

# Kronik Kritik Bacak İskemisi Üzerine İkinci Avrupa Konsensüsü Dokümanı

Çeviri: M. Kâmil Göl

## GİRİŞ

Bölgesel durumlara ve milli geleneklerle de değişmekle birlikte, kritik bacak iskemisinin değerlendirilmesi ve tedavisi geleneksel tıbbi branşlardan; genel ve vasküler cerrahi, angiografi, diabetoloji, kardiyoloji, hematoloji ve radyoloji de dahil olmak üzere geniş bir doktor grubunun ilgi alanı içine girmektedir. Bu proje disiplinler arası ve coğrafik dağılımlar arası, kronik kritik bacak iskemisinin tedavisinde bağlantıyı ve ilişkiyi sağlamak amacı ile ileri götürmüştür. Halen Avrupa'da değişik hastanelerde, kritik bacak iskemisinin tedavisinde büyük derecelerde farklılıklar bulunmaktadır. Bir seri küçük workshop'lar şeklinde 1988'de başlayarak genişleyen ve ilerleyen bir yapı olarak bu Konsensüs tasarlandı. Bu tip hastaların tanı ve tedavisi ile ilgili, temel bilimler uzmanlarından tüm klinik disiplinlere kadar, 100'den fazla uzman 3 günlük, Berlin'de Mayıs 1989'da toplanan Avrupa konsensüs toplantısında bu workshop'ların sonuçlarını tartıştılar. Sonuçta varılan ilk Konsensüs Dokümanı 34 tıbbi süreli yayında değerlendirilip, birçok özelleşmiş toplantıda tartışmalara ve sunulara temel teşkil etmiştir.

Konsensüs Dokümanının temel amaçları şu şekilde tarif edilmiştir: Kritik bacak iskemisi olan hastaların tedavisinin düzeltilmesi (iyileştirilmesi), yeni uzman olmuş ya da henüz ihtisas yapan doktorların bu konudaki patofizyolojisi ve tedavi eğitimlerinin düzeltilmesi (iyileştirilmesi) ve ülkelerde sağlık çalışanlarının bu hastalığın tanınabilmesi ve problemlerinin farkında olabilmelerinin arttırılabilmesi.

İlk Konsensüs Dokümanı hakkında yapılan yorumlar genellikle tartışmalı konularda sonuç tavsiyelerinin yumuşak ve açık olduğu konusundaydı, genel kanı, dokümanın daha kuvvetli olarak bu tartışmalı alanlarda geçerli sonucu yansıtmaması ve çözme yolunda baskısının olması gerektiği idi. Ayrıca takip edecek bir başka dokümanın daha geniş olarak konuda uzmanlaşmış toplulukların uzmanlaşma tecrübelerine dayanması gerektiği idi. Bu nedenle sekiz Avrupa derneğinden oluşturulan 1990'daki çalışma grupları orijinal konsensüs dokümanı hakkında yorum yapıp, geliştirmek üzere önerilerde bulundular. Şu anki Konsensüs Dokümanı 2 Nisan 1991'de Rudesheim, Almanya'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'de dahil olmak üzere ilgili tüm dernek ve grupların bulunduğu Konsensüs toplantısında bu önerilere dayanarak oluşturuldu. Bu Konsensüs Dokümanı II kritik bacak iskemisinin tanımı, patofizyolojisi, araştırılması ve tedavisini içermektedir. Tartışılan konuların büyük kısmı yayınlanmış verilere dayandırılmıştır ve bunların bazılarının temel referans olarak okuyuculara faydalı olabileceği düşünülmüştür.

Klinik çalışmalarda yine de her olgu kendi şartları içinde tek tek değerlendirilip, yararları bulunmalıdır, burada belirtilen yol gösterici noktalardan adapte edilecek değişiklikler için iyi nedenler bulunup, yeni yaklaşımlar ortaya çıkarılabilir. Bu dokümana katkıda bulunmuş olan dernek ve topluluklar veya bireyler; bu dokümanda yer alan yorum ve önerilerin bir bütün olarak ele alınması gerektiğini ve tek tek bireysel olarak her hasta için en doğru yaklaşımı

içermeyebileceğini vurgulamaktadırlar.

Bu dökümanın kritik bacak iskemisi olan hastaların tedavisi ile ilgili herkesin ilgisini çekeceği ve bu acı veren ve sakatlayıcı olgunun tedavisi konusunda daha ileri araştırmalar için bir (stimulus) uyarı sağlayacağı umulmaktadır.

## KRONİK KRİTİK BACAK İSKEMİSİNİN TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

### Tanım

#### Temel Tanım

Kritik bacak iskemisi (KBİ) bacağı veya bacağın bir bölümünü tehdit eder. Bu döküman kronik iskemi ile etkilenmiş bacaklarla ilgilidir. Birçok kronik iskemisi olan hastada egzeserbasyon episodları şeklinde, süperempoze olmuş tromboz nedenli olma olasılığı olsa da akut iskemi (örnek olarak; emboli sonucu oluşan) konu içine dahil edilmeyecektir.

Pratik ve bilimsel nedenlerden dolayı kronik KBİ'nin kesin bir tanımı yapılmalıdır. Böyle bir tanımlama, kan akımı anlamlı olarak arttırılmayan her KBİ'li hastaya amputasyon gerekseydi çok daha basit olurdu. Ancak iskemik durumda varyasyonlar ve dalgalanmalarla sıklıkla karşılaşıldığı için, tedavinin başarısızlığı her zaman amputasyon ile sonuçlanmamaktadır. Bu nedenle, her tanım kendince sınırlı kalsa da, keyfi olsa da, tam bir tanımlama yapmak önemli olmaktadır. Öneri 1'deki tarif, aile doktorlarını da içerecek şekilde, pratik klinik amaçlarda kullanılmak üzere yapılmıştır. Bu hastalarla ilgili daha detaylı, incelikli tanımlamalar, bundan sonraki bölümde verilmiştir.

**ÖNERİ 1: Diabetik ve diabetik olmayan hastalarda kronik kritik bacak iskemisi tanımı şu iki kriter takip edilerek konulur: İki haftadan fazla süre ile analjezik tedavi gerektiren, ayak bileği sistolik basıncının 50 mmHg'ya eşit veya altında olduğu ve/veya ayak parmağı sistolik basıncının 30 mmHg'ya eşik veya altında olduğu**

**ısrar eder tarzda tekrarlayan iskemik istirahat ağrısı; veya ayak bileği sistolik basıncının 50 mmHg'ya veya ayak parmağı sistolik basıncının 30 mmHg'ya eşit veya altında olduğu ayak veya ayak parmaklarında ülserasyonlar veya gangren.**

İstirahat ağrısı, bu semptomun klasik tanımına uymalıdır (1). Cilt ülserleri ve/veya istirahat ağrısı olan hastalarda ayak bileği basınçları bir spektrum içinde bulunsun da (2, 3), istirahat ağrısı ya da ülserleri herhangi bir girişim yapmadan spontan iyileşmeyen olguların büyük bir kısmını içerdiği için 50 mmHg seviyesi önerilmiştir (3-5).

İskemi olmayan ya diabetik duysal nöropati yalnız başına ağrıya neden olabilir. Bu nedenle diabetik hastalarda nöropatik ağrı ile iskemik ağrıyı karıştırmamak önemlidir. Diabetik hastalarda veya bazı nadir durumlarda (örnek, Mönckeberg hastalağı) kalsifik arterler nedeni ile yanlış olarak (aldatıcı olarak) ayak bileği sistolik basıncı yüksek bulunabileceği için, bütün diabetik olgularda ayak parmağı sistolik basınç ölçümleri yapılmalıdır. Yapay yüksek okumalardan manşonu ayak parmağının kalın kısımlarından ziyade ayak baş parmağının tabanına yerleştirerek kaçınılabılır (5). [Ayak parmağı basınç ölçümlerinde genelde kullanılan manşon veya kan akımını tespit eden başka yöntemlerden (örnek, laser Doppler veya bir çeşit pletismografi) ziyade ayak parmağı manşonuna gereksinim duyulur] Ayak paşparmağı sistolik basıncının 30 mmHg'nın altında olduğu diabetik hastalarda prognozun iyi olmaması gerçeği nedeni ile 30 mmHg basınç temel alınmıştır (5-8). Elle nabızların palpe edilemeyeişleri diabetik hastalarda has değildir ve muayene edenler arasında da varyasyonlar olabilmektedir. KBİ olan hastalarda ayak bileği veya parmakta basınç ölçümü ayak bileği/kol basınç indeksinden daha geçerlidir. Daha önceden yapılmış ve genel olarak cerrahiye dayanan iki KBİ tanımı bu multidisipliner tanıma dahil edilmiştir (9-10).

### *Hastaların daha detaylı tanımı*

**ÖNERİ 2:** Kronik bacak iskemisinin tipi ve ciddiyetinin daha detaylı bir tanımı klinik deneylerin planlanması ve sunulması açısından da gereklidir. Öneri 1'de tanıma ek olarak şu bilgilerde gereklidir: Bacak ve ayakta büyük damar hastalığının anatomisini ortaya koyacak arteriografi; diabetik olmayanlar da dahil olmak üzere tüm hastalarda ayak parmağı arteriyel basınç ölçümü; iskemik bölgede lokal mikrosirkülasyonu kantitatif olarak değerlendirebilecek bir teknik [örnek olarak; kapiller mikroskopi, transkütanöz oksijen basıncı (tcPO<sub>2</sub>), veya laser Doppler]

Her testin prognozu belirlemedeki özgüllüğü ve duyarlılığı açısından da ek ölçümlerin geçerliliği ve ilişkisi prospektif çalışmalarla belirlenmelidir.

Etkilenmiş mikrosirkülasyonun yapısal ve fonksiyonel değişikliklerinin değerlendirilmesi açısından kapiller mikroskopi gibi teknikler yararlı olabilir. Bu tip hastalarda iskemik bölgede tcPO<sub>2</sub> genellikle 10 mmHg'ye eşit veya daha az olarak ölçülür ve oksijen inhalasyonu ile de yükselmez (11). Genellikle bu ölçümler hasta sırtüstü yatar pozisyonda yapılır ancak otururken yapılarak duyarlılığı artırılabilir (12).

Diabetik hastalarda yukarıdaki tetkiklere ek olarak tercihan kantitatif olarak herhangi bir periferik nöropati açısından değerlendirme yapılmalıdır.

### *Fontaine sınıflaması*

Fontaine sınıflamasının uzun bir geleneği vardır ve birçok klinisyen tarafından açık olarak faydalı olarak bulunmuştur. Ciddi iskemi içeren değişik evrelerin anlamları şu şekildedir: evre 3, arteriyel hastalık nedeni ile istirahat ağrısı; ve evre 4 arteriyel hastalığın neden olduğu ulserasyon ve/veya gangren.

Pratikte basınç ölçümleri de dahil olmak

üzere öneri 1'deki KBI tanımına uyarlanacak şekilde Fontaine sınıflaması biraz değiştirilebilir.

### *İnsidans ve Prevalans*

İntermittan klodikasyona karşık olarak, KBI ekstremitenin hayatietini tehdit eder ve genellikle ağrılı bacak nedeni ile hayatboyu bir kısıtlamaya neden olur. Ampütasyon sonrası hasta devamlı bakıma muhtaçtır, prostetik destek gerektirir ya da uzamış tekerlekli sandayla bağımlılığı vardır. KBI'nin insidans ve prevalansı ile ilgili eldeki bilgiler parçalı ve çoğunlukla indirektir. Bunu hesaplamanın yollarından biri genel olarak bacak iskemisi insidansının epidemiyolojik kanıtları ve bunlardan KBI evresine dönenlerin oranının incelenmesidir.

