

Evre III-IV Tıkayıcı Arter Hastalığında Prostaglandin E1 (PGE1) İnfüzyonu

Uğur Bengisun, İskender Alaçayır, Akın Önbayrak, Erdal Anadol, İbrahim Ceylan*

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Bu çalışmanın bir kısmı Ankara Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

Prostaglandinlerin keşfi ile vazoaaktif maddelere yeni üyeler eklenmiştir. İleri evre tıkayıcı arter hastalığının (Evre III-IV) tedavisinde intraarteryel (IA) ve intravenöz (IV) PGE1 infüzyonunun etkinliği bu çalışmada araştırıldı. 4'ü Evre III Evre IV'deki toplam 21 hastanın 3'ü kadın 18'i erkek olup yaşları 24 ile 78 arasında (ortalama 49) değişmekte idi. İnfüzyonlar 9 hastada IA (2'si bilateral), 12 hastada IV yol ile yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların hiç birinde re-konstrüktif girişimler mümkün değildi.

Tedavinin etkinliğini gösteren kriterler: istirahat ağrısının geçmesi, ülserin iyileşmesi, analjezik ihtiyacında azalma, ağrısız yürüyebilme ve ayak bileği kol indeksinde (ABI) artış. Bu parametrelere göre 16 olguda tam, 4 olguda parsiyel cevap elde edilirken 1 olguda cevap alınamadı. ABI sağ tarafta 0.59 ± 0.19 'dan 0.75 ± 0.21 'e ve solda 0.61 ± 0.22 'den 0.76 ± 0.22 'ye yükseldi (sırasıyla $p < 0.01$).

Bu sonuçlar ileri evre tıkayıcı arter hastalığının tedavisinde PGE1 tedavisinin klinik olarak etkin olduğunu göstermektedir.

SUMMARY

Prostaglandin E1 (PGE1) Infusions in Arterial Occlusive Disease Stage III and IV

With the discovery of Prostaglandins a new class of substances has been added to the family of the so-called vasoactive compounds.

The efficacy of intraarterial (IA) and intravenous (IV) PGE1 infusions in patients with advanced peripheral arterial occlusive disease (Fontaine Stage III and IV) was investigated in our prospective open study. 4 patients had stage III and 17 had stage IV disease. Total 21 patients. 3 women and 18 men aged 24 and 78 years (mean 49) were enrolled in the study. Infusions were performed by IA route in 9 cases and by IV route in 12 cases. In all patients, vascular reconstruction and luminal opening operations were impossible.

The criteria for assessing were relief of rest pain, ulcer healing, reduction of analgesic consumption, pain-free walking and increase of ankle-brachial doppler index (ABI). Complete response was achieved in 16 cases, partial response was observed in 4 cases, but one 0.59 ± 0.19 to 0.75 ± 0.21 for right side and from 0.61 ± 0.22 to 0.76 ± 0.22 for left side ($p < 0.01$ respectively).

These results demonstrate that the PGE 1 treatment in patients with advanced arterial occlusive disease is clinically effective both by IA and by IV route.

GİRİŞ

Tıkayıcı arter hastalığı, teknolojideki hızlı ilerlemeler, yapılan çeşitli araştırmalara karşın patogenezinin tam olarak aydınlatılamaması nedeniyle hem profilaksi hem de tedavi açısından tüm dünyada yaygın bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar trombosit fonksiyonlarının düzenlenmesi ile aterosklerozdan korunulabileceğini ve tedavi edilebileceğini göstermektedir. PGE₁, iyi bilinen vazodilatör ve antiagregan etkileri dışında hemen hemen vasküler sistemin tüm elemanlarını etkileyen bir maddedir (2, 3, 4, 5, 11, 15, 16).

