

Periferik Tıkalıcı Arter Hastalıklarında PGE₁ ve Pentoksifilin Tedavilerinin Karşılaştırılması

Hakan UNCU*, Ali ÇAMUR*, Ö. Fazıl BİLGİN**, Altan TÜZÜNER***

*Ankara Güven Hastanesi, ** Ankara SSS Ulus Hastanesi, *** Ankara Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD, Ankara

ÖZET

Bu çalışma Leriche-Fontaine sınıflamasına göre evre III ve IV olup, cerrahi tedavi şansı olmayan periferik tıkalıcı arter hastalarının medikal tedavisinde pentoksifilin ve prostaglandin E1 tedavilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. PGE₁ günlük 20 (gr. olarak intraarterial infüzyon yoluyla ve 3 hafta süreyle 11 hastaya uygulanmıştır. Diğer gruptaki 11 hastaya da günde 1200 mg pentoksifilin intravenöz infüzyonla 10 gün süreyle verilmiş, tedavi oral pentoksifilin preparatlarıyla aynı dozda 3 haftaya tamamlanmıştır. Ölçülen ayak/kol indeksleri her iki grupta anlamlı olarak artmıştır. İki tedavi grubundaki hastalarda da istirahat ağrıları kaybolmuş, ülserler iyileşmiştir. Analjezik kullanma ihtiyacındaki azalmalar ve ağrısız yürüme mesafesi sonuçları bakımından gruplar arasında büyük farklılıklar yoktur. Her ne kadar PGE₁ tedavisi biraz daha etkili görünüyorsa da, pentoksifilin tedavisinden 20 kat daha pahalı olması sebebiyle, PGE₁ tedavisinin periferik tıkalıcı arter hastalıklarının tedavisinde tercih edilmesi gereken yöntem olduğunu söylemek zordur.

Anahtar kelimeler: Periferik tıkalıcı arter hastalığı, Pentoksifilin, Medikal tedavi

SUMMARY

THE COMPARISON OF PGE₁ AND PENTOXIFYLLINE TREATMENTS IN PERIPHERAL ARTERIAL OCCLUSIVE DISEASES

This study was performed for the comparison of pentoxifylline and prostaglandin E1 in the conservative treatment of patients in Leriche - Fontaine stage III and IV who had no chance of vascular surgery. Prostaglandin E1 was given 20 (gr daily to 11 patients by intraarterial infusion for 3 weeks. In another group of 11 patients intravenous pentoxifylline was given 1200 mg per a day in the first 10 days and same dose of pentoxifylline was applied orally until the treatment period of 3 weeks was completed. The results of ankle/ brachial index were increased significantly in two groups. Rest pain improved and ulcers healed completely either in two types of treatment methods. There is no big difference in reduction of analgesic consumption and the and the results pain-free walking distances in two groups. Although PGE₁ treatment seems a little bit more effective, it 20 times more expensive than pentoxifylline treatment so it's difficult to say that PGE₁ treatment is appropriate as medical treatment method for the peripheral arterial occlusive disease.

Key words: Peripheral arterial adrive disease, Pentoxyphylline, Medical treatment

GİRİŞ

Sıklıkla karşılaşılan ateroskleroz başta olmak üzere, periferik kronik tıkalıcı arter hastalıklarının oluşumunda değişik faktörler

suçlanmakta ve çeşitli mekanizmalar ortaya atılmakla birlikte, hiçbirisi etyoloji ve fizyopatolojiyi tam olarak açıklayamamıştır. Periferik tıkalıcı arter hastalıklarının kliniğinde Leriche-Fontaine sınıflaması kullanılmaktadır