Kronik KBI'li hastalarla ilgili yapılan bir literatür taramasında, 50 yaşın altındaki erkeklerin % 1.5'inin, 50 yaşın üstündeki erkeklerin ise % 5'inin semptomatik bacak iskemisine sahip olacağı sonucuna varılmıştır (13). Altmışaltı yaşındaki bir A.B.D. popülasyonunda intermitan klodikasyon % 2 olarak bulunmuştur (4). Framingham ve Basel çalışmalarında semptomatik bacak iskemisi insidansı incelenmiştir (15, 16). İlk çalışmada 55-65 yaşları arasındaki erkeklerde insidans % 0.5 olarak bulunmuştur. Basel çalışmasında tanı semptomlar kadar dikkatli muayeneye dayandırılmıştır ve arteriyel hastalık bulunanların ancak üçte birinde semptom tespit edilebilmiştir. Bu çalışmada genç grupta (35-44 yaş) periferik tıkaçıcı arteriyel hastalık insidansı % 0.6 bulunurken, daha yaşlı grupta (60-64) yaş ile % 7.5 olarak bulunmuştur.

İntermittan klodikasyonun, istirahat ağrısı veya gangrene dönüşmesi hastaların yaklaşık % 15-20'sinde olmaktadır (13, 17). Ancak yayınlanan seriler arasında belirgin farklılıklar vardır, örnek olarak yeni yayınlanmış bir çalışmada 8 yıl içinde 195 klodikanın % 41'i istirahat ağrısı veya doku kaybı aşamasına gelmiştir (18).

İki geniş genel popülasyon epidemiyolojik

çalışmada klodikanların sadece % 2.5 ve % 1.8'inde major amputasyon gerekmiştir (19, 20). İntermittan klodikasyon kötüleşmesinde sigara kullanımı, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon ve distal arteriyel hastalık önemli risk faktörleri olarak düşünülmüştür.

Bölgesel değişiklikler olmakla birlikte diyabet prevalansı Avrupa'da % 2 ile % 5 arasında değişmektedir. Tip I diyabet Kuzey Avrupa'da güneye oranla daha sıktır. Finlandiya'da yılda 295/milyon oranı Fransa'da yılda 44/milyon'a değişmektedir (21). Tip II diyabetin prevalansı ise yaş bağımlıdır, 50 yaşın altında bu oran % 2-4 iken, 70 yaşında % 6'dır (22). Almanya'da 60 yaştan 64 yaşa diyabet insidansı % 11'dir (23).

Diyabetik hastalarda KBİ gelişme şansı, diyabetik olmayanlara oranla en az beş kat fazladır. Yaşlı diyabetik hastaların % 10'unda ülser ve gangren oluşmaktadır (24). Basel çalışmasında, 5 yıllık bir periyotta, semptomatik veya asemptomatik periferik arter hastalığı olan diyabetik olmayanlarda bu oran % 0.6 olarak bulunmuştur. Diyabetik hastalarda makroanjiyopati, mikroanjiyopati, nöropati, enfeksiyon yatkınlığı ve hemoreolojik anormallikler artmış amputasyon oranına katkıda bulunan faktörlerdir.

Genelde periferik arteriyel hastalık prevalansı ile ilgili yukarıdaki sayıları kullanarak ve hastaların % 20'sinin KBİ'ye detoriye olduğu farz edilirse, yaklaşık olarak 55 yaşın üzerindeki erkeklerin % 1'inde KBİ gelişecektir. Bu ileri doğru yapılan çıkarım, amputasyon sayılarından geriye doğru yapılan çıkarımdan daha yüksek sayılar vermektedir.

KBİ'li hasta sayısının tahmininde, bacak amputasyonlarının büyük çoğunluğunun iskemi nedeniyle olduğu ve KBİ'li hastaların % 25'inde amputasyon gerekeceği temelinden hareket edilir. Amputasyon sayılarının dört ile çarpımı KBİ'li hasta sayısını kabaca verecektir. Ekstremitelerde kayıplarında protez yapan merkezlerden alınacak sayılar, amputasyonlar konusunda bir fikir yürütmeye yardım edebilir, ancak amputasyon yapılan hastaların ancak yarısı takma

bacak vs için müracaat etmektedir. İngiltere'de bölgesel takma organ merkezlerinden elde edilen en son istatistiklere göre, diyabetik hastalar da dahil olmak üzere her yıl yeni 5000 hasta, vasküler yetmezlik nedeni ile amputasyon sonrası protez için başvurmaktadır (25). Amerika Birleşik Devletlerinde yılda iskemik nedenli olarak 280/milyon alt ekstremitelerde amputasyonu olduğu tahmin edilmektedir (26). Danimarka'da diyabetik olmayan 5 milyonluk popülasyonda bir yılda 1400 amputasyon yapıldığı bilinmektedir (Diyabetik hastalarda bu oran 100 000 hastada 300 olarak bulunmuştur) (27). Ayrıca bir başka çalışmada yapılan tahminde Amerika Birleşik Devletleri'nde nondiyabetik hastalarda iskemik nedenli amputasyonlar yılda 200/milyon, diyabetik hastalarda ise yılda 3900/milyon olarak bulunmuştur (28). Yukarıdaki varsayımlar ve Tablo 1'deki amputasyon oranlarını kullanarak, KBİ'nin yıllık insidansı 500-1000/milyon olarak tahmin edilmiştir.

Bu tahmin, Amerika Birleşik Devletleri'nde infrainguinal ateroskleroz nedeni ile ekstremiteleri tehdit eden iskemi için önerilen yılda 150 000 hasta ile benzerdir (29).

KBİ'si olan hastaların tedavi tipi hastaların akibetlerini etkilemektedir ve bu merkezler arasında değişiklikler göstermektedir. Rekonstrüktif arteriyel cerrahi, perkütan transluminal anjiyoplasti ve lokal tromboliz ihtimalleri son bir yılda dramatik olarak artmıştır.

Kronik KBİ ile başvuran 409 hastaya dayanan *İngiltere Birleşik Vasküler Araştırma Grubu*'nun tecrübelerine göre, bu olguların % 60'ına vasküler rekonstrüksiyon veya perkütan transluminal anjiyoplasti uygulanmış, % 20'sine primer amputasyon yapılmış ve % 20'sinde de geçici tedavi yöntemlerinden biri uygulanmıştır. Bir yıl sonra bunların % 25'ine major amputasyon gerekmiştir, % 55'inde bacakların her ikisi de korunmuş bulunmaktadır ve % 20'si ölmüştür (30). Zürih'te bir tek merkezli çalışmada, anjiyoplasti veya bunun başarısız olduğu durumda cerrahi uygulanan 124 KBİ olgusunda, 6 ay içinde % 20'sinde bir



**Tablo 1. Popülasyonda major amputasyon insidansı tahmini**

| Tahmini insidans | Exrapole edildiği kaynak                       |
|------------------|------------------------------------------------|
| 150/mil/yıl      | İngiltere'de organ fabrikalarına müracaat (25) |
| 280/mil/yıl      | Veteran's Administration, ABD (26)             |
| 280/mil/yıl      | Danimarka hastane takipleri-nondiabetik (27)   |
| 3000/mil/yıl     | Danimarka hastane takipleri-diabetik (27)      |
| 3900/mil/yıl     | A.B.D'de hastalar-diabetik (28)                |

amputasyon gerekmiştir ve diğer bir % 18 ise ölmüştür (31). İskandinav'dan bir çalışmada, sadece istirahat ağrısı olan olgularda 5 yıl sonra mortalite oranı % 50 olarak bulunmuştur (32).

Bacakta ülser ve istirahat ağrısının ekstremitenin kurtarılması açısından, sadece istirahat ağrısı bulunanlara göre prognozunun daha kötü olduğuna, bunun yaşam beklentisine etkisi olmadığına dair bir genel inanış vardır. Bu alanda daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KBİ'li hastalarda, aterosklerotik hastalığın bir çok durumda multifokal olması nedeni ile, yüksek bir mortaliteleri vardır (13, 33). Kardiyovasküler hastalıklar, özellikle miyokard infarktüsü ve inme (stroke), genellikle ölüm sebebinin oluşturmaktadırlar. Amputasyondan sonra prognozları daha da kötüdür. Birçok yayınlanmış seride dizaltı amputasyonun perioperatif mortalitesi % 5-10, dizüstü amputasyonun perioperatif mortalitesi ise % 15-20'dir. Uzun dönem takip süreçlerinin verildiği değişik altı çalışmaya değinilen bir yazıda amputasyondan sonra 2 yıllık mortalite % 25-30, 5 yıllık mortalite ise % 50-75 arasında verilmiştir (34). KBİ'li hastalar özellikle arteriyel tromboembolik olaylar açısından ve belli bir dönem yatağa bağlı kaldılar ise venöz tromboembolizm açısından yüksek risk altındadırlar. Profilaktik farmakoterapi ile kontrol edilebilecekleri için, bu riskler özellikle önem taşımaktadırlar.

## **KRİTİK BACAK İSKEMİSİNİN PATOFİZYOLOJİSİ**

İnsanlarda KBİ'nin patofizyolojisi halen açıklığa tam anlamı ile kavuşmamıştır. Birçok hemodinamik, biyokimyasal ve hematolojik bozukluklar ortaya konulmuşsa da, bunları açıklayıcı bir hipoteze bağdaştırmak şu an için zor görünmektedir (35). Aşağıda yer alan iskemik ile ilgili hipotez üç kriteri temel almıştır: epidemiyolojik bulguların gösterdikleri, örnek olarak sigara içimi, diabet, dislipoproteinemi ve hiperfibrinojenemi hastalar üzerinde yapılan ölçümlerde arteriyel hastalıkla ilişkilidir; insanlar üzerindeki patofizyolojik veriler, ve hayvan ve invitro çalışma sonuçlarının çıkarımıdır (36).

### **Makrosirkülasyon**

#### **Arterler**

KBİ'nin patogeneğinde ateroskleroz temel olaydır. Nadiren inflamatuvar arteritis (örnek, thromboangiitis obliterans) veya diabetik distal anjiyopati KBİ'ye neden olabilir. Ateroskleroz genellikle trombozla komplike olur ve proksimal iletkin arterleri tıkayarak veya daraltarak, distal dolaşıma kan akımını ve perfüzyon basıncını azaltır.

Stenozun distalindeki basıncın distal runoff akımından etkilendiği akılda tutulmalıdır. Kolateral oluşumu gibi kompensatuar mekanizmalarla periferik mikrodolaşımın beslenme ihtiyaçları, daralan veya tıkanan arterler nedeni ile karşılanamaz duruma geldikten sonra KBİ gelişir. Bu genellikle çok seviyeli bir hastalık nedeni ile ya da kritik kollaterallerin tıkanması ile olur (33). Trombosit ve beyaz kürelerin ülsere veya rüptüre aterosklerotik plakların bulunduğu yerlerden geçerken ve proksimal arterlerde darlık sahasının ötesindeki girdaplarda aktive olduğu, böylelikle lokal tromboza neden olduğu öne sürülmüştür. Hastalıklı bacağın aktive edilmiş lökosit ve trombositler ile perfüze edildiği şeklinde ilginç bir hipotezde ileri sürülmüştür.

İnsan aterosklerotik plaklarında bozuk prostasiklin benzeri ve fibrinolitik aktivite arteriyel tromboza neden olabilir (37).

