnesen KH, Schroeder T. Fate in intermittent claudication: outcome and risk factors. *Br Med J* 1986; 293: 1137-1140.
11. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. Transatlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surgery* 2000; 1-296.
12. Tierney S, Fennessy F, Hayes D. ABC of arterial and vascular disease, secondary prevention of peripheral vascular disease. *BMJ* 2000; 320: 1262-1265.
13. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*, 2006; 21;113: 463-654
14. Barlas S. Thromboangiitis Obliterans. Duran E, (ed) *Kalp ve Damar Cerrahisi*, Birinci baskı, Çapa Tıp Kitabevi, 2002: 779-782.
15. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-1375.

16. Stary HC. The histological classification of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, (eds). *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Ravenx 1996: 463-474.
17. Hughson WG, Munn JI, Garrod A: Intermittent claudication: Prevalance and risk factors. *BMJ* 1: 1978: 1379.
18. Imparato AM, Kim GE, Davidson T, Crowley JG: Intermittenet claudication: its natural course. *Surgery* 1975; 78: 795.
19. Gregory J, Landry MD, Gregory L, Moneta MD, Lloyd M, Taylor, Patency and characteristics of lower extremity vein grafts requiring multiple revisions, *journal of Vascular surgery*, 2000, Pages 23-31
20. Hansson G, Nilsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, (eds). *Cardiology* 1st ed. USA. Elsevier Science Limited, 2001; 1: 1–12.
21. Davies MJ. Pathology of coronary atherosclerosis. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, (eds). *Hurst's The Heart*. 10th ed. McGraw-Hill - Medical Publishing Division USA, 2001: 36; 1095– 1105.
22. Jamrozik K. Epidemiyology of Atherosclerotik Disease. Crawford M.H. Dimarco J.P (eds) *Cardiology*, 1st edition Mosby International Ltd, 2003: 234– 239.
23. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart*. 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division 2001; 35: 1065–1093.
24. Yayıcıoğlu A. Periferik arter hastalıkları. Sayek İ, (ed) *Temel Cerrahi*. Ankara Güneş Kitabevi Ltd. Şti, 1996: 2095-2121.

25. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA. TASC II working group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2007; 33: 1-75.
26. Dormandy J. Peripheral vascular disease. *Med North Am* 1994; 353-560.
27. Orchard TJ, Strandness DE. Assessment of peripheral vascular disease in diabetes: report and recommendations of an international workshop sponsored by the American Diabetes Association and the American Heart Association September 18-20, 1992, New Orleans, Louisiana. *Circulation* 1993; 88: 819-828.
28. Çakır B, Ünlü E. Periferik Vasküler Hastalıklarda Radyolojik Görüntüleme. Duran E, Kalp ve Damar Cerrahisi, Birinci baskı, (Ed), Çapa Tıp Kitabevi, İstanbul, 569-608.
29. Regensteiner JG, Hiatt WR. Current Medical Therapies for patients with peripheral arterial disease: A critical review. *Am J Med* 2002; 112: 49-57.
30. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood- glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
31. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
32. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22
33. Burns P, Gough S, Bradbory AW. Management of peripheral arterial disease in primary care. *BMJ* 2003; 326: 584-588.

34. Heintzen MP, Strauer BE. Peripheral vascular effects of beta blockers. *Eur Heart J* 1994; 15: 2-7.
35. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
36. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
37. Westendorp IC, in't Veld BA, Grobbee DE, Pols HA, Meijer WT, Hofman A, Witteman JC. Hormone replacement therapy and peripheral arterial disease: the Rotterdam study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2498-502.
38. Leng GC, Fowler B, Ernst E. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000990.
39. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain: a meta analysis. *JAMA* 1995; 274: 975-980.
40. Comerota AJ. Endovascular and surgical revascularization for patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol* 2001;87: 34-43.
41. Whyman MR, Fowkes FG, Kerracher EM, Gillespie IN, Lee AJ, Housley E, et al. Randomised controlled trial of percutaneous transluminal angioplasty for intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12: 167-72.
42. Johnston KW. Iliac arteries: reanalysis of results of balloon angioplasty. *Radiology* 1993;186:207-12.
43. Tegtmeier CJ, Hartwell GD, Selby JB, Robertson R, Kron IL, Tribble CG. Results and complications of angioplasty in aortoiliac disease. *Circulation* 1991; 83: 153-160.