(1). Buna göre, evre I ; bacaklarda karınca-
lanma ve yorgunluk gibi subjektif şikayet-
leri, evre II a; 100-200 metrede gelen claudi-
cation intermittent, evre II b; 20-50 metrede
gelen ve günlük işleri engelleyen claudicati-
on intermittent, evre III ; hastaları bitkin ha-
le sokan istirahat ağrısı, evre IV ise ; ekstre-
mitelerde iskemi, nekroz ve devamlı analjezik
ihtiyacı olan hastaları içerir. Özellikle evre
III ve IV de olan hastaların içinde bulunduk-
ları durumda yaşamlarını devam ettirmele-
ri çok güçtür. Mümkün olan tüm olgularda
direkt damar rekonstrüksiyonu yapılarak
cerrahi tedavi tercih edilmektedir. Fakat ya-
pılan bu cerrahi girişimlerde konan femo-
ropopliteal ve femorodistal greftlerin 5 yıl-
lık açıklık oranlarının %29-75,5'larda olması
bir yana (2,3,4), bazı olgulara tanı kondu-
ğunda cerrahi tedavi şansını zaten yitirmiş
olduğu durumlar vardır. Bu sebeplerle kan
akımına, yoğunluğuna , kan hücrelerinin ya-
pısına ve fonksiyonlarına etkili olan deği-
şik ilaç tedavileri kullanılmakta ve bu konu-
daki araştırmalar da devam etmektedir.

Bu çalışmada da, evre III ve IV olup, cer-
rahi rekonstrüksiyon şansı olmayan perife-
rik tıkalı arter hastalıklarının tedavisin-
de kullanımı eski ve yaygın olan ksantin

türevi pentoksifilin ile yeni bir ümit olarak
son yıllarda önemi artan arasidonik asit
metaboliti prostaglandin E1 (PGE1) uygula-
malarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel
Cerrahi Anabilim Dalı'nda yapılan bu ça-
lışmaya, 1993 ve 1994 yıllarında başvuran
evre III ve evre IV periferik tıkalı arter
hastalığı olup, yapılan DSA ve vasoscanning
incelemeleri sonucunda, anjioplasti ve da-
mar cerrahisi şansı bulunmadığı anlaşılan
toplam 22 olgu dahil edilmiştir. Yaşları 47-
67 arasında (ortalama yaş 57,2) olan hastala-
rın 4'ü kadın, 18'i erkektir. Lerich-Fontaine
klinik sınıflanmasına göre evre III ve evre
IV olguları içermesi bakımından 2 tedavi
grubu arasında fark yoktur. Onbirer olgu-
dan oluşan bu iki grup arasında risk faktör-
leri arasından da farklılık olmamasına özen
gösterilmiştir (Tablo 1). Kalp yetmezliği ve-
ya geçirilmiş MI hikayesi olanlar, böbrek
yetmezliği, karaciğer veya akciğer hastalığı
tespit edilenler trombosit sayısı 400.000
/dl' nin olarak belirlenen olgular ve daha

Tablo 1. Tedavi gruplarındaki hastalıkların özellikleri

	Hasta sayısı	Cinsiyet	Yaş	1	Risk faktörleri				Lerich-Fontaine	
					2	3	4		Evre III	Evre IV
Pentoksifilin	11	9E, 2K	58.1 (49-67)	3	2	2	8		5	6
ProstaglandinE1	11	9E, 2K	56.3(47-67)	3	1	3	9		6	5

- * 1 Diabetes mellitus
- 2. Hiperlipidemi
- 3. Hipertansiyon
- 4. Sigara

Fraxiparine
NADROPARİNE KALSİYUM

Dünyada 10.yıl
Türkiye'de 5.yıl



BAŞARILI BİR GİRİŞİMİN BAŞARILI KALMASI İÇİN

ÜRÜN BİLGİSİ İçeriği: Heparin glikozaminoglikan fraksiyonları 0,3 ml (tek doz) 7.500 AXa ICU (3075 IU AXa) 0,4 ml (tek doz) 10.000 AXa ICU (4100 IU) 0,6 ml (dreceli enjektör) 15.000 AXa ICU (6150 IU AXa) **Farmakolojik özellikleri:** Fraxiparine, heparin tipi yeni jenerasyon antitrombotik ilaçların ilkidir. Tromboembolik bozuklukların profilaksisi ve tedavisinde kullanılan Fraxiparine, subkütan yolla uygulanır. Fraxiparine, düşük molekül ağırlıklı (4500 dalton) heparindir. Faktor Xa aktivitesini inhibe etki gücüdür, kanın pıhtılaşma aktivitesi üzerindeki inhibe edici etkisi ise, fraksiyonlanmamış heparinin aksine çok düşüktür. Anti-Xa ile antitrombin aktiviteleri arasındaki in vitro oran Fraxiparine için 4'den fazladır, oysa fraksiyonlanmamış heparinde bu oran sadece 1'dir. **Farmakokinetik özellikleri:** Fraxiparine'in farmakokinetiği anti-Xa aktivitesinin ölçümü ile tayin edilmiştir. Subkütan uygulanan Fraxiparine'in anti-Xa aktivitesi hızla başlar ve yaklaşık 3,5 saatte maksimum düzeye ulaşır. Fraxiparine'in eliminasyonu yavaş olup, anti-Xa aktivitesi uzun süreli ve 18 saat sonunda dahi kaydedilebilir düzeydedir. **Endikasyonları:** - Genel cerrahi ve ortopedik ameliyatlarda trombo-emboli riskine karşı profilaktik olarak; derin ven trombozlarının ve pulmoner embolilerin tedavisinde kullanılır. **Kontrendikasyonları:** İlaça aşırı duyarlılık, akut bakteriyel endokardit, trombositopeni ve Fraxiparine varlığında in vitro agregasyon testinin pozitif olması, kontrol edilemeyen aktif kanama durumu (dissemine intravasküler koagülasyon hariç), aktif gastro-duodenal ülser, bazı serebro-vasküler hemorajik durumlar. **Yan etkileri:** Nadir vakalarda, özellikle