### *Venler*

Venöz yetmezlik ve bozulmuş arteriyel akım yaygın venöz tromboz ve venöz obstrüksiyon nedeni ile artmış doku basıncı KBI'deki azalmış kapiller perfüzyonunun sebebi olabilir (38, 40).

### *Kalp*

KBI kalp veya hastanın başka yerinden köken alan bir emboli ile agrave olabilir. Daha sık olarak arteriyel tıkaçıcı hastalığın azalmış kalp debisi ile (örnek olarak distrimi, azalmış miyokardial kontraktilete veya ilaca bağlı hipotansiyon nedeni ile) kombinasyonu sonucu oluşabilir (35).

### *Mikrosirkülasyon*

#### *İnceleme teknikleri*

Son zamanlarda geliştirilen cilt mikrosirkülasyonunu değerlendirmek amaçlı teknikler kapilleroskopi (39), floresans videomikroskopi (39, 40), laser Doppler akım ölçümü (41), ve tcPO<sub>2</sub> ölçümüdür (44).

Bu tekniklerin kombinasyonu, tekniklerin teker teker kullanımlarından daha fazla bilgi vermektedir.

#### *İşlev*

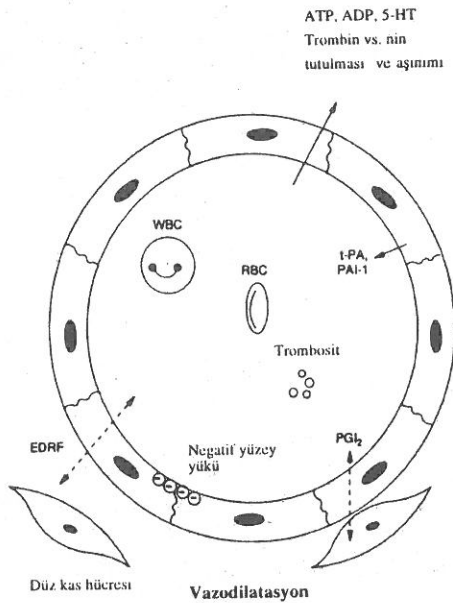
Mikrosirkülasyon arterioller, kapillerler, venüller ve başlangıç lenfatik damarlarını içerir. Ekstremitelerde iskemisinin erken devrelerinde adaleye olan kan akımındaki azalmalar nedeni ile kladikasyon intermitten ortaya çıkmasına karşın, KBI'de cilt mikrosirkülasyonunda bozulma, trofik değişiklikler ve sonuçta nekroz ana bulgulardır.

Cilt mikrodamarları termoregülatör ve besleyici damarlar olarak ayrılabilirler. Değişik cilt alanlarında besleyici olmayan termoregülatör vasküler yatak ile nütrisyonel damarlarda olan göreceli akım dağılımı değişmekle birlikte, ayakta besleyici damarlar total kan akımının % 15'inden azını taşırlar (39).

Cilt mikrosirkülasyonunun normal işlevi ekstremitelerde nörojenik mekanizmalar, intrinsek lokal mediatörler, dolaşımdaki humoral ve kan kaynaklı faktörleri de içeren karmaşık mikrovasküler akım regüle eden sistem ile kontrol edilir. Sağlıklı dokuda, besleyici kapillerler düzenli olarak ritmik akım dağılımı ile perfüze olur. Endotel akımın düzenlenmesinde; prostasiklin, endotelden türemiş gevşetici faktör (EDRF, nitrik oksit) gibi vazodilatatör mediatörlerle, çeşitli endotel-kökenli kontraktıl faktörler (endothelin) salgılayarak katkıda bulunur. Ayrıca endotel hemostaz ve infiltrasyon gibi mikrovasküler koruyucu mekanizmalarda katkıda bulunur.

Endotel trombin ve vazoaktif maddeleri temizler ve lokal fibrinolitik aktiviteyi doku-tipi plazminojen aktivatörü (t-PA) ve plazminojen aktivatör inhibitörü salgılayarak kontrol eder. Ayrıca thrombin üretimini de doğal antikoagulan mekanizmalar (thrombomodulin, Protein C, Protein S) ve glikozaminoglikanlar yolu ile antithrombin III sistemini kontrol ederek modüle eder. Bunun yanında hücre-damar duvarı ilişkisini negatif yüzey yükü, trombosit inhibe edici prostasiklinin lümenine salınımı ve EDRF salınımı, hücrenin yüzey yapıştırıcı reseptörlerini ortaya çıkararak kontrol eder.

Normal mikrosirkülasyonda trombositler, lökositler ve vasküler endotel yaralanma ve inflamasyonda verdikleri uygun reaksiyonlarda, mikrovasküler beslenme işlevini bozmayacak şekilde, birlikte hareket ederler. Şekil 1'de mikrovasküler akımı regüle eden sistemin fizyolojik durumdaki komponentleri görülmektedir. Şekil 2'de trombosit durumdaki komponentleri görülmektedir. Şekil 2'de trombosit lökosit, endotelial hücrelerin ve koagülasyonun uygun olmayan

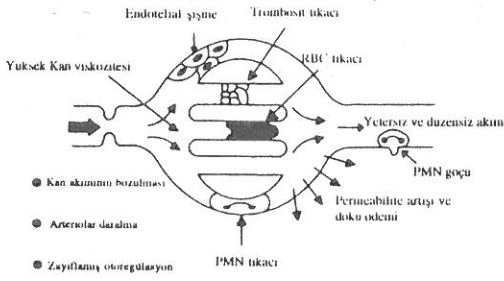


**Şekil 1. Aktive edilmemiş durumda mikrosirkülasyonun temsili resmi. Aktive olmamış durumda beyaz küreler (WBC) ve plateletler non-adherent (yapışmayan), non-sekretuar haldedirler. Vasküler oklüzyona karşı endotelial direnç mekanizmaları negatif yüzey yükü, prostasiklinin (PGI<sub>2</sub>) cevabi salınımı, endotel-kaynaklı gevşetici faktör (EDRF), doku tipi plasminojen aktivatörü (t-PA) ve vazokonstriksiyon ve tromboz mediatörlerinin geri elimini ve/veya yıkılması [örnek olarak trombin, adenosin difosfat (ADP), adenosine trifosfat (ATP) ve serotonin (5-TH)]**

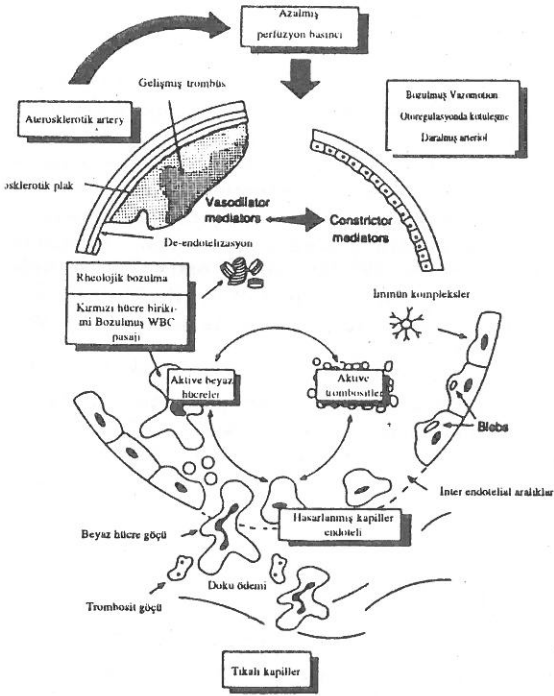
aktivasyonunun basitleştirilmiş şeması görülmektedir.

## Kritik bacak iskemisinin fizyopatolojisi

Arteriyel vazodilatasyon, proksimal arteriyel tıkanmalarda, lokal hipotansiyon ve lokal olarak salınan vasoaktif metabolitler sonucu ortaya çıkar ve besleyici akımı sağlamaya yönelik bir kompasasyon mekanizmasıdır (39, 42). Paradoksik olarak KBI'si olan olguların bir kısmında, ciddi iskeminin bulunduğu alana komşu dokulardaki maksimum vazodilatasyon nedeni ile, cilde olan total akım artmıştır (43). Bu ne-



**Şekil 3. Kritik bacak iskemisinde mikrovasküler akım obstrüksiyonunun muhtemel bazı nedenleri.**  
RBC: eritrositler; PMN: Polimorfonükleosit



**Şekil 4. Dolaşımın değişik düzeylerinde, kritik bacak iskemisinde, önerilen patofizyolojik değişiklikler.** WBC; Beyaz küreler.

tadır. Kapiller mikroskopi KBİ'de başlangıçta artmış doku ödemi ve perikapiller hemoraji gösterir, bunu perfüze olan kapillerlerin azalması izler (39). Normal anatomik kapiller dancitenin yanısıra azalmış perfüze olan kapillerler, mikrovasküler dolaşımını homojen olmayan dağılımından kaynaklanmaktadır. Floresans videomikroskopide (40) ve tcPO<sub>2</sub> azalmıştır (44). Ek olarak KBİ'li hastaların iskemik cilt alanlarında belli sayıda prekapiller tıkanmalar gözlenmiştir. İskemik alanlardaki net sonuç, cilt mikrodamarlarında homojen olmayan perfüzyondur (45).

KBİ'de azalmış kapiller perfüzyonuna neden olan olayların tam anlamı ile bir açıklanması yapılamamıştır. Şekil 3'de de görüldüğü gibi, düşük transmural basınç nedeni ile prekapiller arteriollerin kollapsı, arterioller vazospazm, anormal vasomotion, mikrotromboz, interstisiyel ödem nedeni ile kapiller kollaps, endotel hücrelerinde şişme nedeni ile kapiller oklüzyon, trombosit agregatları, rijit adhesiv lökositler, rijit kırmızı küreler veya kan hücreleri/plalet agregatları (35) ve immün sistemin lokal aktivasyonu bu azalmış kapiller perfüzyonunun potansiyel nedeni olabilir. Trombosit ve lökositlerin aktivasyonu ile vasküler endotel harabiyeti, çok sayıda mekanizma ile mediatörle bu hücreler arasında bir kısır döngüye sebep olabilir. Şekil 4'de KBİ'nin muhtemel fizyopatolojisi dolaşımının çeşitli evrelerinde özetlenmiştir.

Sadece hayvan çalışmaları ve invitro deneylerin sonuçlarının çıkarımları olması nedeni ile şimdilik teorik olmasına rağmen, endotel kökenli vaso-relaksan prostasiklin ve EDRF (nitrik oksit), uygunsuz olarak aktive olmuş hücrelerin deaktive edilmesi ve akımın yeniden sağlanmasında önemli mediatörler olarak görünmektedirler. Prostatiklin, mediatörlerle tetiklenen vazospazmı inhibe etmekte, endotelial hücrelerde siklik adenosin manofosfat düzeylerini arttırmakta ve böylelikle mikrovasküler (makromoleküler) permeabilite artışını engellemektedir. Ayrıca trombosit aktivasyonunun, trombosit



bağımlı lökosit aktivasyonu da dahil olmak üzere, her basamakta inhibe etmekte ve endotel hücrelerine lökosit adhezyonunu engellemektedir.

Vazodilatatör etkilerinin yanısıra, EDRF, prostasiklin ile trombosit aktivasyonunu katılımcı olarak inhibe eder (46, 47).