44. Cejna M, Thurnber S, Illiasch H, Horvath W, Waldenbergel P, Hornik K, Lammer J. PTA versus Palmaz Stent Placement in Femoropopliteal Artery Obstructions: A multicenter Prospective Randomized Study. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12: 23-31.
45. Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, et al. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *N Engl J Med*, 2006; 354: 1879-1888.
46. Matsi PJ, Manninen HI, Vanninen RL. Femoropopliteal angioplasty in patients with claudication: primary and secondary patency in 140 limbs with 1-3 year follow up. *Radiology* 1994;191: 727-733.
47. Laxdal E, Jenssen GL, Pedersen G, Aune S. Subintimal angioplasty as a treatment of femoropopliteal artery occlusions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 578-582.
48. De Vries SO, Hunink MGM. Results of aortic bifurcation grafts for aortoiliac occlusive disease: A meta analysis. *J Vasc Surg* 1997; 26: 558-569.
49. Klinkert P, Schepers A, Burger DH, van Bockel JH, Breslau PJ. Vein versus polytetrafluoroethylene in above-knee femoropopliteal bypass grafting: five-year results of a randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 2003; 37: 149-155.
50. Dökmenci İ. Kardiyovasküler Farmakoloji. Kalp ve Damar Cerrahisi, Duran E (Ed) , Çapa Tıp Kitabevi, 2000: 71-180.
51. Balsano F, Coccheri S, Libretti A, Nenci GG, Catalano N, Fortunata G, et al. Ticlopidine in the treatment of intermittent claudication: a 21-month double-blind trial. *J Lab Clin Med* 1989; 114: 84-91.
52. Lindgarde F, Jelnes R, Bjorkman H, Adielsson G, Kjellström T, Palmquist I, et al. Conservative drug treatment in patients with moderately severe chronic occlusive peripheral arterial disease. Scandinavian Study Group. *Circulation*, 1989; 80: 1549-1556.

53. Porter JM, Cutler BS, Lee BY. Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication: multicenter controlled double-blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients. *Am Heart J* 1982;104: 66-72.
54. Makita S, Nakamura M, Murakami H, Komoda K, Kawazoe K, Hiramori K. Impaired endothelium-dependent vasorelaxation in peripheral vasculature of patients with thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Circulation* 1996; 94: 211-212.
55. Stone WM. Stroke prevention by cilostazol in patients with cerebrovascular disease, peripheral artery disease, and coronary stenting: A metaanalysis of clinical trials. The European Society for Vasc. Surg, 21th Meeting, September 2007, Madrid, Abstract No: 30.
56. Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008; 133: 815-843.
57. Carlson LA, Eriksson I. Femoral artery infusion of prostoglandin E1 in severe peripheral vascular disease. *Lancet* 1973; 1: 155-156.
58. Sethi GK, Bridgman AH, King L, Scott SM. Intravenous infusion of PGI1 in the management of limb ischaemia. *American J Surg* 1986; 52: 474-478.
59. Olsson AG, Nilsson E. The effect of i.v. prostacyclin on rest pain and healing of ischaemic ulcers in peripheral artery disease. *Prostaglandins Medicine*, 1981; 329-339.
60. Oberender H, Kraus T, Schafer. *Adv Prost Tromb Leuk Res* 1989;19: 311-316.
61. Casals-Stenzel J, Buse M, Losert W. Comparison of the vasodepressor action of ZK 36 374, a stable prostacyclin derivative, PGI2 and PGE1 with their effect on platelet aggregation and bleeding time in rats. *Prostaglandins Leukot Med* 1983; 10: 197-212.

62. Schillinger E, Kraus T, Stock G. Iloprost. In: Scriabine A (ed). New drugs annual: cardiovascular drugs: Raven Pres, 1987; 209-231.
63. Goldsmith DR, Wagstaff A. Inhaled iloprost in primary pulmonary hypertension. *Drugs* 2004; 64: 763-773.
64. Haberey M, Maass B, Mannesmann G, Skubala W, Town MH, Vorbrüggen H. Cardiovascular properties of ZK 36 374, a novel, stable prostaglandin derivative. *Therapiewoche* 1980; 30: 7860-7863.
65. Schrör K, Darius H, Matzky R, Ohlendorf R. The antiplatelet and cardiovascular actions of a new carbacyclin derivative (ZK 36 374) – equipotent to PGI<sub>2</sub> in vitro. *Nannyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1981; 316: 252-255.
66. Hildebrand M, Mc Donald FM, Windt-Hanke F. Characterization of oral sustained release preparations of iloprost in a pig model by plasma level monitoring. *Prostaglandins* 1991; 41: 473-486.
67. Hildebrand M. Interspecies comparison of pharmacokinetic parameters of an oral sustained release preparation of iloprost. *Drug Dev Ind Pharma* 1994; 20: 1367-1376.
68. Hildebrand M, Kraus C, Windt-Hanke F, Iffert B, Scheuermann H. In vitro/in vivo correlation of drug liberation with an extended release oral dosage for iloprost in man. *Drug Dev Ind Pharma* 1995; 21: 2339-2353.
69. Mohler ER 3rd, Hiatt WR, Olin JW, Wade M, Jeffs R and Hirsch AT. Treatment of intermittent claudication with beraprost sodium, an orally active PGI<sub>2</sub> analogue: a double –blinded, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 21: 1679-1686.
70. Diehm C, Abri O, Baitsch G, Beck K, Breddin HK, Brock FE, Clevert HD. Alloprost, ein stabiles Prostacyclin derivat, bei arterieller. Verschlusskrankheit im Stadium IV. *Dtsch med Wsohr* 1989; 114: 783-788.