konjonktivada oluşan kanamalar, alerjik reaksiyonlar, trombositopeni, enjeksiyon yerinde küçük hematomlar ve cilt nekrozu bildirilmiştir. Bu durumda tedavi durdurulmalıdır. **Uyarılar:** Kas içine uygulanmaz, karaciğer ve böbrek yetmezliğinde, ağır arteriyel hipertansiyonda, geçilmiş sindirim sistemi ülserlerinde ve koryoretinanın damar hastalıklarında dikkatli kullanılmalıdır. Fraxiparine plasentaya ve anne sütüne çok düşük düzeyde geçer, ancak kesinlikle gerekmedikçe gebelerde kullanılmamalıdır. Şırınga ampuller bir kez kullanıma mahsustur. **İlaç etkileşimleri:** Fraxiparine, non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar, salisilatlar, oral antikoagülanlar, trombositi fonksiyonunu etkileyen ilaçlar veya plazma genişleticiler (dekstan gibi) ile birlikte uygulanırken kanama riskini artırabileceğinden dikkatli olunmalıdır. **Doz aşımı:** Protamin riskini artırmakla birlikte dikkatli olunmalıdır. Fraxiparine'in hidroklorür veya protamin sülfat intravenöz verildiğinde Fraxiparine'in düşük antikoagülan etkisini nötralize eder. 1 IU protamin HCl, 4 AXa ICU Fraxiparine'i nötralize eder. Örneğin 0,6 ml protamin (625 antihemofili ünitesi: AHU) 0,1 ml, 2500 AXa ICU Fraxiparine'i nötralize eder. Ticari şekli: 0,3 ml, 2 enjektör 687.900 TL, 0,4 ml 2 enjektör 1016.300 TL, 0,6 ml 2 enjektör 1.816.300 TL (Temmuz 1998) **REFERANSLAR** 1. A. Lensing et al. Arch. Int. Med. Vol. 153, 1993, 2. Nierita National Economic Research Association, 1994 3. Koopman et al. New Eng. J. Med. Vol. 334 No: 11, 1996 p: 682 - 687 4. Lelovitz et al. Brit. Med. J. 1994; 309: 299 - 304. **Daha Detaylı Bilgi İçin Firmamıza Başvurunuz.**

sanofi
PHARMA

DOĞU İLAÇ FABRİKASI A.Ş.

UZUN İNCE BİR YOLDA

ŞİMDİ HERŞEY YOLUNDA!



Venöz Yetersizliğin Semptomatik Tedavisi

Venoruton®
Okserutin

Artmış mikrovasküler permeabiliteyi azaltarak, kronik venöz yetersizliğe bağlı ortaya çıkan varis ve hemoroid semptomlarını düzeltir, rahatlama sağlar.