#### *Kritik bacak iskemisinde damar hareketleri*

Damar hareketleri, arteriyel mikrodamarların periyodik kasılma ve gevşemeleri, mikrovasküler yatakta, laser Doppler fluxmetri veya direkt videokapillaroskopi kullanılarak, klinik olarak akım bağlı bir hareket olarak gözlenir. Normal şartlar altında, iki frekans bandı ile karakterizedir, gerçekte dakikada 1-3 devir ve nadiren de laser Doppler ölçümleri ile dakikada 8-25 devir ile belirlenmiştir ve sırası ile yavaş ve hızlı dalgalar olarak adlandırılır. Hem yavaş, hem de hızlı dalga akım hareketi, mikrovasküler yatağın perfüzyon basıncının sağlayabilmek için damarların periyodik dilatasyonunu yapıldığı, büyük ve küçük arteriorlerin düşük basınç şartlarına normal reaksiyonudur (48). Hayvan çalışmalarında damar hareketliliğinin frekansının hakim oksijen basıncı ile değiştiği gösterilmiştir (49). KBI'li hastalarda, perkütanöz kateter işlemleri ile düzeltilebilecek, yavaş dalgaların prevalansı azalmış ve hızlı dalgaların prevalansı artmış olduğu durum söz konusudur (50).

#### *Mikrovasküler otoregülatör yetmezliğini de içeren, kritik bacak iskemisinde damar konusu*

Takip eden bölümlerde, gerekli görüldüğünde endotelial hücre fonksiyonları da konuya katılacaktır. Otoregülasyon olarak bilinen, arteriyel perfüzyon basıncındaki değişikliklere rağmen mikrovasküler akım ve basıncı göreceli olarak sabit tutan, myojenik bağımlı ve endotel bağımlı mekanizmalar vardır. KBI'de bu otoregülatör kapasitenin yetmezliği vardır (51). Prekapiller

rezistans damarları kronik olarak dilate olabilir, fakat besleyen basınç düşük olduğu için kapiller akım normalin altında bulunabilir. Daha da ileri olarak, oklüzyon sonrasında akım hızı ciddi olarak bozulmuştur (52). Kronik vasodilatasyon, bir bölgede akımın damar hareketleri ile homojen dağılımını bozarak, sonuçta mikrovasküler çalma (steal) fenomenine neden olabilir. Bunun yanısıra aynı zamanda kapiller basınçta artışı engelleyen postural vasokonstriksiyon cevabı da kapiller otoregülatör mekanizmaların bozulması nedeni ile bozulur. Bu kapiller hipertansiyon ve sıvının fazla miktarda ekstrasfiltrasyonuna neden olur (53). Sonuçta, hemen tüm KBI'li hastalarda görülen ödem gelişerek, besleyici kapillerleri dışarıdan baskıya uğratar, oksijenin diffüze olması gerekli mesafeyi arttırır belki'de bunun yanısıra, dokunun mekanik yaralanmaya direncini sağlayan mekanik özelliklerini de değiştirmektedir.

Kritik bacak iskemisinin patogenezinde arterioler vasospazmın rol oynadığı halen tartışmalıdır. Prekapiller arteriollerin konstriksiyonu ile kan akım paternlerinin değiştiğine dair hayvan çalışmalarından elde edilmiş deliller vardır (54). Direkt bir klinik delil olmamakla birlikte, vasospazm endotel kökenli konstriktör faktörler (EDCF) ile ortaya çıkarılıyor olabilir ve bu olay endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF) yokluğu nedeni ile kolaylaşabilir. Tromboksan A2 (TxA2), serotonin [5-hidroksitriptamin (5-HT)] ve lökotrienler gibi trombosit lökosit kökenli mediatörler vasokonstriksiyona neden olabilir (35) (Şekil 2'ye bakınız). Sistemik vazodilatatör tedavilerinin total ekstremité kan akımını KBI'li hastalarda azaltmakla birlikte besleyici akımı arttırdığına dair deliller mevcuttur (39).

#### *Kritik bacak iskemisinde trombositler*

Trombosit toplanması ya aterosklerotik plakta ya da mikrosirkülasyonda lokal aktivasyonu yansıtır (55). Periferik arter hastalarında trombosit davranış değişiklikleri belirlenmişse de,

bunların KBI'deki prognostik önemi ve ilişkisi bilinmemektedir (35). Aktive olmuş trombosit adhezyon reseptörlerini açığa çıkarıp, vazokonstriksiyon ve fibrin formasyonuna neden olup, fibrinolizi önleyecek bazı maddeleri salarlar (Şekil 2 ve 4). Eikosanoid mediatörler vasıtası ile ayrıca lökositleri de aktive ederler. Bu olayların iskemiyi ortaya çıkarabilecekleri düşünülmekle birlikte, KBI'nin patogenezindeki rolleri bilinmemektedir. Nadir bir durum olan trombositomide, in vivo trombosit agregasyonu mikrovasküler iske mi ortaya çıkarabilir, bu aspirin tedavisine cevap vermektedir (56).

#### *Kritik bacak iskemisinde fibrin formasyonu ve fibrinolizis*

Arteriyel trombozda fibrin formasyonu önemli rol oynamaktadır. KBI'li hastaların ayak parmaklarındaki 30-50 Mm'lik prekapiller arteriollerin % 90'ının mitrotrombuslar ile tıkalı olduğu yönünde veriler vardır (54, 45). Yüksek plasminojen aktivatör inhibitörü gibi fibrin çözünmesini engelleyecek, fibrinolitik potansiyelde değişikliğe neden olan ve fibrin formasyonunu kolaylaştıran, kan pıhtılaşmasının bazı markerlerine periferik arter hastalığı ile ilgili olarak rastlanılmıştır (Şekil 2) (35). Bu değişikliklerin arteriyel veya mikrovasküler trombozla ilişkileri bilinmemektedir.

#### *Kritik bacak iskemisinde lökositler*

İskemik hastalıklarda lökositlerin rol oynadığına dair deliller giderek artmaktadır (57). KBI'li hastalarda, filtrasyon çalışmaları ile gösterilen, ameliyat sonrasında normale dönen lökosit aktivasyonu gösterilmiştir (58). Aktivasyonun yeri bilinmemektedir. Rijit, adheziv lökositler mikrovasküler oklüzyon yapmaya adaydır (Şekil 3). Aktive olmuş lökositlerde adhezyon reseptörlerini açığa çıkarırlar ve trombosit agregasyonu ve doku hasarı meydana getirecek maddeler salgırlarlar (Şekil 2). Bu olaylar

iskemiyi ortaya çıkarmakla birlikte, KBI patogenezindeki rolleri bilinmemektedir.

#### *Kritik bacak iskemisinde kan akışkanlığı*

Perfüzyon basıncı ve damar çapının yanı sıra, kanın dolaşımdaki akımını belirleyen bir başka önemli faktör, hematokrit, hücre esnekliği ve plazma viskozitesi ile belirlenen kan viskozitesidir. Lökosit ve eritrositenin ortalama çapları 7-8 mm dir ve besleyici kapillerlerin çapları 3-15 mm civarındadır. Normal mikrosirkülasyonda, yüksek türbülant akım ve perfüzyon basıncında, lökositler daha rijit olmakla birlikte, lökosit ve eritrositler kolayca deforme olurlar.

KBI'de perfüzyon basıncında, toplam kan akımında ve türbülant akım belirgin bir düşme vardır. Bundan eritrositlerin ve özellikle lökositlerin daha yavaş deforme oldukları, sonuçta besleyici kapillerlerden geçişin zorlaştığı çıkarımı yapılabilir. KBI'deki artmış fibrinojen seviyeleri gibi, türbülant akımın azalması eritrosit agregasyonuna neden olabilir (Şekil 4).

Artmış eritrosit agregasyonu; iskemide lokal olarak türbülans oranındaki azalma veya asidoz ve hiperosmolarite; ki bunlar eritrosit esnekliğini azaltırlar, nedeni ile de oluşabilir, kanın viskozitesini yükseltirler (35). Aktive olmuş, lökositler ve trombosit agregatları rijit partiküller olup, düşük akım koşulları altında besleyici kapillerlerde takılıp kalarak, iskemiyi daha da arttırabilirler. Küçük venüllerde lökosit marjinasyonu ve adhezyonu da kan akımını azaltabilir (Şekil 4).

Artmış viskozite, hematokrit, fibrinojen ve beyaz küre sayısı gibi reolojik değişikliklerin büyük çoğunluğu, kritik bacak iskemisi olan hastalarda sonucu kötü olacağının belirtileridir (35). Ancak bunların patogenezdaki direkt rolü aydınlatılmamıştır.

#### *Enfeksiyonun rolü*

Lokal enfeksiyonların varlığında, yukarıdaki



"İlk Seçenek" Antibiyotik

(imipenem / silastatin sodyum, MSD)  
**TIENAM**® ile



## Daha Hızlı İyileşme ve Daha Kısa Hospitalizasyon<sup>1,2,3</sup>

zenbach HR, Simmen HP, Amgwerd R: Imipenem (N-F-thienamycin) versus netilmicin plus clindamycin: A controlled and randomized comparison in intra-abdominal infections. *Infect. Surg* 205:271-275, 1987. 2- Heseltine PNR et al: Treatment of complicated appendicitis with Imipenem/cilastatin. *Infect. Surg* 7:537-539, 543-545, 1988. 3- Guerra JG et al: Imipenem/cilastatin vs. gentamicin/clindamycin for the treatment of moderate to severe infections in hospitalized patients. *Rev Infect. Dis.* 7 (Suppl. 3): S463-S470, 1985.

M 500 mg i.v./i.m.

ni. Imipenem 500 mg + silastatin sodyum 500 mg

leri: TIENAM, tienamisinler adı verilen yeni bir beta-laktam antibiyotik sınıfının ilk üyesi olan imipenem ve imipenemin bobekte metabolizasyonunu engelleyerek idrar yollarında değişmemiş ve intrasyonunu yükselten spesifik bir enzim inhibitörü olan silastatin sodyumdan oluşur. Imipenem, bilinen tüm diğer antibiyotiklerden daha geniş bir bakteriyel etki spektrumuna sahiptir.

asyonları. Duyarlı organizmaların yol açtığı enfeksiyonların tedavisi.

ve Uygulama: Bkz. Prospektüs

endikasyonları: Bu ürünün herhangi bir komponentine karşı aşırı duyarlılık.

arı. Diğer beta-laktam antibiyotiklerle çapraz alerji konusunda dikkatli olunmalıdır. Bkz. Prospektüs

etkiler: En sık intravenöz enjeksiyonu takiben görülen lokal reaksiyonlardır. Bkz. Prospektüs

sız reçeteleme bilgileri için lütfen Hekim Sirkülerine danışınız

ck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A.'nın tescilli markasıdır.

Kategori: Reçete ile satılır.

Takdim Şekli: TIENAM 500 mg İntravenöz İnfüzyon, 500 mg Imipenem ve 500 mg Silastatin sodyum içeren 100 ml'lik flakon ve bağlantılı transfer setini içeren ambalajlarda, 216.250 TL (KDV da TIENAM 500 mg İntramüsküler, 500 mg Imipenem ve 500 mg Silastatin sodyum içeren 1 flakon ve 2 ml'lik çözücü ampul-içeren ambalajlarda, 244.000 TL (KDV dahil)/12-92

**MERCK SHARP & DOH**



Bir ilacın Farkı Etkisindedir...