71. Fiessinger JN, Schafer M. Trial of Iloprost vs. Aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangiitis obliterans. *Lancet* 1990; 335: 555-557.
72. McHugh NJ, Csuba M, Watson H, Belcher E, Amadi A Ringe EFJ, Black CM, Madison PJ (1988). Infusion of iloprost, a prostacyclin analogue, for treatment of raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 43-49.
73. Hildebrand M, Krause W, Oberender HA, Zurdel-Dillinger S, Jünger M, Bodenburg H. Pharmacokinetics of iloprost in patients with severe peripheral arterial occlusive disease. *Eicosanoids* 1990; 3: 145-148.
74. Witt W, Baldus B, Müller B. Antithrombotic profile of iloprost in experimental models of arterial and venous thrombosis. In Gryglewski RJ, Stok G (eds). *Prostacyclin and its stable analogue Iloprost*. Springer Verlag, 1987; 81-90.
75. Müller B, Krast T, Stürzebecher S, Witt W, Schillinger E, Baldus B. Potential therapeutic mechanisms of stable prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) – mimetics in severe peripheral vascular disease. *Acta Biomed Biochim* 1988; 47: 40-4.
76. Grant SM, Goa KL. Iloprost. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peripheral vascular disease, myocardial ischemia and extracorporeal circulation procedures. *Drugs* 1992;43: 889-924.
77. Caspary L, Creutzig A, Alexander K. Intravenous infusion iloprost in arterial occlusive disease: Dose-dependent effects on skin microcirculation. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 131-136.
78. Buigardini R, Galvani M, Ferini D. Myocardial ischaemia during intravenous prostacyclin administration: Hemodynamic findings and precautionary measures. *Am Heart J* 1987; 113: 234-40.

79. Dormandy JA. Clinical experience with iloprost in the treatment of critical leg ischaemia. In: Rubanyi GM, ed. Cardiovascular Significance of Endothellum-Derived Vasoactive Factors. New York: Futura Publishing, 1991; 335-347.
80. Rutherford RB. The prevention and management of graft thrombosis. In Kempczinski RF, (ed). The Ischaemic Leg. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1985; 495-508.
81. Gloviczki P, Hollier LH. Can graft occlusion be prevented by drugs. Greenhalgh RM, Jamieson CW, Nicolaides AN, (eds). Vascular Surgery Issues In Current Practice. London: Grune and Stratton 1986; 37-48.
82. Degaetano G, Bertele V, Cerletti C. Mechanism of action and clinical use of prostanoids. In Dormandy J, Stock G, (eds). Critical leg ischaemia its pathophysiology and management. Berlin: Springer – Verlag, 1990;115-43.
83. Saniabadi AR, Lowe GDO, Belch JJF, Forbes CD, Prentice CRM, Barbener JC. The novel effect of a new prostacyclin analogue ZK36374 on the aggregation of human platelets in whole blood. Thromb Haemostas 1983; 50: 718-721.
84. Hopkins NK, Gorman RR. Regulation of endothelial cell cyclic nucleotide metabolism by prostacyclin. J Clin Invest 1981; 67: 540-6.
85. Beklin M, Wright G, Hobson RW. Iloprost infusion decreases skeletal muscle ischaemia – reperfusion injury. J Vasc Surg 1990; 11: 77-83.
86. Müller B, Schmidtke M, Witt W. Adherence of leukocytes to electrically damaged venules in vivo. Eicosanoids 1988; 1: 13-17.
87. Farber NE, Pieper GM, Thomas JP, Gross GJ. Beneficial effects of iloprost in the stunned canine myocardium. Circ Res 1988; 62: 204-215.

88. Witt W, Muller B. Antithrombotic profile of iloprost in experimental models of in vivo platelet aggregation and thrombosis. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res*, 1987; 17: 279-284.
89. Casals-Stenzel J, Buse M, Losert W. Comparison of the vasodepressor action of ZK36-374, a stable prostacyclin derivative, PGI<sub>2</sub> and PGE<sub>1</sub> with their effect on platelet aggregation and bleeding time in rats. *Prostaglandins Leukot Med* 1983;10: 197-212.
90. Belch JJ, Greer I, McLaren M, Saniabadi AR, Miller S, Sturrock RD, Forbes CD. The effects of intravenous ZK36-374, a stable prostacyclin analogue, on normal volunteers. *Prostaglandins*, 1984; 28: 67-77.
91. Cowley AJ, Heptinstall S, Hampton JR. Effects of prostacyclin and of the stable prostacyclin analogue ZK 36374 on forearm blood flow and blood platelet behaviour in man. *Thromb Haemost*, 1985; 53: 90-94
92. Jaschonek K, Weisenberger H, Tidow S, Daiss W, Renn W, Ostendorf P. Platelet prostacyclin binding in smokers. *J Lab Clin Med* 1986; 108: 88-95.
93. Steurer G, Jankovic B, Ettl K, Schernthaner G. Investigation of selective iloprost binding sites on human platelet membranes. *Prog Clin Biol Res* 1987; 242: 25-34.
94. Oliva DW, Maderna P, Accomazzo MR, Nicosia S, Tremoli E. Iloprost binding and inhibition of aggregation in platelet rich plasma. Differences between normal and type IIa hypercholesterolemic subjects. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 39-45.
95. Jaschonek K, Karsch KR, Weisenberger H, Tidow S, Faul C, Renn W. Platelet prostacyclin binding in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 259-266.
96. Modesti PA, Fortini A, Poggesi L, Boddi M, Abbate R, Gensini GF. Acute reversible reduction of PGI<sub>2</sub> platelet receptors after iloprost infusion in man. *Thromb Res* 1987; 48: 663-669.