- **Kronik venöz yetersizliğe bağlı varislerde**
- **Hemoroidlerde**
- **Post-trombotik sendromda**
- **Varikoz dermatitte**
- **Venöz ülserde endikedir.**



Venoruton Kapsül

Takdim şekli: Venoruton kapsül, 300 mg okserutin içerir. **Endikasyonları:** Kronik venöz yetersizliğin ödem ve diğer semptomlarını gidermede, post-trombotik sendromda, mikrovasküler permeabiliteyi azaltarak, kronik venöz yetersizliğe bağlı ortaya çıkan varis ve hemoroid semptomlarını düzeltir, rahatlama sağlar. **Kullanım şekli ve dozu:** Yemeklerle birlikte günde 2-3 kapsül kullanılır. Doz bireyin ihtiyacına göre artırılabilir. **Kontrendikasyonları:** Herhangi bir bileşenine aşırı duyarlı olanlarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/Önlemler:** Genel klinik bir uygulama olarak hamileliğin ilk 3 ayında kullanılmamalıdır. **Yan etkiler:** Ender olarak deride döküntüler, minor gastrointestinal bozukluklar, baş ağrısı ve kızarma gibi hafif yan etkiler görülebilir. **Ticari şekli ve fiyatı (KDV dahil):** 20 kapsüllük blister ambalajlarda: 352.000 TL (Temmuz 1995). Ayrıntılı bilgi için Ciba-Geigy İlaç ve Kimya Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş. P.K. 245-80693 Beşiktaş-İstanbul. Zyma Healthcare Divizyonu Tel: (0212) 274 88 60 Fax: (0212) 288 94 76



Zyma Healthcare

ciba

önce damar cerrahisi girişimi geçirenler bu çalışmaya dahil edilmemiştir.

Birinci gruptaki 11 hastaya ilk 10 gün, 500 ml %0.9 Na Cl solüsyonu içinde 600 mg pentoksifilin konarak 12 saatte iv. infüzyon olarak gidecek şekilde ve bunu günde iki defa uygulayarak, yani 24 saatte 1200 mg pentoksifilin infüzyonu ile başlayan tedavi 3x400 mg oral preperatla 3 hafta olarak tamamlanmıştır. İkinci gruptaki 11 hastaya ise a. epigastrica inferior'a konan kateter yoluyla, intraarterial olarak 50 ml. %0.9 Na Cl solüsyonu içinde 20 (gr (=1 ampul) /gün PGE1 - perfüzyon pompası kullanarak her gün yaklaşık 1.5 saatlik zaman içinde - toplam 3 hafta süreyle verilmiştir. Bu tedaviler süresince tüm hastalara yatak istirahati uygulanmış, ülser olan hastalar için günlük yara bakımı ve debridman yapılmış, gerekli olanlarda sistemik antibiyotik uygulanmış, pentoksifilin uygulanan grupta 2 olguya parmak amputasyonu ve iki olguya cilt grefti, PGE1 tedavi grubunda ise yine demarkasyon hattı oluşan iki olguya minör amputasyon ve bir hastaya da cilt grefti yapılması mecburiyeti olmuştur.

Yapılan bu iki değişik ilaç uygulamaları sonunda; hastaların analjezik ihtiyacı, ülserlerin iyileşmesi, istirahat ağrılarının kaybolması ve klinik evre değişikliği incelenmiştir. Tedavi sonrası ağrısız yürüme mesafeleri ve ayak bileği / kol basınç indeksleri

ölçülerek sonuçlar istatistiksel olarak Wilcoxon testiyle değerlendirilmiştir.

SONUÇLAR

İstirahat Ağrısı

İstirahat ağrısı olan hastalar Leriche-Fontaine sınıflamasına göre evre III kabul edilmekte olup, bu ağrı sebebiyle uykusuz ve bitkindirler. Bu çalışmada pentoksifilin tedavisi uygulanan grupta evre III' de 5 olgu, PGE1 tedavisi uygulanan grupta ise evre III' de 6 olgu mevcut olup, tedaviler sonrası her iki gruptaki tüm olgularda istirahat ağrısının kaybolduğu belirlenmiştir (Tablo 2).

Ülser iyileşmesi

Ekstremitede iskemik yara, nekroz, gangren olan hastalar evre IV olarak değerlendirilmekte, bu evrede pentoksifilin tedavi grubunda 6, PGE1 grubunda ise 5 olgu mevcuttur. Pentoksifilin uygulanan olgulardan ikisinde küçük olan ülserler tamamen iyileşirken, iki olguya parmak amputasyonu, iki olguya da cilt grefti koyma mecburiyeti olmuştur. PGE1 tedavi grubunda iki olguda ülserler debridman ve pansumanla iyileşirken, iki hastaya minör distal amputasyon yapılarak, bir olguda ise cilt grefti ko-

Tablo 2. Tedavi uygulamalarının klinik sonuçları.