**Rocephin**  
seftriakson Roche

**Bileşimi:** Seftriakson. **Özellikleri:** Seftriakson geniş spektrumlu, gram (-) ve gram (+) bakterilerin büyük kısmına bakterisid etkilidir. uzun yarılanma ömürlü 3. jenerasyon sefalosporindir. **Endikasyonları:** Duvarlı patojenlerin neden olduğu abdomen, kemik-eklem-cilt ve yumuşak doku, urogenital sistem, solunum sistemi enfeksiyonları, immün yetersizliklerde gelişen enfeksiyonlar, sepsis, menenjit, cerrahi profilaksi. **Kontrendikasyonları:** Sefalosporin duyarlılığı. **Uyarılar:** Doz ve Uygulama: Genel olarak 24 saatte bir 1-2 g (yeni doğanlar: 20-50 mg/kg/gün), maksimum 4 g/gün tek dozda parenteral olarak uygulanır. **Van Fikriler:** Gecici yan etkilere rastlanabilir. Ticari Şekli: Parenteral



mekanizmaların etkilerinin arttığı ve bakteri kökenli toksinlerle selüler ve immünolojik cevapların işe karışmış olması mümkündür (60).

#### *Diabetik özel nitelikleri*

Diabetik hastalarda KBI'nin patofizyolojisi, diabetik olmayan olgulara göre farklıdır. Diabetik hastalarda, yukarıda anlatılan anormallikler daha da abartılmış ve oldukça değişmiştir. Ek olarak özel başka mikrovasküler anormallikler olabilir. Ayrıca sıklıkla eşlik eden otonomik ve somatik nöropati, sadece hastalığın klinik bulgu ve semptomlarını değiştirmekle kalmayıp, fizyopatolojiyi de daha da komplike ederler.

#### *Diabetik anjiyopati*

Diabetik vasküler hastalık morfolojik olarak arterlerin (makroanjiyopati) ve arteriol ve kapillerlerin hastalığın (mikroanjiyopati) olarak ayrılabilir. Ateroskleroz patogenezinin diabetinkinden farklı olarak ayrılabilir. Ateroskleroz patogenezinin diabetinkinden farklı olduğu konusunda henüz tartışmalar sürmekle birlikte, diabetiklerde büyük damar hastalığının yerleşim yeri nondiabetiklere oranla daha distaldedir. Ayrıca, diabetik anjiyopatinin diabetik olmayan arteriyel hastalığa göre daha diffüz, daha ciddi olduğu ve kendini daha erken yaşta ortaya koyduğuna dair yaygın bir genel kanı vardır (61-63).

#### *Nöropati*

Diabetik hastalarda periferik nöropatinin yüksek bir prevalansı vardır. En sık görülen distal simetrik diabetik polinöropati duysal, motor ve otonomik sinir liflerini tutar. Ağrı ve ısı duyusunun azalmasına bağlı olarak, diabetik hastalar çevredeki ısı değişikliklerini algılamayabilirler (64). Bu nasırlara, ülserasyonları, gangren ve enfeksiyona neden olabilir. Motor sinir defektleri ve sınırlı eklem hareketleri ayak de-

formitelerine ve ayağın planter yüzünde basıncın yanlış dağılımına neden olur. Ayak lezyonlarının oluşmasında deformiteler önemli predispozan faktörlerdir. Otonomik anormalliklerin lokal belirtileri terleme kaybı; kuru ve çatlamış cilt ve arteriovenöz şantlarla artışla birlikte vasomotor dengesizliktir, bunlar da doku iskemisine neden olabilirler (65).

Diabetik nöropatinin düşünülen fizyopatolojik faktörleri şunlardır (66). Hiperglisemi ile poliol yolunun aktive olması ile fruktoz ve sorbitol artışı, sorbitol akümülyasyonuna bağlı hiper osmolarite nedeni ile sinirde ödem, glikozilatlanmış yapılar nedeni ile kan-sinir lifi bariyerinde değişiklikler, bozulmuş myelin sentezi, myoinositol azalmasına bağlı Na-K-ATP az aktivitesinde azalma, sinir vaso nervorum'unun tıkanması nedeni ile sinir iskemisi.

#### *Enfeksiyonlar ve immünolojik değişiklikler*

Diabeti kötü kontrol edilen hastalar, daha iyi kontrolde olan olgulara oranla enfeksiyona daha yatkındırlar. Laktik asit ile bakteriyel büyüme (çoğalma), nin inhibe olduğu, diabetik kateasidoz varlığında bu inhibisyonun azaldığı rapor edilmiştir.

Diabetik hastalarda immün sistemde değişikliğe uğramıştır; antikorların glükozilotlandığı ve fonksiyonlarının modifiye olduğu gösterilmiştir. Ketoasidoz ile birlikte enfeksiyonları, hiperglisemi ve eşlik eden dehidratasyon, kötü kontrollü diabetik hastalarda KBI'nin kısır döngüsünü agrave etmektedir.

#### *Glukozilasyon ve patofizyoloji*

Diabetin önemli bir niteliği, vücudun tüm dokularını etkileyen glukozilasyon olayıdır. Diabette proteinlerin ileri glukozilasyonu nedeni ile, birçok yapı elastikiyetini kaybedecek kan akımı ve geçirgenlikle ilgili bazı olayları agrave edebilir (67). Bunun yanı sıra tüm metabolik olaylar bozulabilir. İleri glukozilasyon bileşikler kalıcı

yapılar oluşturdıkları için, doku çevresi değişir. Glukozilasyona uğramış yapılar antijenik hale geçiş, globulinleri yakalayabilirler. Bu da immün kompleks oluşumuna neden olarak trombosit aggregasyonunu ve endotelial hasarına neden olabilir.

*Diabetek hastalarda mikrovasküler akım bozukluklarının komponentleri*

Diabetik hastalarda bozulmuş postural vaso-konstriktör cevaba ek olarak, durumun karakteristik özelliği permeabilite artışı doku ödemeine neden olur. Büyük damar hastalığı yokluğunda bile, diabetik hastalar vasodilatör uyarılara değişik cevaplar verirler. Diabetik hastalarda göz önüne alınması gerekli iki anormallik daha vardır: Kapiller bazal membran kalınlaşması ve kapiller mikroanevrizmalar, ancak bunların patofizyolojideki etkileri halen açıklığa kavuşmamıştır (68, 69).

## SONUÇ

KBİ'nin primer nedeni arteriyel oklüzyondur. Buna cilt mikrosirkülasyonundaki karmaşık bozuklukların (damarlar ve kas hücreleri) yanısıra hücre dışı mikroortamın değişiklikleri de eşlik eder. Bu bölümde yakın zamanda tarif edilmiş bozukluklar ve bunların yorumu sıralanmış, KBİ ile öne sürülen ilişkilerinden bahsedilmiştir. Sonuçta ortaya çıkan tüm patofizyolojik hipotez, daha detaylı araştırmalar yol açabilir. Özellikle ilgilenilmesi gerekli bir nokta, başarılı bir tedavi sonrası bu değişikliklerin ne kadarının geri döneceğidir.

## KRİTİK BACAK İSKEMİSİNDE HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE ARAŞTIRILMASI

*Kritik bacak iskemili hastalarda uzman bakımı*

Bacakta kritik iskemi bulunma şansı olan

hasta aile hekimi tarafından hemen zaman geçirilmeden özelleştirilmiş bir merkeze refere edilmelidir. Bu aşamada oluşacak gecikmeler bacağın kurtulma şansını azaltabilir. KBİ yerleşmiş ya da tehditi altında bulunan bir olgu genel pratisyen tarafından anjiyolojist, diabetolojist veya bir cerraha refere edilebilir ki, bunlar da ailenin veya aile doktorunun beklentileri doğrultusunda KBİ üzerine özelleştirilmiş bir merkeze hastayı gönderebilirler.

**ÖNERİ 3. Muhtemel kritik bacak iskemisi olan hastaların biran önce bu konuda özelleştirilmiş bir merkeze sevk, hastanın tedavi şansını arttıracaktır.**

İdeal olarak, olguların teker teker cerrahlar, angiyojistikler, diğer dahiliyeciler ve girişimsel radyologlar tarafından kombine olarak değerlendirilmesi uygun olur. Diabetik ayak tedavisine, bir diabet uzmanının katılması gereklidir.

Periferik arteriyel yetersizlik tedavisinde özelleştirilmiş bazı hastanelerde, hastanın yattığı bölüm gözönüne alınmadan, cerrahın, dahiliyecilerin ve radyologların ortak katılımları ile hasta değerlendirilir. Ancak pratikte, bu koşul çoklukla sağlanamaz, hatta büyük merkezlerde bile bu yapılamamaktadır, ama yine yetişmekte olan periferik dolaşımla ilgilenen uzmanların bu yönde teşvik edilmeleri gerekir.

**ÖNERİ 4. Diabetik olan veya olmayan, kritik bacak iskemisi bulunan hastaların zamanında teşhis ve uygun tedavilerinde disiplinler arası yakın kooperasyon gereklidir. Periferik dolaşım uzmanlarının daha fazla sayıda yetiştirilmeleri teşvik edilmelidir.**

*Mutlak yapılması gerekli incelemeler*

Bu bölümde tüm KBİ'li hastalarda yapılması gerekli tetkiklerden bahsedilmiştir. Tam klinik hikâye alınmalı, muayene yapılmalıdır. Arteriyel hastalığın tam olarak ne kadar yaygınlık

gösterdiğinin bilinmesi, bir sonraki bölümde konu olacak daha ileri araştırmaları gerektirir.

**ÖNERİ 5.** *Kritik bacak iskemisi ile başvuran tüm olgularda şu incelemelerin yapılması tavsiye edilir: Makrosirkülasyon- arteriyografi veya digital subtraction angiography (DSA); kalp-istirahat EKG'si; ve kan testleri- kan sayımı, (hemoglobin, hematokrit, beyaz küre sayımı), trombosit sayımı, serum kreatinin, kan şekeri ve elektrolit ölçümleri*

Trombosit sayımları üç nedenle istenmektedir: trombositopeni arteriyografi sonrası kanama riskini arttırır, daha sonra gelişebilecek heparin ile indüklenen trombositopeni tanısı koyabilmek için ilk temel trombosit sayısının bilinmesi gerekir; trombositozların KBI'de katkısı olabilir.

Klodikasyonu olan hastalarda non-invaziv testler yeterli olabilir, ancak KBI'li hastalarda arteriyografi zorunludur. Ancak takdir edilir ki, birçok uygulamada ve acil durumda bu incelemelerin bir kısmını yapmak mümkün olmayabilir.

Genellikle, kontrateral bacağı da içerecek arteriyografi önerilmekle birlikte, inflow probleminin olmadığı durumlarda ipsilateral, femoral arteriyografi yeterlidir.

KBI'nin tedavisinin yapıldığı merkezlerde, özellikle kötü akımı belirleyecek detay önemli olduğu için, intraarteriyel digital subtraction angiografi önerilmektedir. Bu gibi hastalarda yüksek osmolar kontrast maddenin yapacağı volüm yükü (ve muhtemel toksisite) iyi tolere edilemediği için düşük osmolaritede kontrast madde kullanımı tavsiye edilir.

*Kritik bacak iskemili bazı olgularda yararlı olabilecek bazı incelemeler*

Şu sıralanan tetkikler endike olabilir: 1) Kardiyovasküler sistem-göğüs röntgen filmi, abdominal aortanın ultrasonografik veya bilgisayarlı tomografik ile incelenmesi, stres veya egzersiz EKG si (bacakları içermeyen bir egzersiz

imkanı varsa), eko kardiyografi ve Thallium 201 ve dipridamol testi (70); 2) Makrosirkülasyon - segmental kan basıncı ölçümleri ve/veya segmental nabız hacmi ölçümü, duplex scan, Doppler dalga formu analizi veya bacak ve karotid arterlerin duplex incelemesi, pletismografi; 3) Mikrosirkülasyon-tcPo2'nin bacağın değişik seviyelerinden ölçümü (71), kapilleroskopi (7, 39) ve laser Doppler 'fluxmetri (KBI'li olgularda tedaviye karar vermek için mikrosirkülasyonun detaylı olarak değerlendirilmesi gerekebilir, bazı tedavilerde, makrosirkülasyonda herhangi bir değişiklik olmadan mikrosirkülasyonda önemli pozitif etkiler daha iyi bir ayırım yapılabilir) 4) kan testleri- kolesterol; trigliseridler; HDL-kolesterol; protein elektroforez; protrombin zamanı; eritrosit sedimentasyon hızı, plasma viskozitesi veya plasma fibrinojen düzeyi; ve 5) bakteriyoloji.