Bu çalışmada sunulan PGE₁ infüzyon tedavisi, ağrının önlenmesi, yaranın iyileşmesi, ağrısız yürüyebilmenin sağlanması ve ekstremitenin fonksiyonel-anatomik bütünlüğünün devam ettirilmesi amacıyla rekonstrüktif girişimlerin uygun olmadığı ileri evre tıkayıcı arter hastalarında uyguladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Fontaine-Leriche klinik evrelendirmesine göre Evre III (istirahat ağrısı) ve Evre IV (iskemik ülser-nekroz) tıkayıcı arter hastaları kabul edildi. Evre II klodikasyo grubu hastalar ise çalışmaya alınmadı.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğine (İb'n-i Sina Hastanesi ve Cebeci Hastanesi) Ekim 1990-Nisan 1992 arasında, isti-

rahat ağrısı iskemik yara-ülser ya da nekroz ile başvuran hastalar rutin sistemik muayene, nonin-vaziv vasküler incelemeler (Doppler, segmental basınç ölçümleri, fotopletismografi) ve anjiyografi ile değerlendirildi.

Bu hastalardan vasküler rekonstrüksiyon ya da mutlak major amputasyon endikasyonu bulunanlar ve ayrıca gebelik, dekompanse kalp-böbrek yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlara ve herhangi bir vasküler rekonstrüksiyon ya da lümen açıcı girişim (Anjioplasti) ya da fibrinolitik tedavi yapılan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınma ve alınmama kriterleri Tablo 1 de özetlenmiştir.

ÇALIŞMA

Çalışmaya kabul edilen olgularda vazoaaktif ilaçlar ve trombosit fonksiyon inhibitörleri hemen kesildi. Hastalara tıkayıcı patolojinin lokalizasyonuna, yaygınlığına ve şiddetine göre ya intravenöz ya da intraarteriyel yol ile PGE₁ (Alprostadil Pharma Schwarz) infüzyonu uygulandı. İntravenöz uygulama 60 µgr/gün dozda 7-21 gün, intraarteriyel infüzyon tedavisi, femoral arter yan dallarından ya da femoral arterin kendisine konan kateterden 20 µgr/gün dozda bir perfusor aracılığıyla 10 gün boyunca uygulandı.

Tedavi esnasında her gün ekstremitte muayenesi, kliniğimiz vasküler cerrahi laboratuvarında her hafta doppler ve ayakbileği-kol indeksi (ABI) ölçümleri, yaranın fotoğrafının çekilmesi,

Tablo 1.

Çalışmaya alınma kriterleri	- Evre III Tıkayıcı Arter Hastalığı - Evre IV Tıkayıcı Arter Hastalığı - Rekonstrüksiyona uygun olmayan tıkayıcı lezyonlar (kötü run off damarları)
Çalışmaya alınmama kriterleri	- Evre II Tıkayıcı Arter Hastalığı - Mutlak Majör amputasyon gereken olgular - Herhangi bir vasküler rekonstrüksiyon ya da lümen açıcı girişim (Anjioplasti) ya da fibrinolitik tedavi yapılan olgular - Gebelik, ciddi kalp-böbrek-karaciğer fonksiyon bozukluğu

tam kan, rutin biyokimya, lipid ve lipoproteinlerin tayini yapıldı. Ortaya çıkan tüm yan etki ve komplikasyonlar kaydedildi.

Hastalar

Gerekli şartları taşıyan 3'ü kadın, 18'i erkek yaşları 24 ile 78 arasında değişen (ortalama yaş 49) 21 hasta çalışmaya alındı. Bu olguların evre, risk faktörleri, infüzyon türü, infüzyon öncesi ve sonrası ABI değerleri, tıkanıklık tipi ve alınan

sonuçlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

4'ü Evre III, 17'si Evre IV Tıkayıcı Arter Hastalığı bulunan olgulardan 9'una intraarteriyel infüzyon tedavisi uygulandı. Bu 9 olgudan 2 tanesinde bilateral intraarteriyel kateterden infüzyon tedavisi yapıldı. İntravenöz infüzyon ise 12 olguda uygulandı.

Anjiyografi: Olguların anjiyografik incelenmesi 13 olguda crural tıkanıklık, 8 olguda çok segment-

Tablo 2.