97. Kovacs IB, Mayou SC, Kirby JD. Infusion of a stable prostacyclin analogue, iloprost, to patients with peripheral vascular disease: lack of antiplatelet effect but risk of thromboembolism. *Am J Med* 1991; 90: 41-46.
98. Hossmann V, Schrör K. Iloprost: a stable prostacyclin analog, for the treatment of obliterative arterial disease(OAD) st. IV: a placebo controlled cross-over study. *Thrombosis and Haemostasis* 1985; 54: 136.
99. Di Perri T, Laghi Pasini F, Acciavatti A, Pieragalli D, Domini L. Haemodynamics, rheology and mechanism of action of iloprost in man. *Clinical Hemorheology* 1990; 10: 171-183.
100. Zahavi J, Zahavi M. Enhanced platelet release reaction, shortened platelet survival time and increased platelet aggregation and plasma thromboxane B2 in chronic obstructive arterial disease. *Thromb Haemost.* 1985; 53: 105-109.
101. Collier A, Tymkewycz PM, Matthews DM, Jones RL, Clarke BF. Changes in some aspects of platelet function with improvement of glycaemic control over 6 months. *Diabetes Res* 1987; 5: 79-82.
102. Lobel P, Steinhagen-Thiessen E, Schror K. Cholestyramine treatment of type IIa hypercholesterolaemia normalizes platelet reactivity against prostacyclin. *Eur J Clin Invest.* 1988; 18: 256-260.
103. Dormandy JA. The pathophysiology of critical limb ischaemia and pharmacological intervention with a stable prostacyclin analogue, iloprost. Royal Society of Medicine Services, London, 1989.
104. Archer SL, Chesler E, Cohn JN, Weir EK. ZK 36-374, a stable analog of prostacyclin, prevents acute hypoxic pulmonary hypertension in the dog. *J Am Coll Cardiol*, 1986; 8: 1189-1194.
105. Arzilli F, Giovannetti R, Lenzi M, Salvetti A. Acute hemodynamic (systemic and renal) and humoral effects of three increasing doses of iloprost in essential hypertensives. *Am J Hypertens*, 1989; 2: 856-860.

106. Lee FO, Nadler JL, Hsueh WA. Effect of a synthetic prostacyclin analogue on renin release in man. *J Hypertens Suppl* 1986; 4: 10-13.
107. Schror K, Ohlendorf R, Darius H. Beneficial effects of a new carbacyclin derivative, ZK 36 374, in acute myocardial ischemia. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 219: 243-249.
108. Simpson PJ, Fantone JC, Mickelson JK, Gallagher KP, Lucchesi BR. Identification of a time window for therapy to reduce experimental canine myocardial injury: suppression of neutrophil activation during 72 hours of reperfusion. *Circ Res* 1988; 63: 1070-1079.
109. Aksulu HE, Ercan ZS, Turker RK. Further studies on the antiarrhythmic effect of iloprost. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1985; 277: 223-234.
110. de Langen CD, van Gilst WH, Wesseling H. Sustained protection by iloprost of the porcine heart in the acute and chronic phases of myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7: 924-928.
111. Bugiardini R, Gridelli C, Ferini D. Effects of iloprost, a stable prostacyclin analogue, on exercise capacity and platelet aggregation in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1986; 58: 453-459.
112. Bugiardini R, Gridelli C, Ferini D. Effects of iloprost, a stable prostacyclin analogue, on exercise tolerance and platelet aggregation in patients with stable angina pectoris. *Br Heart J* 1985; 53: 94.
113. Swedberg K, Hed P, Wadenvik H. Central haemodynamic and antiplatelet effects of iloprost – a new prostacyclin analogue – in acute myocardial infarction in man. *Eur Heart J* 1987; 8: 362-368.
114. Belch J. Reynaud's phenomenon. *Cardiovasc Res* 1997; 33: 25-30.
115. Dormandy J. Use of the prostacyclin analogue iloprost in the treatment of patients with critical limb ischaemia. *Therapie* 1991; 46: 319-322.