*Diabetik hastalarda önerilen ek incelemeler*

Diabetik hastalarda, ağrı, ısı ve dokunma duyusu, vibrasyon duyusu ve refleksleri içeren bir nörolojik muayene yapmak iyi bir klinik yaklaşımdır. Diffüz kalsifikasyon insidansının yüksek olması veya daha önceden teşhis edilmiş kemik kırıkları veya distrofiler nedeni ile bacağın ve ayağın radyografik incelemesi endike olabilir (73).

**ÖNERİ 6.** *Acil durumlar dışında, diabetik olgularda şu tetkikler de yapılmalıdır: 24 saatlik kan şekeri profili, HbA1a veya HbA1c (glikozilasyona uğramış hemoglobin fraksiyonları) digital nabız volüm kayıtları, ayağın ve bacağın radyolojik incelemesi, idrarda keton (tüm olgularda) ve vibrasyon persepsiyonu da dahil (eğer mümkünse) olmak üzere nöropatinin kantitatif değerlendirilmesi.*



## KRİTİK BACAK İSKEMİSİ OLAN HASTALARIN GENEL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

### *Koroner ve karotid hastalığı*

KBİ'si olan hastaların, özellikle kardiyovasküler ve renal olmak üzere, genellikle büyük bir çoğunluğunda başka ek sistem hastalığı bulunmaktadır. Bu hasta popülasyonunda sigara içenlerin oranı fazla olduğu için, kronik bronşit veya bronşiyal karsinoma sıklıkla birlikte bulunur. Eşlik eden lokal veya sistemik enfeksiyon olabilir. Bu eşlik eden durumlar hastaları cerrahi, anestezi, hatta arteriografi için uygun olmaktan çıkarabilirler. Eşlik eden aterosklerotik hastalığın multifokal olması nedeni ile  $\beta$ -blokerler gibi koroner arter hastalıklarında kullanılan ilaçlar KBİ'de kontrendike olabilir veya bunun tersi de söz konusu olabilir (KBİ 'de isovolemik hemodilüsyon ciddi koroner arter hastalığında istenmeyen olaylara neden olabilir).

**ÖNERİ 7.** *Hastalara sigara içmenin ciddi riskleri yanında getireceği anlatılmalı ve sigarayla bıkarmalarının gerekliliğine ikna edilmelidir.*

Ağrının ortadan kaldırılması önemlidir. Genellikle KBİ'li hastalar ayaklarını sarkıtmanın en az ağrılı olduğunu kendiliklerinden keşfetmişlerdir. Bu ayrıca beslenme içinde en uygun durumdur. Ağrı kesiciler verilmiş bile olsa, hastalara ayaklarını bu şekilde tutmaları önerilmelidir. Morfin türevleri, hatta bazı durumlarda sinir bloğu, epidural anestezi gerekebilir.

**ÖNERİ 8.** *Ağrının tedavisi şarttır. Ancak en iyi besleyici akımı elde edebilmek için, ödeme neden olmayacak şekilde, ayağın en alçak pozisyonu aranmalıdır. Cerrahiden önce ödemin tedavisi mutlaka yapılmalıdır. Travmayı engellemek amacı ile kısıtlı yürüme uygundur.*

KBİ'li hastaların büyük bir kısmında subklinik seyretmesine rağmen ciddi aterosklerotik koroner ve/veya serebral damar hastalığı vardır (13, 74, 75). Bu durumların ne derinliğine kadar incelenmesi gerektiği halen tartışma konusudur. Aynı şekilde birlikte bulunan ciddi koroner veya karotis hastalığının girişimsel tedavisinin bacak arterlerine yapılacak cerrahiden önce yapılmasının gerekip gerekmediğine karar vermek zorur ve uzman kardiyolojik veya nörolojik değerlendirme ve önerileri gerektirir.

**ÖNERİ 9.** *Majör periferik arter cerrahisi uygulamadan önce, hastanın koroner revaskülarizasyon veya karotis endarterektomisi gerektirip gerektirmeyeceği göz önüne alınmalıdır. Ciddi miyokard iskemisi ya da semptomatik karotis darlığının öznel kanıtlarının bulunduğu hastalarda, bu branşlarda özelleşmiş kimselerin fikri alınmalıdır.*

Pratikte, koroner revaskülarizasyon veya karotis endarterektomisi KBİ'nin girişimsel tedavisinden önce nadiren endike olur.

### *Hipertansiyonun kontrolü*

KBİ'nin akut fazında yüksek kan basıncı etkilenebilir bacağın perfüzyonunu düzeltmeye yardımcı olabilir, ancak, arteriyel hipertansiyon stroke (inme) gibi kardiyovasküler komplikasyonların insidansını yükseltir. Bu nedenle hastalarda risk/fayda balansı dikkatlice değerlendirilmelidir. KBİ'li hastalarda, hangi seviyede bir hipertansiyonun kontrol edileceği tartışmalı olmakla birlikte, şu öneri yapılmaktadır:

**ÖNERİ 10.** *Kritik bacak iskemisi olan, otururken veya ayakta iken sistolik kan basıncı 180 mmHg veya altında olan, diastolik kan basıncı 100 mmHg veya altında olan hastanede yatan hastalarda, hipertansiyonu kesinleşmiş olgular-da antihipertansif tedavi birkaç hafta ertelenbilir. Bu hastalar, özellikle kalp yetmezliği*

*açısından dikkatle takip edilmelidirler. Kritik bacak iskemisinin erken devrelerinden sonra, anti-hipertansif tedavi, kan basıncı sistolik 165 mmHg ve diastolik 95 mmHg'nın üzerinde olmayacak şekilde ayarlanmalıdır.*

Anti-hipertansif tedavi ile yukarıda belirtilen sınırların altında kan basıncına sahip hastalarda, KBİ'nin tedavisinin başlangıcında, ilaçların azaltılması ya da kesilmesi düşünülebilir. Kan basıncında 10-20 mmHg'lık bir artış, iskemik alanda da aynı basınç artışına neden olabilir, bu da iskemik semptomlarda düzelmeye yol açabilir.

Bu görüş, KBİ'li hastaların tedavisinin başlangıcında yüksek perfüzyon basıncı elde edilmesi gerektiği gerçeğine de uygun düşer. Yaşlı hastalarda kan basıncının kısa süreler boyunca 180/100 olmasının zararlı olacağını gösteren yeterli çalışma yoktur (76). Bunun yanı sıra, kan basıncını yüksek seviyelerde tutmak bazı iskemik ülserlerin iyileşmesine yardımcı olabilir (77). Ancak gelecekteki kardiyovasküler komplikasyon riskini azaltmak için, antihipertansif tedaviye, bacak iskemisinin erken kritik periyodunun ardından başlanmalıdır.

**ÖNERİ 11. Yüksek tansiyon tedavisi gerektiğinde vazodilatatör etkisi olan ilaçlar tercih edilmeli, kritik bacak iskemisi olan hastalarda  $\beta$ -blokerlerden kaçınılmalıdır.**

*Kalp yetmezliği ve aritmilerin kontrolü*

KBİ'li hastaların, eşlik eden kalp yetersizliği veya aritmi tedavisinden fayda göreceklere dair bir genel kanı vardır. KBİ'de ödem oluşumu zararlıdır ve bu nedenle kalp yetmezliğinin doğru tedavisi önemlidir.

*Enfeksiyon*

Gazlı gangren de dahil olmak üzere, kritik olarak iskemik bacakta, enfeksiyonun çabuk ya-

yılma riski akılda tutulmalıdır. Ülser veya gangreni olan ve yayılan bir enfeksiyon delilleri bulunan hastalarda sistemik antibiyotikler gerekebilir. Sistemik antibiyotikler intravenöz olarak kullanılabilirler, ancak bazı ülkelerde, daha yüksek doku konsantrasyonlarına ulaşılabilirdiği düşünüldüğü için intraarteryel olarak da uygulanmaktadır.

**ÖNERİ 12. Antibiyotikler, kritik bacak iskemisi olan olgularda, rutin olarak kullanılmalıdır. Klinik olarak enfeksiyon delilleri olan hastalarda, sistemik antibiyotikler önerilir (Topikal uygulamalar için öneri 15 ve 16'ya bakın).**

*Tromboemboli için rutin profilaksi*

Bacak iskemisi bulunan hastalarda antitrombotik profilaksi gerektiren majör miyokard infarktüs veya inme riski vardır (78).

**ÖNERİ 13. Kritik bacak iskemisi nedeni ile hastanede yatan ve yatağa bağımlı hastalarda, venöz tromboembolizm riskini azaltmak için profilaktik subkütanöz heparin uygulaması yapılmalıdır.**

(Ayakta iskemiyi agrave etme ihtimalleri nedeni ile, KBİ'li olgularda hem ergotamine türevleri, hem de varis çoraplarının venöz tromboembolisme engel olmak amacı ile kullanılması kontrendikedir.) Kardiyovasküler ölüm, nonfatal miyokard infarktüsü, inme ve pulmoner embolizmin engellenmesi için, erken devredeki düşük doz heparin uygulamasını, uzun dönemde aspirin gibi antiplatelet ilaçların kullanılması takip etmelidir (82-84). Aynı zamanda uzun dönem aspirin kullanımı femoral aterosklerozun progresyonunu azaltmaktadır (82-86). Periferik vasküler hastalıklarda tiklopidin kullanımı ile kardiyovasküler olayların azaldığı yönünde veriler bulunmaktadır (87). Bu verilerin yerini yakınlarda yayınlanmış olan *Antiplatelet Denemecileri*

birliğinin İkinci Tur Raporu almıştır. Uzun ömür antikoagülanların kullanımı periferik arter hastalarında mortaliteyi azaltabilirler; ancak randomize edilmiş üç çalışmanın henüz isinin sonuçları tam olarak yayınlanmamıştır (8, 89).

**ÖNERİ 14. Ambulatuvar hastalarda aspirin kullanılarak rutin antiplatelet tedavisi kuvvetlendirilir.**

#### *İskemik bacağın genel yaklaşımı*

Ekstremitelerin tehlike altında olan bölümüne avmadan kaçınılacak şekilde, bazı hastalarda ısıtılı olarak yürütme başlatılabilir. Bu tarzda egzersizlerin venöz basıncı azaltıp, arter basıncında değişiklik yapmadıkları için, daha isenilen bir basınç gradienti ve cilt kan akımında artışa neden olurlar (90). Nekrozla birlikte olan ayak iskemisinde, ekstremitenin etkilenmiş bölümünü koruyarak, hastaların istihbarati gerektirir. Ayağın aşağı doğru yataktan sarkıtılması faydalı olabilir ve bacak ödeme neden olmayarak en alçak pozisyonda olmalıdır. Uzun ve sıcak anyolardan sakınılmalıdır. Ayakları yıkamaya kullanılacak suyun sıcaklığı 25°C'yi aşmamalıdır.