OLGU	YAŞ	CİNS	EVRE	RİSK FAKTÖR.	ABI INDEX PGE ₁ ÖNCESİ-SONRASİ	TIKANIKLIK	PGE ₁	SONUÇ
1 MNG	65	E	IV	DM, MI, SİGARA HİPERTANSİYON	R 0.58- > 0.56 L 0.63- > 0.64	B Fempop Crural tık	IV	İYİ
2 AY	40	E	IV	DM, SİGARA	R 1.01- > 1.14 L 0.56- > 0.94	Crural tık (L)	İ.A (L)	İYİ
3 DÖ	40	E	IV	SİGARA	R 0.38- > 0.74 L 0.32- > 0.56	B Crural tık.	IV	PARSİYEL
4 MY	39	E	IV	SİGARA	R 0.59- > 0.79 L 0.59- > 0.86	B Crural tık.	IV	İYİ
5 Fİ	24	E	III	SİGARA	R 0.90- > 0.98 L 0.47- > 0.64	B poplitea Crural tık	IA (B)	İYİ
6 MB	43	K	IV		R 0.57- > 1.18 L 1.01- > 1.27	B Crural tık.	IV	İYİ
7 CÇ	78	K	III	HİPERTANSİYON HİPERLİPİDEMİ KOLESTEROL	R 0.32- > 0.32 L 0.28- > 0.28	Femoro Pop- liteal + Crural tık.	IA (L)	CEVAP YOK
8 FA	60	E	IV	DM SİGARA	R 0.57- > 0.68 L 0.88- > 0.94	R. Femoral+ B Crural tık.	IV	İYİ
9 SY	42	E	IV	DM SİGARA	R 0.58- > 0.78 L 0.59- > 0.66	B popliteal tık.	IV	İYİ

Tablo 2 devamı

OLGU	YAŞ	CİNS	EVRE	RİSK FAKTÖR.	ABI INDEX PGE ₁ ÖNCESİ-SONRASI	TIKANIKLIK	PGE ₁	SONUÇ
10ZO	47	E	IV	SİGARA HİPERLİPİDEMİ	R 0.48- > 0.62 L 0.70- > 0.86	B Crural tık	IV	İYİ
11GA	70	E	IV	SİGARA DM HİPERLİPİDEMİ	R 0.65- > 0.94 L 0.70- > 0.90	B Crural tık.	IV	İYİ
12 FA	37	E	III	SİGARA	R 0.46- > 0.46 L 0.51- > 0.52	R Femoral B Crural	IA (R)	PARSİYEL
13 SF	29	K	IV	SİGARA SKLERODERMA SEK. RAYNAUD	R 1.01- > 1.01 L 1.05- > 1.06	Plantar ve va palmar tık.	IV	PARSİYEL
14 HG	34	E	IV	SİGARA BEHÇET	R 0.28- > 0.71 L 0.32- > 0.81	R popliteal B Crural tık	IV	İYİ
15 ME	43	E	IV	SİGARA	R 0.55- > 0.81 L 0.47- > 0.70	R Crural tık	IA (R)	İYİ
16 MŞ	42	E	IV	SİGARA	R 0.48- > 0.60 L 0.60- > 0.70	B Crural tık	IA (R)	İYİ
17 KS	78	E	IV	HİPERTANSİYON DM. SİGARA HİPERLİPİDEMİ	R 0.72- > 0.76 L 0.60- > 0.65	L femoral B Crural	IA (L)	PARSİYEL CEVAP EXITUS
18 MD	51	E	IV	SİGARA HİPERLİPİDEMİ KOLESTEROL	R 0.47- > 0.66 L 0.51- > 0.68	B Crural	IA (B)	İYİ
19 ANIJ	61	E	IV	SİGARA DM, MI HİPERLİPİDEMİ	R 0.60- > 0.67 L 0.41- > 0.53	R popliteal B Crural	IA (B) IA (R)	İYİ
20 RG	46	E	IV	SİGARA	R 0.60- > 0.65 L 0.57- > 0.62	R Crural	IA (R)	İYİ
21 TS	69	E	III	SİGARA DM, MI HİPERTANSİYON HİPERLİPİDEMİ	R 0.62- > 0.73	R popliteal	IV	İYİ

L: Sol, R: Sağ, B: Bilateral, E: Erkek, K: Kadın, ABI: Ayakbileği kol indeksi

li tıkanıklık olduğunu gösterdi. Olguların hepsi de kötü run-off damarlarına sahiptiler.