PENTOKSİFİLİN (11)		PROSTAGLANDİN E1 (11)
5	İstirahat ağrısı	6
5	-Tedavi sonrası kayboldu	6
6	Ülser	5
2	-İyileşti	2
4	-Minör müdahaleyle iyileşti	3
11	Analjezik ihtiyacı	11
3	-Kalmadı	5
4	-Azaldı	3
4	-Kullanmaya devam etti	3

narak iyileşme sağlanmıştır. Ülserlerin iyileşmesi açısından iki tedavi grubu arasında fark yoktur (Tablo 2).

Klinik evre değişikliği

Evre IV de pentoksifilin grubundaki 6, PGE1 tedavi grubunda yer alan 5 olgu yapılan tedavilerle evre III'e değişirken, tedavi öncesi evre III olan pentoksifilin uygulanan gruptaki 5, PGE1 uygulanan gruptaki 6, toplam 11 olguda ise tedavi sonrası evre II'ye geçme şeklinde olumlu sınıf değişikliği belirlenmiştir.

Analjezik ihtiyacı

Pentoksifilin tedavisi sonrası 3 olguda analjezik ihtiyacı kalmamış, 4 olguda azalmış, 4 olgu ise ilaç kullanmaya devam etmiştir. PGE1 tedavisi uygulananlarda ise, 5 olguda analjezik ihtiyacı kalmamış, 3'ünde azalmış, 3 olguda ise analjezik kullanımında değişiklik olmamıştır (Tablo 2).

Ağrısız yürüme mesafesi (Tablo 3)

Evre III istirahat ağrısı olan pentoksifilin

tedavi grubundaki toplam 5 olgunun tedavisi sonrası ağrısız yürüme mesafeleri ortalaması 105 metre olarak ölçülmüştür ($p<0.01$). PGE1 tedavi grubundaki 6 olguda ise tedavi sonrası ağrısız yürüme mesafeleri ortalaması 125 metre olarak belirlenmiştir ($p<0.001$).

Ayak bileği- kol indeksleri (Tablo 3)

Pentoksifilin tedavi grubunda 0,59 olan ayak bileği/kol indeksleri ortalaması tedavi sonrası 0,74 şeklinde anlamlı olarak artmıştır ($p<0.01$). PGE1 tedavi grubunda ise tedavi öncesi 0,69 olan indeksler ortalaması, tedavi sonrası yine anlamlı şekilde 0,81 olarak artmıştır ($p<0,01$).

Yan etkiler

Hiç bir olguda ileri derecede bir allerjik reaksiyon olmamıştır. Pentoksifilin kullanan 4 olguda, PGE1 uygulanan 2 olguda belirlenen vücutta ısınma ve beyine doğru yayılan yanma hissi, oluşan geçici kızarıklık sebebiyle tedaviyi kesme mecburiyeti ortaya çıkmamıştır. PGE1 uygulanan olgularda iki hastada kateter konan yerde lokal inflamasyon, endurasyon olmuştur.

Tablo 3. Tedavi uygulamalarının ölçülen sonuçları

PENTOKSİFİLİN		PROSTAGLANDİN E1
	Ağrısız yürüme mesafe ortalamaları	
İstirahat ağrısı 105 m. $p<0.001$	Tedavi öncesi Tedavi sonrası	İstirahat ağrısı 125 m. $p<0.001$
	Ayak bileği/kol indeksleri ortalamaları	
0.59 0.74 $p<0.01$	Tedavi öncesi Tedavi sonrası	0.69 0.81 $p<0.01$

TARTIŞMA

Kronik tıkalı arter hastalıkları içinde ilk sırayı atherosklerozis obliterans alır ve büyük oranda alt ekstremiteleri tutar. Hastalık daha çok a.femoralis superficialis'i etkilediğinden, açık olan a.femoralis profunda yoluyla daha distal arterler dolar ve bunun sonucu olarak hem ekstremiteler uzun süre iskemiden korunur, hem de bypass girişimlerine imkan verir (5). Femoropopliteadistal bölge tıkalı arter hastalıklarının tedavisinde direkt cerrahi uygulamalardan başka, anjioplasti ve diğer girişimsel radyolojik yöntemlerin olduğu kadar, birçok olguda tıbbi tedavinin de yeri vardır (6).