**ÖNERİ 15. Herhangi bir ülserasyon veya nekroz kuru tutulmalı nekrotik dokunun mekanik temizliği yapılmalı, apse boşaltılmalıdır.**

**ÖNERİ 16. Lokal tedavi, hasta ile ilgilenen doktorun dikkatinin yoğunlaştığı nokta olacaktır. Primer olarak bacağı pozisyon verilmesi, ülser ve gangrenin tedavisi ve nekrotik materyalin temizlenmesini içerir. Superfisyel doku efektleri lokal anti-enfeksiyon solüsyonları ile tedavi edilmelidir (lokal antibiyotiklerden kaçınılmalıdır). Daha büyük defektler kuru, apışmayan materyal ile kapatılmalıdır. Nekrotik materyal mekanik olarak veya litik ajanlarla, enfeksiyonu azaltmak ve granülasyonu**

**arttırmak için, temizlenebilir. Deri greftleri yardımcı olabilir.**

#### *Kritik bacak iskemisi olan diabetik hastaya genel yaklaşım*

Burada sadece, diabetik hastaya genel yaklaşım tartışılacaktır; diabetik ayağın tedavisi ileri sayfalarda verilecektir. Tedavinin genel yaklaşımları ve takım çalışmasının önemi son zamanlarda bir çalışmada gözden geçirilmiştir (91). Doku nekrozu bulunan diabetik hastada en önemli problem, nöropatik ve iskemik elementlerin göreceli önemini belirlemektedir. Öneri 1'de tarif edildiği gibi, sadece nöropatik ülseri olan hastalarda KBI'nin varlığından bahsedilemez.

Nöropatik ülserli hastanın tedavisi, nöroiskemik hastalıkların tedavisinden çok farklıdır. İlkinin prognozu çok daha iyidir, çünkü diabetin doğru kontrolü, basit lokal önlemler (örneğin olarak; risk altında olan bölgede basınçtan kaçınma, lokal debridman) ve enfeksiyonun doğru tedavisi ile iyileşebilirler. Ancak sadece nöropatik olan ülserlerin özelleşmiş merkezlerde bile ortalama 10 haftalık tedaviyi gerektirebilir (92).

Sadece nöropatik olan ülserin tanısı kolay olmakla birlikte, karışık nöroiskemik ülserlerde komponentin göreceli önemlerinin belirlenmesi daha zordur. Tablo 2'de sadece nöropatik olan ülserlerde nöroiskemik lezyonların ayrımları bulunmaktadır, ancak yine de bunların dışında kalan birçok durum vardır.

Nöropatik ve nöroiskemik ülserlerin tedavileri farklı olduğu için, mutlak ayrımlarının yapılması gerekir. Metabolik olayın dehidrasyon ve enfeksiyonun bir an önce tedavisi önemlidir. İntravenöz mayilerle rehidrasyon ve intravenöz insülin kullanımı gerekebilir. Diabetik hastalarda ödeme kolaylıkla oluşabilir, bu durumlarda mikrosirkülasyonu düzeltmek için diüretik ilaçlarla tedavi endikasyonu vardır. Herhangi bir diabetik hastada basınç noktalarının (topuklar gibi) korunması önemlidir.



**Tablo 2. Nöropatik ve nöroiskemik ülserlerin farkları**

| Nöropatik ülser                                       | Nöroiskemik ülser                            |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Ağrısız                                               | Ağrılı olabilir                              |
| Normal arteryel nabızlar                              | Arteryel nabızların hafiflemesi veya yokluğu |
| Plantar yerleşim                                      | Ayak parmakları ve kenarlara yerleşim        |
| Nasır varlığı                                         | -                                            |
| Koruyucu duyuların kaybı<br>(örnek: vibrasyon duyusu) | Değişken duyu bulguları                      |
| Artmış cilt kan akımı                                 | -                                            |
| Sıcak ayak                                            | -                                            |
| Total artmış bacak kan akımı                          | Azalmış total bacak kan akımı                |
| Kemik deformiteleri                                   | -                                            |

**ÖNERİ 17.** Kan şekeri mümkün olduğu kadar, normal değerlere indirilmelidir. [11 mmol/L veya 200 mg/dl'den düşük değerlere], oral hipoglisemikler ve diet ile daha önceden regüle ediliyor olsalar bile, insülin ihtiyaçları olacağı için, bu hastalar en kısa süre içinde bir diabetolojist ile konsülte edilmelidirler. Hastaların rehidrate edilmeleri gerekebilir. Normal potasyum seviyelerinde kalması kaydıyla, gerekirse ödem diüretiklerle tedavi edilebilir.

Sadece nöropatik olan ülserler kendiliğinden iyileştiği için, bu hastalarda arteriografi gerekmez. Diğer diabetik hastalarda, ülser varsa, arteriografinin zamanlaması ve rolü, tedavi açısından zordur. Diabetik hastalarda böbrek yetmezliği insidansında artış olduğu akıldan çıkarılmamalı ve bu nedenle arteriografinin endikasyonları sadece revaskülarizasyon şansı olanlara kadar daraltılabilir.

**ÖNERİ 18.** Ülserleri bulunan tüm diabetik olgularda, dolaşımın non-invaziv testleri mutlaka yapılmalıdır. Hastada nöropati ülser olduğu düşünülse bile, bu ülser iyileşmiyorsa ve arteriyel dolaşım hakkında şüphe varsa, arteriografi yapmak için gecikilmemelidir. Nöroiskemik ülserleri olan hastalarda yapılacak incelemeler non-diabetik olgularınki ile aynı olmalıdır.

**ÖNERİ 19.** Diabetik hastalarda kan kimyasında aşağıdaki değerler amaçlanmalıdır:

|                               |                               |
|-------------------------------|-------------------------------|
| Kan glukozu-açlık             | 80-120 mg/dl (4.5-6.8 mmol/L) |
| -post-prandial                | < 200 mg/dl (< 11.0 mmol/L)   |
| Glükoz ile hemoglobin         | normal yakın<br>(5-7 %)       |
| Total kolesterol              | < 200 mg/dl (5.2 mmol/L)      |
| HDL kolesterol                | > 40 mg/dl (1.0 mmol/L)       |
| Trigliseridler                | < 150 mg/dl (1.7 mmol/L)      |
| Parantezler içindeki değerler | S.I. ünitesidir.              |

Öneri 17'de verilen kan şekeri değeri akut faz içindir ve Öneri 19'da verilen kronik faz değeri ile çalışmaktadır. Bu hedef değerler öncelikle genç hastalar için amaçlanmıştır. Uzun süreden beri hasta olanlarda kan glukoz düzeyini düşürürken dikkatli olunmalıdır veya yalnız yaşayanlarda, hipogliseminin uyarıcı belirtileri gözden kaçabileceği için aynı dikkat sarfedilmelidir. Sigara içimi, dislipoproteinemi, yüksek tansiyon gibi risk faktörlerinin diabetik hastada tedavisinin en önemli şey olduğu hastalara vurgulanmalıdır. Egzersiz teşvik edilmelidir.

**Tablo 3. Ayak lezyonu açısından riskli diabetik hastalar**

Diabetik nöropatik  
Periferik vasküler hastalık  
Ayakta eski ülserasyon hikâyesi  
Ayak deformitesi  
Körlük/kısmî görme  
Diabetik nefropati, özellikle kronik böbek yet-  
mezliği ile birlikte  
Yaşlı kimseler, özellikle yalnız yaşıyor ise.

Tablo 3'de belirtilen hasta grupları ülserasyon açısından yüksek riskli olarak kabul edilip, tespit edildiklerinde eğitilmeleri gerekir. Ek olarak ayak lezyonu hikâyesi olan bir diabetik hastayı ve/veya ailesini ayaklarını, ülser ve gangrenin oluşumu ve tekrarlamasını engellemek için, düzenli olarak incelemesini öğretmek gerekir. Koruyucu önlemler, uygun ayak giyimi, ve diyabet kliniğine düzenli kontrol ziyaretlerini içerir. Risk altındaki grupların detaylı dökümü

**Tablo 4. Hastalara ayak bakımı için genel öneriler**

| Yapın                                                                                                         | Yapmayın                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Ayaklarınızı, gerekirse ayna kullanarak (özellikle parmak araları ve basınç alanları) günlük olarak inceleyin | Sigara içmeyin                                                |
| Ayaklarınızı hergün 25°C'nın altında suyla yıkayın                                                            | Isınızı kontrol etmeden banyoya ayağınızı sokmayın            |
| Kurulandıktan sonra ayağınıza losyon sürün.                                                                   |                                                               |
| Ayaklarınıza giydiklerinizin ayağınıza vurmadığına emin olun                                                  | Termafor veya sıcak su şişelerini kullanmayın                 |
| Ayakkabılarınızı sık değiştirin                                                                               | Nasırları tedavi etmek için nasır sökücü ilaçlar kullanmayın. |
| Ayakkabınızın içini de dışını yabancı cisim tehlikesi için araştırın                                          | Yalınayak yürümeyin                                           |
| Her muayenede ayaklarınızı kontrol ettirin                                                                    | Sıkı çoraplar giymeyin                                        |
| Genel olarak aşırı sıcak ve soğuk temasından kaçının                                                          |                                                               |

Tablo 3'de bu hastalara veya ailelerine verilecek eğitsel öneriler Tablo 4'de verilmiştir.

**ÖNERİ 20. Kritik bacak iskemisi ile uğraşan bütün ünitelerin tedavi ettikleri hastaların doğru ve kesin kayıtlarını ve hastaların progresyonu ile ilgili kayıtları sağlıklı olarak kaydetmeleri önerilir. Takip analizleri en azından yıllık mortalite ve amputasyon oranlarını içermelidir.**

#### **KRİTİK İSKEMİSİ OLAN BACAKLARIN DOĞRUDAN TEDAVİSİ**

Kritik iskemisi olan bacağın doğrudan tedavisi üç kategori altında toplanır: Perkütanöz kateter işlemleri, cerrahi işlemler ve farmakoterapi.

Hastanın primer tedavisi, hastanın ilk hangi uzman tarafından görüldüğüne göre değişmemelidir. Öneri 4'de belirtildiği şekilde bir takım yaklaşımı gereklidir.

#### **PERKÜTAN KATETER İŞLEMLERİ**

KBİ'li olgularda, anjiyografi lezyonun yayı-

*Kritik bacak iskemisi bulunan hastaları tedavi eden merkezler için ciddi kayıt ihtiyacı*



# 10 yıldı...



**ETA Elektronik Tıbbi Aygıtlar Mühendislik İthalat İhracat  
Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi**

GENEL MÜDÜRLÜK: Dr. Mediha Eldem Sokak 44/3, 06420 Kızılay-Ankara  
Tel: (4) 433 75 50 - 435 92 12 • Fax: (4) 435 18 19 • Tlx: 46983 echo tr.