Risk faktörü olarak olguların 19'unda sigara, 8'inde Diabetes Mellitus, 4'ünde hipertansiyon, 7'sinde lipid-kolesterol yüksekliği, 4'ünde geçirilmiş miyokard infarktüsü, 1'inde Behçet Hastalığı, 1'inde Skleroderma'ya bağlı sekonder Raynaud Fenomeni vardı. 7 olguda TAO tanısı ile 1-30 yıl öncesinde bilateral lomber sempatektomi uygulanmıştı.

BULGULAR

Tedavinin etkinliği için şu parametreler kullanıldı:

1. İstirahat ağrısının geçmesi, gece ağrısız uyuyabilmenin sağlanması.
2. Analjezik ihtiyacının ortadan kalkması ya da azalması
3. Yaranın iyileşmesi
4. Ağrısız yürüyebilmenin sağlanması
5. Ayak bileği-kol indeksinde artış.

Bu parametreler ışığında alınan sonuçlar 3 grupta değerlendirildi.

1. Grup: Tam cevap

1. İstirahat ağrısının geçmesi, gece ağrısız uyuyabilmenin sağlanması.
2. Analjezik ihtiyacının ortadan kalkması
3. Yaranın iyileşmesi
4. Ağrısız en azından 100 m yürüyebilme
5. Ayak bileği kol indeksinde % 10'un üzerinde artış.

2. Grup: Parsiyel cevap

Beş parametreden tam cevap alınamadığı ancak bazılarında kısmi iyileşme bulguları saptanması

3. Grup: Cevap yok

Beş parametrenin hiçbirinde kısmi dahi olsa herhangi bir iyileşme elde edilememesi.

Olgulardan evrelerine göre şu sonuçlar elde edildi:

Evre III'deki 4 olgudan 2'sinde tam, 1'inde parsiyel cevap elde edilirken, 1'inde cevap alınamadı.

Evre IV'deki 17 olgudan 14'ünde tam cevap, 3'ünde parsiyel cevap elde edildi.

Aynı olgulardan infüzyon türüne göre elde edilen cevaplar ise şu şekildedir:

İntraarteriyel infüzyon yapılan 9 olgudan 6'sında tam, 2'sinde parsiyel cevap elde edilirken, 1'inde cevap alınamadı.

İntravenöz infüzyon grubunda ise 12 olgudan 10'unda tam, 2'sinde parsiyel cevap elde edildi.

Çalışmaya alınan tüm hastalar göz önüne alındığında 21 hastadan 16'sında tam cevap 4'ünde parsiyel cevap elde edildi. 1'inde ise cevap alınamadı. İntraarteriyel infüzyon yapılan ve biri dışında tam ya da parsiyel cevap alınan 8 hastada, istirahat ağrısı 24 saat içinde geçerken, intravenöz infüzyon grubunda bu süre 48 saate kadar uzadı. Ancak bu süre sonunda parsiyel ya da tam cevap alınan hastalardan hiç birinde infüzyonlar süresince ek analjezik ihtiyacı olmadı. Parsiyel cevap alınan 4 olgudan birinde oda içinde ağrısız yürüyebilme, diğer 3'ünde ise 50-100 metre arasında ağrısız yürüyebilme sağlandı.

Evre IV'deki iskemik yara ya da nekrozu bulunan 13 hastanın hepsinde iyileşme yönünden iyi cevap elde edildi. Bu olgulardan infüzyon sonrası 3. ayda yapılan kontrollerde tüm hastaların yaralarının iyileştiği tespit edildi.