Periferik damar hastalıklarının tedavisinde, kanda ve elemanlarında oluşan fizyopatolojik değişiklikler ve bunları düzeltmeye yönelik ilaçlar üzerinde çalışılmaktadır. Periferik arter hastalıklarında hematokrit ve fibrinojen artımına bağlı olarak ve yine ekstremitenin sarkıtılması, vazodilatasyon, çoğalan kapiller permeabilitenin neticesi hemokonsantrasyonun arttığı, bunun da kan viskozitesini arttırdığı, yine bu hastalıklarda eritrosit fleksibilitesinde de bir azalma olduğu belirtilmiştir. Artan viskozite ve azalan eritrosit fleksibilitesi dokunun beslenmesini olumsuz etkiler. Belli basınç ve akım altında deforme olarak kapillerlerden geçebilen eritrosit ve lökositler iskemik durumda oluşan düşük perfüzyon basıncı altında zor deforme olacaklarından kapillerlerden geçemezler, iskemik daha çok artar. Ayrıca eritrositlerin akıcılığındaki bu azalma kan viskozitesinin yükselmesinde de etkili olur (1,7,8,9).

Periferik tıkalı arter hastalıkları içinde çoğunluğu alan atherosklerozis obliterans'ta fibrinolitik aktivite azalmış, fibrinojen ve von Willebrand faktör (v WF) çoğalmıştır. Trombositlerin yaşam süresi kısalmış, kanda trombosit sayısı azalmasına karşın aggregasyonu, adhezyonları ve tıkanıklığı artıracak olan mediatörleri salıverme özellikleri artmıştır (10). Bu hastalıklarda lökosit

sayısı ve onların endotel hasarına sebep olan ve trombositleri aktive ederek iskemiye artıran ürünleri durumundaki proteolitik enzimler, lökotrienler de çoğalmıştır (1).

Tüm bu olayları düzeltme amacına yönelik olan çeşitli ilaçlarla periferik damar hastalıkları tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Bu ilaçlardan ikisi de bu çalışmanın konusu olan pentoksifilin ve prostaglandin E1'dir.

Bir ksantin türevidir olan pentoksifilin, eritrosit ve lökosit deformabilitesini artırır, kanın viskozitesini ve plazma fibrinojen konsantrasyonunu azaltır, trombosit agregasyonunu inhibe eder ve periferik direnci düşürür. Eritrositlerin deformabilitesi büyük oranda hücre membranının elastikiyetine bağlıdır, membran elastikiyetini artıran önemli faktör de, hücre içi yüksek ATP düzeyidir ve pentoksifilin de ATP düzeyini artırır (11,12,13). Pentoksifilin; viskozite, hücre deformabilitesi, agregasyon ve fibrinolitik aktiviteye olan bu olumlu etkileriyle mikrosirkülasyon ve makrosirkülasyonu düzenleyeceğinden periferik damar hastalıklarında kullanılır. Pentoksifilinin dolaşım bozukluğuna bağlı oluşan venöz ülserleri %64-86 oranlarında iyileştirdiği ortaya konmuştur (14). Buradan yola çıkılarak diabete bağlı ekstremiteler ülserleri, nöropati, nefropati, retinopati ve anjinada kullanılabileceği düşünülmüş, diabetli hastalarda ülser iyileşmesinde, parestezide ve cilt ısısında anlamlı düzeltilmeler belirlenmiştir (15). Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, periferik tıkalı arter hastalıklarında 67 yaş üzeri ileri yaş olgularda bile hem klinik semptomlarla hem objektif kriterlerle pentoksifilinin faydaları gösterilmiştir (16, 17). Claudication intermittent'li hastalarda ağrıyı ve krampları ortadan kaldıran pentoksifilin tedavisi, cerrahi riski ve güçlüğü olmadığından, tedavinin çoğu evde yapılabildiğinden ve ucuz da olduğundan anlamlı bulunmuştur (18).