116. Lowell R, Gloviczki V. Invitro evaluation of endothelial and smooth muscle function of primary varicose veins. *J Vasc Surg* 1992;16: 679-686.
117. Staben P, Albring M. Treatment of patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage III and IV with intravenous iloprost: an open study in 900 patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1996; 54: 327-333.
118. Altstaedt HO, Berzewski B, Breddin HK, Brockhaus W, Bruhn HD, Cachovan M, et al. Treatment of patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV with intravenous iloprost and PGE1: a randomized open controlled study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1993 Aug; 49(2):573-8.
119. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA. TASC II working group. Inter- society consensus for the management of periferal arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: 1-75
120. Bozkurt AK, Koksall C, Demirbas MY, Erdogan A, Rahman A, Demirkilic U, Ustunsoy H. Turkish Buerger's Disease Research Group. A randomized trial of intravenous iloprost (a stable prostacyclin analogue) versus lumbar sympathectomy in the management of Buerger's disease. *Int Angiol* 2006; 25: 162-168.
121. Zulian F, Corona F, Gerloni V, Falcini F, Buoncompagni A, Scarazatti M, et al. Safety and efficacy of iloprost for the treatment of ischaemic digits in paediatric connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 229-233.
122. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, Berruti V, Bazzi S, Micallef E, Arpaia G. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol*, 2001; 19: 503-508.

123. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 199-206.
124. de Donato. The ILAILL study: iloprost as adjuvant to surgery for acute ischemia of lower limbs: a randomized, placebo-controlled, double-blind study by the Italian society for vascular and endovascular surgery. *Ann Surg* 2006; 244: 185-193.
125. The Iloprost Bypass International Study Group. Effects of perioperative iloprost on patency of femorodistal bypass grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;12: 363-371
126. Hickey NC, Shearman CP, Crowson MC, Simms MH, Watson HR. Iloprost improves femoro-distal graft flow after a single bolus injection. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5: 19-22.
127. Heise M, Schmidmaier G, Husmann I. PEG-hirudin/iloprost Coating of Small Diameter ePTFE Grafts Effectively Prevents Pseudointima and Intimal Hyperplasia Development. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32: 418-424.
128. Boga M, Discigil B, Ozkisacik EA . The combined effect of iloprost and N-acetylcysteine in preventing spinal cord ischemia in rabbits. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31: 366-372
129. Silistreli E, Kabakci B, Yilmaz E. Early protective effects of iloprost, a stable prostacyclin analog, during spinal cord ischemia in a rabbit model. *Heart Vessels* 2005; 20: 66-71
130. Katircioglu SF, Ulus AT, Gokce P. Iloprost protects the spinal cord during aortic cross-clamping in a canine model. *J Cardiovasc Surg* 2000; 41:89-93

131. Ustundag N, Bozkurt AK, Demirkaya A, Koksal C, Mayda AS. Histopathological and immuno-histochemical detection of protective effects of University of Wisconsin solution supplemented with iloprost on donor lung damage. *Transplant Proc* 2004; 36: 1271-1274.
132. Zardi EM, Picardi A, Ambrosino G, Fazio VM, Dobrina A, Frego M, Afeltra A, Lumachi F Iloprost enhances portal flow velocity and volume in patients with systemic sclerosis. *In Vivo*, 2006; 20: 377-380.
133. Meyrier A. Cholesterol crystal embolism: diagnosis and treatment. *Kidney Int*, 2006; 69: 1308-1312
134. Boulon C, Diard A, Naibo D, Constans J, Conri C. Hypothenar hammer syndrome: a case *J Mal Vasc* 2006; 31: 159-160.
135. Gouny P, Gaitz JP, Vayssairat M. Acute hand ischemia secondary to intraarterial buprenorphine injection: treatment with iloprost and dextran-40, a case report. *Angiology* 1999; 50: 605-606.
136. Kalgaard OM, Mork C, Kvernebo K Prostacyclin reduces symptoms and sympathetic dysfunction in erythromelalgia in a double-blind randomized pilot study. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 442-444.
137. Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y, Nahir AM. Cocaine-Induced raynaud's phenomenon and ischaemic finger necrosis. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 376-378.
138. Piquemal R, Emmerich J, Guilmoit JL, Fiessinger JN. Successful treatment of ergotism with Iloprost, a case report. *Angiology* 1998; 49: 493-497.
139. Hodl S. Treatment of freezing injury *Wien Med Wochenschr.* 2005; 155: 199-203.
140. Emrecan B, Tulukoglu E, Bozok S, Kestelli M, Onem G, Kupelioglu A, Yagdi S. Effects of Iloprost and pentoxifylline on renal ischemia-reperfusion in rabbit model. *Eur J Med Res*, 2006; 295-299.

141. Product Information: Ventavis iloprost inhalation solution. CoTherix, Inc, South San Francisco, CA (original 12/2004) reviewed 12/2004.
142. Beischer W, Dembski IC, Gruss ID. Low-dose iloprost infusions compared to the standard dose in patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV VASA 1998; 27: 15-19.
143. Grant SM, Goa KL. Iloprost. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peripheral vascular disease, myocardial ischaemia and extracorporeal circulation procedures. *Drugs*, 1992; 43: 889-924.
144. Marletta MA. Nitric oxide synthase: aspects, concerning structure and catalysis. *Cell* 1994; 78: 927-930.
145. Fureghott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376.
146. Cooke JP, Tsao PS. Cytoprotective effects of nitric oxide. *Circulation* 1993; 88: 2451-2454.
147. Bergmann L, Kröncke K-D, Suschek C, Kolb H, Kolb-Bachofen V. Cytotoxic action of IL-1p against pancreatic islets is mediated via nitric oxide formation and is inhibited by N-monomethyl-L-arginine. *FEBS Lett* 1992; 103-106.
148. Koray S. Nitrik oksidin tanımı. EÜTF Yayınlar, 1996; 83: 1-6.
149. Soydan I. Nitrik oksidin hastalıklardaki fizyopatolojik rolü. Nitrik oksidin patolojik olaylardaki rolü; Ege Üniversitesi Basımevi, 1996.
150. Kolb H, Kolb-Bachofen V. Nitric oxide: a pathogenic factor in a autoimmunity. *Immunol Tod*, 1992; 13: 157.
151. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J* 1992; 6: 3051-3064.

152. Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science* 1992; 26: 1898-1902.
153. Anggard E. Nitric oxide Mediator, murder, and medicine. *Lancet* 1994;343: 1199-1206.
154. Darley-Usmar V, Halliwell B. Blood radicals-Reactive nitrogen species, reactive oxygen species, transition metal ions, and the vascular system. *Pharmacol Res* 1996; 13: 649-662.
155. Kerwin JF Jr, Lancaster JR Jr, Feldman PL. Nitric oxide: a new paradigm for second messengers. *J Med Chem* 1995; 38: 4343-4362.
156. Haverkate F, Thompson SG. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *The Lancet* 1997; 349: 462-466.
157. Bayındır O. Nitric oksidin reaktivitesi, sentezi ve analiz metodlar. *EÜTF Yayınlar* 1996; 83: 14-21.
158. Naseem KM. The Role of Nitric Oxide in Cardiovascular Disease *Molecular Aspects of Medicine* 2005; 26: 33-65.
159. Clarke S. Protein methylation. *Curr Opin Cell Biol*, 1993; 5: 977-983.
160. McBride AE, Silver PA. State of the Arg: protein methylation at arginine comes of age. *Cell*. 2001;106:5-8.
161. Boger RH, Sydow K, Borlak J, Thum T, Lenzen H, Schubert B, Tsikas D. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ Res* 2000; 87: 99–105.
162. Lentz SR, Rodionov RN, Dayal S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atherosclerosis Supplements* 2003; 4: 61– 65.

163. Yildirim AO, Bulau P, Zakrzewicz D, Kitowska KE, Weissmann N, Grimminger F, Morty RE, Eickelberg O. Increased Protein Arginine Methylation in Chronic Hypoxia: Role of Protein Arginine Methyltransferases. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 35: 436-443.
164. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular Biology of the Asymmetric Dimethylarginine: Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase Pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004; 24: 1023-1030.
165. Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Purification and properties of a new enzyme. NG, NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase from rat kidney. *J Biol Chem*, 1989; 264: 10205– 10209.
166. Kimoto M, Whitley GS, Tsuji H, Ogawa T. Detection of NG, NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase in human tissues using a monoclonal antibody. *J Biochem*, 1995; 117: 237–238.
167. Cooke JP. Does ADMA Cause Endothelial Dysfunction *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20: 2032-2037.
168. Arrigoni FI, Vallance P, Haworth SG, Leiper JM. Metabolism of asymmetric dimethylarginines is regulated in the lung developmentally and with pulmonary hypertension induced by hypobaric hypoxia *Circulation* 2003;107;1195-1201.
169. MacAllister RJ, Parry H, Kimoto M, Ogawa T, Russell RJ, Hodson H, et al. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Br J Pharmacol* 1996; 119: 1533–1540.
170. Xiong Y, Fu YF, Fu SH, Zhou HH. Elevated levels of the serum endogenous inhibitor of nitric oxide synthase and metabolic control in rats with streptozotocin induced diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2003;42:191–196.

171. Paiva H, Lehtimäki T, Laakso J, Ruokonen I, Rantalaiho V, Wirta O, Pasternack A. Plasma concentrations of asymmetric-dimethylarginine in type 2 diabetes associate with glycemic control and glomerular filtration rate but not with risk factors of vasculopathy. *Metabolism*, 2003; 52: 303–307.
172. Yan Xiong T, Leib M, Fua S, Fua Y. Effect of diabetic duration on serum concentrations of endogenous inhibitor of nitric oxide synthase in patients and rats with diabetes. *Life Sciences* 2005; 77: 149–159.
173. Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, Reaven GM, Tsao PS. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002;287:1420–1426.
174. Lin KY, Ito A, Asagami T, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Tsuji H, Reaven GM, Cooke JP. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*, 2002;106: 987– 992.
175. Won Bae S, Stühlinger MC, Yoo HS, Hyun KY, Park HK. Plasma Asymmetric Dimethylarginine Concentrations in Newly Diagnosed Patients With Acute Myocardial Infarction or Unstable Angina Pectoris During Two Weeks of Medical Treatment *Am J Cardiol* 2005; 95: 729–733.
176. Zoccali C, Mallamaci F, and Tripepi G. Novel Cardiovascular Risk Factors in End-Stage Renal Disease *J Am Soc Nephrol*, 2004; 15: 77–80.
177. Hodis HN, Mack WJ, Labree L et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 128:262–269, 1998.
178. Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: Relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol*, 1999; 10: 594–600.