21 olgunun infüzyon öncesi ve sonrası ayak bileği-kol indeks değerlerinin istatistiki karşılaştırılmasında, hem sağ hem sol alt ekstremitede indeks değerlerinde artış kaydedildi. İstatistiki karşılaştırma için Wilcoxon testi uygulandı. Sağ alt ekstremitede indeks değeri ortalama 0.59 ± 0.19 'dan 0.75 ± 0.21 'e sol'da ise ortalama 0.61 ± 0.22 'den 0.76 ± 0.22 'ye çıkmıştır. Aradaki farklar istatistiki olarak anlamlıdır ($p < 0.01$).

Mutlak minor amputasyonların indike olduğu nekroz ile başvuran Evre IV olgular dışında hiçbir hastada infüzyon sürecinde amputasyon gerekli olmadı. Ancak intraarteriyel infüzyon uygulanan bir hasta (olgu 17), tedavi sonrası 3. ayda aynı ekstremitede şiddetli ağrı ve solukluk, soğukluk, siyanoz gibi iskemi bulguları ile tekrar başvurdu. Diz üstü amputasyon uygulanan hasta postoperatif 15. gün miyokard infarktüsü nedeniyle kaybedildi.

IV infüzyon yapılan vende flebit benzeri kızarıklık 2 olguda, infüzyon sürecinde baş ağrısı 3 olguda ve İA infüzyon yapılan 4 olguda ekstremitte gerilme hissi görüldü.

Hiçbir hastada infüzyonu kesmeyi gerektiren ciddi yan etki ortaya çıkmamıştır. İA kateter konan 3 olguda enfeksiyon gelişmesi nedeniyle infüzyon sonrasında kateter çıkarılmak zorunda kalındı.

TARTIŞMA

Prostaglandinlerin keşfi ile vazoaaktif maddeler ailesine yeni bir üye eklenmiştir. Antiagregan ve vazodilatatör PG'ler, PGE₁ ve PGI₂ periferik tıkaçıcı arter hastalığının tedavisine yeni bir aşama olarak girmiştir (2, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 16).

Çalışmamıza sunulan PGE₁ infüzyonu ilk kez Carlson ve Erikson tarafından 1973'de periferik tıkaçıcı arter hastalığının tedavisinde kullanılmıştır. Bunu takip eden yıllarda çeşitli gruplarca pek çok çalışma, bu alanda PGE₁'in faydalı etkisini teyit etmiştir. Bu çalışmalarda uygulanan infüzyon tipi PGE₁'in pulmoner sirkülasyondan dolayı intraarteriyel yolla idi. Ancak yine ilk kez Carlson'un İA PGE₁ ile tedavi ettiği olguların karşı ekstremitelerinde faydalı etkiler gözlemlenmesinden sonra İV yol ile yapılan pek çok çalışmada istirahat ağrısının geçtiği, ülserin iyileştiği cilt ısısında ve tc PO₂'de artış olduğu kas metabolizmasında düzelme olduğu bildirilmiştir (3, 5).

Bizde unilateral intraarteriyel infüzyon teda-

visi yaptığımız ve infüzyon yapılan tarafta tam ya da parsiyel cevap aldığımız 6 olgunun karşı ekstremitelerinde subjektif ve objektif bulgularda iyileşme tesbit ettik. Bu olguların infüzyon yapılmayan karşı ekstremitelerinin ABI değerlerinde % 2-45 oranında artış kaydedildi.

Bu noktada dikkatler İV yolla verilen PGE₁'in metabolizması üzerinde toplanmaktadır. İV yolla verilen PGE₁'in % 60-90'ını akciğerden ilk geçiş esnasında metabolize olmaktadır. Ancak İV verilen PGE₁'in yalnızca 2/3'ünün hemen metabolize olduğunu ve metabolizma oranının direkt verilen doz ile ilişkili olduğu da bildirilmektedir. Ayrıca daha önceden bildirildiğinin aksine PGE₁ akciğerden ilk geçiş esnasında tamamen inaktif metabolitlere ayrılmamaktadır. Metabolizma esnasında daha sonraki evrede, biyolojik olarak aktif metabolitlerin (13, 14-Dihydro-PGE₁) oluştuğu ispat edilmiştir (1, 2, 7, 9, 12, 15, 16).