Çeşitli tıp alanlarında kullanımı olan araşidonik asit metaboliti prostaglandinler

periferik tıkalı arter hastalıklarının tedavisinde ilk olarak 1973 yılında Carlsen ve Eriksson tarafından kullanılmıştır (19). Vazodilatasyon, trombosit agregasyonu inhibisyonu ve nötrofil aktivasyonu inhibisyonu yapan PGE1, ileri evre periferik damar hastalıklarının tedavisinde uygulama alanı bulmuştur (20,21). Hastanın pelvik dolaşımında bozukluk yoksa, artere greft konulmuşsa, kasıkta anevrizma ya da inflamasyon mevcut değilse PGE1'in intraarterial verilmesi düşünülür. Çünkü i.v. verildiğinde akciğerlerden ilk geçiş sırasında büyük oranda metabolize olurlar (22). İstirahat ağrısı veya nekroz olan ileri evre periferik arter hastalıklarında cerrahi tedavi şansı kalmadığında tıbbi tedavi yöntemleri içinde PGE1'de vardır ve hastanın tedavi sonunda klinik olarak bir önceki evreye dönmesi başarı kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda, hastaların şikayetlerinin geçtiği, ağrı kesici ihtiyacının azaldığı ve amputasyon oranında düşme olduğu görülmüştür (23,24). Ayrıca evre II b olan claudication'lu hastalarda da kullanılmış, hastalarda eritrosit agregasyonu ve viskoziteyi azaltarak ya da bazı çalışmalarda kandaki bu özelliklerde bir değişiklik olmaksızın ağrısız yürüme mesafesini artırmıştır (25,26).

Bu çalışmadaki her iki gruptaki tüm hastaların istirahat ağrılarının kaybolduğu anlaşılmıştır. Ağrısız yürüme mesafeleri ortalamaları açısından karşılaştırıldığında, PGE1 tedavi grubunun, tedavi sonrası ağrısız yürüme uzaklığının, pentoksifilin grubuna göre çok önemli olmayan bir üstünlüğü görülmüştür. Öte yandan tedavi sonrası ağrısız yürüme mesafesinin 200 metreye kadar çıktığı çalışmalar da vardır (26). Evre IV olan hastalar karşılaştırıldığında iki tedavi yöntemi arasında anlamlı bir fark yoktur. İki grupta da bazen minör cerrahi girişimler gerekse bile tüm ülserler iyileşmiştir. Tedavinin başarısını değerlendirmede önemli kriterlerden biri olan ağrı kesici

ci kullanımı açısından da gruplar arasında belirgin farklılık yoktur. Vasoscaning ile değerlendirilen ve normalde 1 veya üzerindedir olması gereken ayak bileği/ kol indeksleri tedavi sonrası olgularda bu değerlere çıkmamışsa da, her iki tedavi grubunda da anlamlı olarak artmış, ama iki grup arasında üstünlüğü gösteren bir fark olmamıştır.

Sonuç olarak, çok sayıda olgu içermeyen bu çalışmada ; 3 haftalık tedavi uygulamaları karşılaştırılmış, PGE1 tedavisinin bazı küçük üstünlükleri olduğu anlaşılmıştır. Fakat bu küçük üstünlükler, periferik damar tıkanıklığı olan benzer olguların tedavisinde PGE1'in tercih edilmesini söylemek için yeterli olmaz. Çünkü pentoksifilin tedavisi PGE1'den 20 kat daha ucuzdur ve tedavi sonuçları PGE1 uygulamalarında alınan sonuçlara çok benzer şekilde başarılıdır.

KAYNAKLAR

1. Dormandy JA, Stock G : Critical Leg Ischemia. Its pathophysiology and management springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1990.
2. Reichle FA, Rankin KP, Tyson RR, Finestone AJ, Shuman C: long term results of 474 arterial reconstructions for severely ischemic limbs: ax. Fourteen year follow-up Surgery 85:93-99, 1979
3. Brewster DC, La Salle AJ, Darling RC: Comparison of above-knee and below-knee anastomosis in femoropopliteal bypass grafts. Arc Surg 116:1013-1018, 1981.
4. Barry R, Satiani B, Mohan B, Smead WL, Vaccaro PS: Prognostic indicators in femoropopliteal and distal bypass grafts. Surg Gynecol Obstet 161 :129-132, 1985.
5. Zanke BW, Hach W, Özen Y, Saverwein G: Treatment of peripheral arterial occlusive disease in stage II b with intermittent short-term infusion of prostaglandin E1. Vasa Suppl 17:36-38, 1987.
6. Moore WS: Therapeutic options for femoropopliteal occlusive disease. Circulation Suppl 83 :91-93, 1991.
7. Störmer B, Horsch R, Kleinschmidt F, Loose D, Broester H, Kremer K: Blood viscosity in patients with peripheral vascular diseases in area of low shear rates. J Cardiovasc Surg 15: 577-580, 1974.