- 179.** Böger RH, Bode-Böger SM, Heistad DD, Lentz SR. Elevated plasma concentration of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, in monkeys with hyperhomocysteinemia. *Circulation* 1998; 98: 1-733.
- 180.** Mark F. McCarty. Vascular endothelium is the organ chiefly responsible for the catabolism of plasma asymmetric dimethylarginine--an explanation for the elevation of plasma ADMA in disorders characterized by endothelial dysfunction. *Medical Hypotheses*, 2004; 63: 699–708.
- 181.** Anemon A, Backman V, Snygg J, Von Bothmer C, Fandriks L, Petterson A. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase during graded hemorrhagic shock. *Circ Shock* 1994; 44: 111-4.
- 182.** Yang TL, Chen MF. Effect of fenofibrate on the level of asymmetric dimethylarginine in individuals with hypertriglyceridemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62:179-84
- 183.** Oğuz Kayaalp, S. Rasyonel Tedavi Yönünden TIBBİ Farmakoloji. Konu 87: Serotonin, agonistleri ve antagonistleri. *Hacettepe-TAŞ*, 1990: 1490-1499.
- 184.** Woodman OL, Dustin GJ. Involvement of nitric oxide in coronary vascular responses to 5-hydroxytryptamine in the anaesthetized greyhound. *Clin Exp Pharmacol Physio* 1994; 21: 377-381.
- 185.** Vrints CJ, Bult H, Bosmans J, Herman AG, Snoeck JP. Paradoxical vasoconstriction as result of acetylcholine and serotonin in diseased human coronary arteries. *Eur Heart J*. 1992; 13: 824-831.
- 186.** Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium – reduction method. *Clin Chim* 1990; 36: 1440-1443.

187. Nicoloff AD, Taylor LM Jr, McLafferty RB. Patient recovery after infrainguinal bypass grafting for limb salvage. *J Vasc Surg* 1998; 27: 256-263.
188. AbuRahma AF, Robinson PA, Holt SM. Prospective controlled study of polytetrafluoroethylene versus saphenous vein in claudicant patients with bilateral above knee femoropopliteal bypasses. *Surgery* 1999;126: 594-601.
189. Allen BT, Reilly JM, Rubin BG. Femoropopliteal bypass for claudication: vein vs. PTFE. *Ann Vasc Surg* 1996; 10: 178-185.
190. Schweiger H, Klein P, Lang W. Tibial bypass grafting for limb salvage with ringed polytetrafluoroethylene prostheses: results of primary and secondary procedures. *J Vasc Surg* 1993; 18: 867-874.
191. McCarthy WJ, Pearce WH, Flinn WR, McGee GS, Wang R, Yao JS . Long-term evaluation of composite sequential bypass for limb threatening ischemia. *J Vasc Surg* 1992;15: 761-769.
192. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1925-1934.
193. Wolf JHN. The definition of critical ischaemia-is this a concept of value In: Greenhalgh RM, Jamieson CW, Nicolaidis AN, (eds). *Limb salvage and amputation for vascular disease*. London: Saunders WB, 1988; 3-10.
194. Balzer K, Bechara G, Bisler H, Clevert HD. Reduction of ischaemic rest pain in advanced peripheral arterial occlusive disease. A double blind placebo controlled trial with iloprost. *Int Angiol* 1991; 10: 229-232.
195. Underwood MJ, More RS, Boquent C, Collins R, Peto R. Antiplatelet trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I:prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.

196. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
197. Girolami B, Bernardi E, Prins M. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 337-345.
198. Hood SC, Moher D, Barber GG. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomised controlled trials. *CMAJ* 1996; 155: 713-717.
199. Mueller B, Stuerzebecher S, Kraiss T. The experimental and clinical pharmacology of iloprost. In Dormandy JA, ed. *The pathophysiology of critical limb ischaemia and pharmacological intervention with a stable prostacyclin analogue, Iloprost*. London: Royal Society of Medicine Services 1989: 33-49.
200. U.K. Severe Limb Ischaemia Study Group. Treatment of limb threatening ischaemia with intravenous Iloprost: a randomised double-blind placebo controlled study. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5: 511-516.
201. Mazzone A, Cusa C, Bucci L, Vezzoli M, Ghio S. The effects of iloprost infusion on microcirculation is independent of nitric oxide metabolites and endothelin-I in chronic peripheral ischaemia. *Eur J Clin Invest*, 1999; 29: 1-5.
202. Duthois S, Cailleux N, Benosman B, Levesque H. Tolerance of iloprost and results of treatment of chronic severe lower limb ischaemia in diabetic patients. A retrospective study of 64 consecutive cases. *Diabetes Metab* 2003; 29: 36-43.
203. Castagno PL, Mosso F, Carignano G, Leotta L, Apostolou D, Buzzacchino A. Trattamento con farmaci prostanoidi. *G Ital Chir Vasc* 2003; 10: 53-65.