150 merkezdeki 218 hastada intraarteriyel ve 36 merkezde 211 hastada intravenöz yolla uygulanan PGE₁ tedavisi hem intraarteriyel, hem de intravenöz yolun klinik olarak etkin ve emin olduğunu göstermiştir. Aynı çalışma diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda intraarteriyel ya da intravenöz tedavi esnasında ülser iyileşmesi ve istirahat ağrısının geçmesi yönünden bir fark olmadığını da göstermiştir (2).

Bizim çalışmamızdaki hasta grubu küçük olduğu için intraarteriyel ve intravenöz hasta grupları ya da diyabetik ve diyabetik olmayan hastalar arasında istatistiki bir karşılaşma yapmadık. Ancak parsiyel cevap alınan ya da hiç alınmayan toplam 5 hastadan yalnızca bir tanesi diyabetik idi. Tüm olguların 1/3'ünden çoğunu oluşturan toplam 8 diyabetik olgudan 7'sinde tam cevap alındı.

İleri evre tıkaçıcı arter hastalıkları için en büyük sıkıntıyı yaratan istirahat ağrısının geçmesinde gerek intraarteriyel gerekse intravenöz yolla PGE₁ infüzyonu çeşitli çalışmalarda olguların % 60-80'inde etkindir (2, 4).

Biri dışında bizim tedavi ettiğimiz olgularda da intraarteriyel PGE₁ grubunda ilk 24 saat, intravenöz tedavi grubunda ise ilk 48 saat içinde istirahat ağrısı tam ya da tama yakın şekilde geçti.

Trofik lezyonların iyileşmesi yönünden de PGE₁'in etkinliği kanıtlanmış olup, olguların % 60-80'nin de tam ya da kısmi düzelme bildirilmiştir (2, 4, 10).

Bizim serimizdeki toplam 21 olgunun 17'sinde (% 80) çeşitli derecelerde iskemik yara ya da nekroz (Evre IV) mevcuttu. Serinin % 80'nini oluşturan bu olgularda yara iyileşmesi yönünden infüzyon sonundaki kontrollerde yaranın % 82 oranında tamamen iyileştiğini tespit ettik.

İnfüzyon sonu 3. ayda yaptığımız kontrollerde Evre IV deki hastaların hepsinde yara iyileşmesi tamamlanmıştı. Bizim serimizde infüzyon sonrası ile karşılaştırıldığında ayak bileği-kol doppler indeks değerlerinde ortalama % 20'nin üzerinde artış oldu ve bu artış istatistiki olarak anlamlıdır ($p < 0.01$).

Tıkalıcı arter hastalığının bazı özel tiplerinde (Thrombangiitis obliterans, sekonder Raynaud Fenomeni), intermittent kladikasyonlu evre II hastalarda, venöz ülserlerde PGE₁'in terapötik etkinliği bildirilmiştir (6, 8, 13, 14, 17).

Literatürde henüz PGE₁ tedavisi ile ilgili raporların bulunmamasına karşın 2 yıldır Behçet olan bir tıkalıcı arter hastasında (toplam olgu 14) IV PGE₁ infüzyonu son derece etkin oldu.

Tıkalıcı patolojinin distal arter ağacını tümü ile tıkadığı vasküler rekonstrüksiyonun teknik olarak ya da ciddi medikal kontrendikasyonlar nedeniyle mümkün olmadığı olgularda tedavi önemli bir problemdir. İyi bilinen antiagregan ve vazodilatör etkisi yanında aterosklerozun progresyonunda çok önemli olan nötrofil aktivasyonunun inhibisyonu, lipid metabolizmasında pozitif etki, düz kas hücrelerinin proliferatif ve mitotik aktivitelerinin inhibisyonu gibi etkileri nedeniyle PGE₁ gerek IA gerekse IV yolla tıkalıcı arter hastalığında etkindir.