8. Ehrly AM, Köhler HJ: Altered deformability of erythrocytes from patients with chronic occlusive arterial disease. *Vasa* 5: 319-322, 1976.
9. Raid HL, Dormandy JA, Eames AJ, Lock PJ, Dormandy TL: Impaired red cell deformability in peripheral vascular disease. *Lancet* i: 665-667, 1976.
10. Ulutin ON, Yardımcı T: Observations on the alteration of hemostatic mechanism in atherosclerosis and its pathogenic relation to the disease. In: Ulutin ON, Vinazzer H (ed) *Thrombosis and Hemorrhagic Disease*. 1986 pp. 1-4
11. Lusov VA, Belousov JUB, Sidelmann AA, Savenkov MP, Cholodova OE, Dudaev VA: The treatment of peripheral atherosclerosis with pentoxifylline. *Pharmatherapeutica* 2 Suppl 1: 123-128, 1978.
12. Poggesi L, Scarti L, Boddi M, Masotti G, Sernerri GG: pentoxifylline treatment in patients with occlusive peripheral arterial disease: Circulatory changes and effects on prostaglandin synthesis. *Angiology* 36: 628-637, 1985.
13. Ward A, Clissold SP: Pentoxifylline: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs* 34: 50-97, 1987.
14. Colgon M, Dormandy JA, Jones PW, Schraibman IG, Shanik DG, Young RAL: Oxpentifylline treatment of venous ulcers of the leg. *Br Med. J* 300: 972-974, 1990.
15. Schubotz R: Double-blind trial of pentoxifylline in diabetes with peripheral vascular disorders *Pharmatherapeutica* 1: 172-179, 1976.
16. Crowder JE, Cohn JB, Savitsky JP, Morgan DL, Slywka J, Cobert B: Efficacy and safety of pentoxifylline in geriatric patients with intermittent claudication. *Angiology* 40: 795-802, 1989.
17. Johnson WC, Sentissi JM, Baldwin D, Harmitton J, Dion J: Treatment of claudication with pentoxifylline: are benefits related to improvement in viscosity? *J Vasc Surg* 38: 651-656, 1987.
18. Reich T, Gillings D: Effects of pentoxifylline on severe intermittent claudication. *Angiology* 38: 651-656, 1987.
19. Carlson LA, Eriksson I: Femoral artery infusion of prostaglandin E1 in severe peripheral vascular disease *Lancet* i: 155-157, 1973.
20. Pardy BJ, Lewis HD, Eastcott HHG: Preliminary experience with prostaglandins E1 and E2 in peripheral vascular disease. *Surgery* 88:826-830, 1980.
21. Sakaguchi S: Prostaglandin E1 intra-arterial infusion therapy in patients with ischemic ulcer of the extremities. *Int. Angiology Supp* 3: 39-42, 1984.
22. Olsson AG, Carlson LA: Clinical, hemodynamic and metabolic effects of intraarterial infusions of prostaglandin E1 in patients with peripheral vascular disease. *Adv. Prostaglandin and Tromboxane Res.* 1: 429-432, 1976.
23. Trübestein G, Diehm C, Gruss JD, Horsch S: Prostaglandin E1 in chronic arterial disease - a multicenter study, *Vasa Suppl* 17: 39-43, 1987.
24. Bruch HP, Hörl M, Schindler G: PGE1 in arterial occlusive disease stage III and IV *Vasa Suppl* 17: 26-31, 1987.
25. Blume J, Kieseewetter H, Rühlmann U: Clinical and haemorrhological efficacy of i.a. PGE1 infusions in intermittent claudication. *Vasa Suppl* 17: 32-35, 1987.
26. Rudofsky G, Altenhaff B, Meyer P, Lohmann A: Intra arterial perfusion with prostaglandin E1 in patients with intermittent claudication *Vasa Suppl* 17: 47-51, 1987.

YAZIŞMA ADRESİ
Dr.Hakan UNCU
Büklüm sk. 58/2
Kavaklıdere 06700
Ankara