- 204.** Alstaedt H.O, Berzewski B, Taschke C. Treatment of patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV with intravenous iloprost and PGE1: A randomized open controlled study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1993; 49(2) : 573-578.
- 205.** Staben P, Albring M. Treatment of patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage III and IV with intravenous iloprost: an open study in 900 patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1996; 54(5) : 327-333.
- 206.** Belcher G. Effect of iloprost and factors affecting outcome in patients with severe inoperable lower limb ischaemia. U.K. Severe Limb Ischaemia Study Group Agents Actions Suppl, 1992; 37:354-360
- 207.** Guilmot J.L, Diot E for the French Iloprost Study Group. Treatment of lower limb ischaemia due to atherosclerosis in diabetic and nondiabetic patients with iloprost, a stable analogue of prostacyclin. *Drug Invest* 1991; 3: 351-339.
- 208.** Karabay Ö, Silistreli E, Erdal C. Ciddi periferik arter hastalığında intravenöz iloprost tedavisi sonuçları. *Turkish J Vasc Surg* 2005;14: 21-26.
- 209.** İslamoğlu F, Ayık M.F, Berber Ö, Posacıoğlu H, Durmaz İ. Distal yatak yokluğunda uygulanan iloprost sonrası klinik iyileşme. *Turkish J Vasc Surg* 2006; 15: 21-24.
- 210.** Arosio E, Sardina M, Prior M, De Marchi S, Zannoni M, Bianchini C. Clinical and circulatory effects of iloprost either administered for 1 week or 4 weeks in patients with peripheral obstructive arterial disease at Leriche-Fontaine stage III. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 1998; 2: 53-59.

211. Meini S, De Franco V, Auteri A, Setacci C, Di Renzo M, Pieragalli D. Short-term and long-term effects of one-week treatment with intravenous iloprost in critical limb ischaemia patients (Leriche-Fontaine stage III and IV). *International Angiology* 2005; 24: 64-69.
212. Watson H.R, Smith F.C.T, Shearman P, Hildebrand M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intra-graft iloprost in femorodistal bypass surgery. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1997; 56: 389-393
213. De Donato G, Gussoni G, De Donato G. Is it possible to improve outcome in patients undergoing surgery for acute limb ischaemia, Can iloprost, a prostacyclin analogue, be helpful. *Chir Ital*, 2004; 56: 769-780.
214. Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1998; 27: 267-274.
215. Elam MB, Heckman J, Crouse JR. Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 942-947.
216. Saitoh M, Osanai T, Kamada T, Matsunaga T, Ishikawa H, Hanada H, Okumura High Plasma Level of asymmetric dimethylarginine in patients with acutely exacerbated congestive heart failure: role in reduction of plasma nitric oxide level. *Heart Vessels* 2003; 18: 177-182.
217. Meinitzer A, Seelhorst U, Wellnitz B, Halwachs-Baumann G, Boehm BO. Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study). *Clin Chem*, 2007; 53: 273-283.

- 218.** Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, Lackner KJ, Rupprecht HJ, EspinolaKlein C, et al. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circ Res*, 2005; 97: 53-59.
- 219.** Won Bae S, Stühlinger MC, Yoo HS, Hyun KY, Park HK. Plasma Asymmetric Dimethylarginine Concentrations in Newly Diagnosed Patients With Acute Myocardial Infarction or Unstable Angina Pectoris During Two Weeks of Medical Treatment *Am J Cardiol*, 2005; 95: 729-733.
- 220.** Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation*, 1999; 99: 1141-1146,
- 221.** Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet*, 2001; 358: 2113-7.
- 222.** Valkonen A, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003; 23: 1455-1459.
- 223.** Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin. Chem*, 1990; 36:1440-1443.
- 224.** Tyler RC, Muramatsu M, Abman SH, Stelzner TJ, Romdan DM, Bloch KD, McMurtry IF. Variable expression of endothelial NO synthase in three forms of rat pulmonary hypertension. *Am J Physiol*, 1999; 276: 297-303.
- 225.** Hara K, Hirowatari Y, Takahashi H. The ratio of plasma to whole-blood serotonin may be a novel marker of atherosclerotic cardiovascular disease. *J Lab Clin Med*, 2004; 144: 31-377.

- 226.** Noble MIM, Drake-Holland AJ. Evidence for a role of serotonin in inhibition of coronary arterial thrombosis in dog and man. *Clin Physiol Biochem* 1991; 8: 50-55.
- 227.** The PACK group. Prevention of atherosclerotic complications: controlled trial of ketanserin. *BMJ* 1989; 298: 424-430.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Elazığ'da doğdum. İlkokul öğrenimimi, ortaokul ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladım. 1994 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım. 2001 yılında mezun oldum. 2001-2003 yılları arasında Tunceli ve Elazığ'da pratisyen hekim olarak çalıştım. 2003-2004 yılında İstanbul'da askerliğimi yaptım. 2005 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda ihtisas eğitimime başladım. Evli ve iki çocuk babasıyım.