REFERANS

1. Altieri RJ, Piti BR, Gillis CN. Separation of prostaglandin E1 from its major metabolites: Application of the technique to measure first-pass clearance of PGE1 in the pulmonary and cerebral circulations of the anesthetized dog. *Biochem Pharmacol* 1981; 30, 2953-2951.
2. Balzer K, Rogatti W, Ruttgerodt K. Efficacy and tolerability of intraarterial and intravenous prostaglandin E1 infusions in occlusive arterial disease stage III/IV. *VASA* 1989; Suppl. 28, 31-38.
3. Bergstrom S, Carlson LA, Weeks JR. The prostaglandins: A family of biologically active lipids *Pharmacological Review* 1968; 20, 1-48.
4. Bruch HP, Horl M, Schindler G. PGE1 in arterial occlusive disease stage III and IV. *VASA* 1987; Suppl 17, 26-31.
5. Carlson LA, Eriksson I. Femoral-artery infusion of prostaglandin E1 in severe peripheral vascular disease *Lancet* 1, 1973: 155-156.
6. Creutzig A, Caspary L, Alexander K. Intermittent intraarterial prostaglandin E1 therapy of severe claudication. *VASA* 1987; Suppl 17, 44-46.
7. Diehm C, Kuhn A, Strauss R et al. Effects of regular physical training in a supervised class and additional intravenous prostaglandin E1 and naftidrofuryl therapy in patients with intermittent claudication. A controlled study. *VASA* 1989, Suppl. 28, 26-30.
8. Gruss JD. Konservative Therapie (PGE1) der Endangiitis obliterans in: *Thrombangiitis obliterans Morbus Winiwarter Buerger. Internationales Symposium Bad Gastein 1986*. Heidrich H (ed): Thieme, Stuttgart; New York, 1988, 128-130.
9. Hammond GL, Cronau LH, Whittaker D et al. Fate of prostaglandins E₁ and A₁ in human pulmonary circulation. *Surgery* 1977; 81, 716-722.
10. Olsson AG, Carlson LA. Clinical, hemodynamic and metabolic effects of intraarterial infusions of prostaglandin E1 in patients with peripheral vascular disease. *Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research* 1976; 1, 429-432.
11. Pardy BJ, Lewis JD, Eastcott HHG. Preliminary experience with prostaglandin E1 and 12 in peripheral vascular disease *Surgery* 1980; 88, 826-832.
12. Peskar BA, Hesse WH, Rogatti W et al. Formation of 13, 14 dihydro-prostaglandin E1 during intravenous infusions of prostaglandin E1 in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Prostaglandin* 1991; 41, 225-228.
13. Rudofsky G, Altenhof B, Mayer P, Lochmann A. Intraarterial perfusion with prostaglandin E1 in patients with intermittent claudication *VASA* 1987, Suppl 17, 47-51.
14. Rudofsky G. Intravenous prostaglandin E1 in the treatment of venous ulcers-a double, blind, placebo-controlled trial. *VASA* 1989, Suppl 28, 39-43.
15. Scheffler P, Hamette D, Leipnitz G. Therapeutic efficacy of intravenously applied prostaglandin E1. *VASA* 1989, Suppl 28, 19-25.

16. Sinzinger H, Virgolini I, Fitscha P. Pathomechanisms of atherosclerosis beneficially affected by PGE-an update, VASA 1989; Suppl 28, 6-13.
17. Tilzey A, Heptonstall Y, Hamblin T. Effect of prostaglandin I2 and E1 on red cell deformability in patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. Br Med J 1987, Suppl 17, 39-43.

Yazışma Adresi

Dr. Uğur BENGİSUN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi ABD

İbni Sina Hastanesi Öğretim Üyesi

ANKARA