ANKARA BÖLGE MÜDÜRLÜĞÜ: Dr. Mediha Eldem Sokak 44/C, 06420 Kızılay - Ankara  
Tel: (4) 435 32 76 • Fax: (4) 435 32 77

İSTANBUL BÖLGE MÜDÜRLÜĞÜ: Menekşe Sokak 2/3, 81010 Kadıköy - İstanbul  
Tel: (1) 325 63 06 - 07 • Fax: (1) 325 63 83

İZMİR BÖLGE MÜDÜRLÜĞÜ: 1356 Sokak 1/5, 35220 Alsancak - İzmir  
Tel: (51) 63 49 32 • Fax: (51) 63 15 59

## Teletronics

Kalıcı Kalp Pilleri ve Aksesuarları

- ◆ Simplex
- ◆ Reflex
- ◆ Meta II
- ◆ Reflex DDD
- ◆ Meta DDDR

## Carbomedics

Pyrolite Karbon Bileaflet

- ◆ Kalp Kapakları
- ◆ Yapay Damarlar

## Schneider

Balon Kateter ve Aksesuarları

- ◆ Interventional Cardiology
- ◆ Diagnostic Cardiology
- ◆ Valvuloplasty
- ◆ Interventional Radiology
- ◆ Diagnostic Radiology

## Dornier Endosonics

- ◆ Intravascular Ultrasound Imaging and Combined Balloon Angioplasty

## Medex

- ◆ Cardiology & Radiology accessories, kits and sets

## Dr. Osypka GmbH

- ◆ Rotacs C
- ◆ Rotacs P

## Vasoseal Datascope

Vascular Hemostatis Device

## UMI

- ◆ Disposable needles
- ◆ Disposable special procedure needle or needle sets
- ◆ Guidewires
- ◆ Percutaneous Catheter Introducer
- ◆ Non selective catheter
- ◆ Accessories, kits and sets

## Filcard

- ◆ Removable and Non Removable Percutaneous Vena Cava Filter

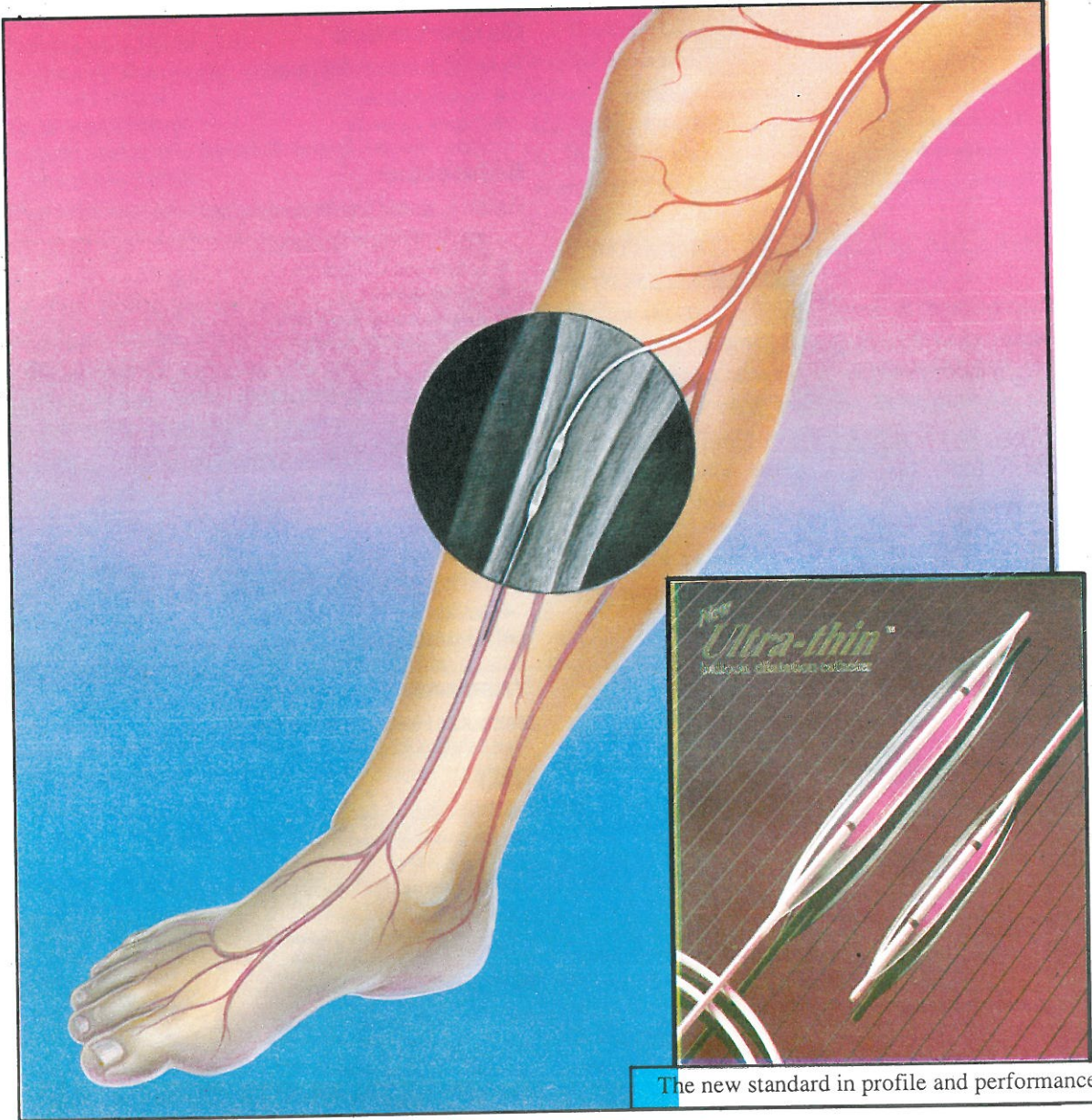
## American Medical Systems

- ◆ Penile Prosthesis  
AMS Malleable 600  
AMS Malleable 600 M  
AMS Dynaflex  
AMS 700 CX  
AMS 700 CXM  
AMS 700 Ultrex  
AMS700 Ultrex Plus
- ◆ AMS Urolume
- ◆ AMS Optilume
- ◆ AMS 800 ASP Sphincter
- ◆ AMS Entrac



# SUB-4<sup>A LIVA</sup>

## Balloon Dilatation Catheters with Glidex<sup>TM</sup> Hydrophilic Coating



The new standard in profile and performance

### The Frictionless Approach to Angioplasty

**Platinum PLUS<sup>TM</sup> LT/Platinum PLUS<sup>TM</sup> ST**  
Highly steerable, 018" or 025" small vessel guidewire with platinum tip.



**meditel**

MEDİKAL TEKNİK ELEKTRONİK LTD. ŞTİ.

**Merkez:**

Millet Cad. No.21  
Gülşen Apt. Kat:3 D:7

**Büro:**

Tuna Cad. No:30/A  
Kat: 5 D:14

**Büro:**

1438 Sokak No: 2  
Yapı Ören Apt. Kat: 3

**Digiflator<sup>TM</sup> Digital Inflation Device**

An innovative device combining the control of hand inflation with the accuracy of digital measurement.



**Medi-tech**  
Boston Scientific Corporation

lımını gösterecektir. Göreceli olarak lokalize hastalığı olan olgular, örnek olarak stenozlar veya kısa (< 10 cm) oklüzyonları, anjiyoplastiye genellikle iyi cevap verirler. Eğer mümkün ise, düşük komplikasyon oranı ve çoğunlukla daha sonra cerrahi müdahale şansını koruması nedeni ile ilk seçenek olarak düşünülmelidir.

## Anjiyoplasti

### Teknikler ve endikasyonlar

Yalnız başına tek bir stenozun KBI'ye neden olması oldukça düşük bir ihtimal de olsa, göreceli olarak lokalize darlıklar (bir veya birden çok) konvansiyonel balon anjiyoplasti için idealdirler. Femoral veya popliteal segmentin seçilmiş darlıkları genellikle iyi primer sonuçlar vermektedir (93, 94). Ancak 3 cm'den uzun darlıkların reoklüzyon şansları yüksektir (95). Bazı total iliak oklüzyonlar rekanalize edilebilirler. Bu genellikle kısa (< 5 cm) bölümlerde mümkündür. Ancak daha uzun tıkanıklıklar, özellikle femoral/popliteal bölgede, modern kılavuz teli/kateter teknikleri ve trombolitik tedavilerin de yardımı ile tedavi edilebilmektedir. Bu tip tıkanıklıklarda, yeni rekanalizasyon ve atarektomi cihazları kullanılabilir. Outflow ve inflowu iyileştirmek amacı ile cerrahi girişimler sırasında da balon anjiyoplasti yapılabilir ve eğer yapabilme şansı varsa yapılmalıdır. Femoral arterdeki daha yüksek reoklüzyon ihtimalini gözardı etmemek kaydıyla, diabet bu işlemler için kontrendikasyon teşkil etmemelidir (96).

### Teknik sınırlamalar

Şu sıralanan durumlar, özel teknik zorluk veya risk nedeni ile anjiyoplasti için göreceli olarak kontrendikasyon kabul edilir; uzun iliak tıkanıklıklar, damarın ilk çıkış noktasından başlayan süperfisyal femoral arter tıkanıklıkları, yaygın baldır damarları oklüzyonu ve ileri derecede kalsifik lezyonlar.

Ancak anjiyoplasti hızlı değişen bir alandır ve bu girişim için endikasyonlar giderek genişlemektedir; örnek olarak, başka yollarla ulaşımı olanaksız olan durumlarda, popliteal arterden retrograd rekanalizasyon uygulanmaktadır. Tibial arterlere kadar yaygın popliteal arter lezyonları gibi lezyonlarda uygulanacak tedavi açısından halen tartışma sürmektedir.

### Kontrendikasyonlar

Anjiyoplasti için kesin kontrendikasyonlar aort oklüzyonu, tromboze popliteal anevrizma ve ciddi kanama diatezidir (örnek: aşırı anti-koagülasyon, trombositopeni). [Terapötik sınırlarda antikoagülasyon (INR 2-3) kontrendikasyon olarak kabul edilmez].

### Dezavantajları

Birinci olarak, özellikle distal runoff kötü ise uzun tıkanıklıklarda (örnek; 10 cm'den uzun) akut retromboz bir risktir. İkinci olarak, tıkalı segment uzunluğu arttıkça rekürens artmaktadır. Femoral arterin diffüz hastalığında da rekürens ge-

**Tablo 5. Ekstremitayı kurtarma oranları dikkate alınmadan kritik bacak iskemisinde anjiyoplasti sonuçları**

|                              | İliak  |          | Femoral/Popliteal |          |
|------------------------------|--------|----------|-------------------|----------|
|                              | Stenoz | Oklüzyon | Stenoz            | Oklüzyon |
| Primer teknik başarı yüzdesi | 95     | 70       | 95                | 75-90    |
| İki yıllık açıklık           | 85     |          | 50                |          |



nellikle olmaktadır. Üçüncü olarak, KBI'lerde uygulanan kateter işlemlerinin % 3'ünde lokal veya bypass cerrahisi gerektiren komplikasyonlar olmaktadır (97).

#### *Sonuçlar*

Alıntı yapılan anjiyoplasti sonuçları hasta seçimine, başarıyı tarifleme kriterlerine, açıklığı tariflemeye bağlıdır. Genelde, beklenen sonuçlar Tablo 5'de verilmiştir. (96-104).

Femoral/popliteal anjiyoplasti sonrası açıklıklar, anjiyoplasti yapılan lezyonun uzunluğuna ve runoff durumuna bağlıdır (95, 100). Örnek olarak; 3 cm'den kısa femoral oklüzyonlarda % 74'e varan sonuçlar alınabilmekle birlikte, daha uzun oklüzyonlarda % 45'e kadar inmektedir (95). Genelde, evre 3 ve 4'deki olgularda iki yılda % 50 açıklık oranı elde edilmektedir (95, 100, 102), tüm bacak iskemileri için bu oran % 70 olarak bulunmuştur. Daha geniş lezyon spektrumu ele alındığında, Fontaine evre 3/4 deki olgularda anjiyoplastinin erken klinik başarıları % 60-70 olmaktadır, bir yıllık ekstremitayı kurtarma (limb salvage) oranı % 70 ve iki yıllık % 60 olarak bulunmaktadır (101-104).

#### *Anjiyoplastiye ek teknikler ve teknik gelişmeler*

Perkütanöz balon anjiyoplastiye yardımcı veya yerine uygulanabilecek teknikler vardır.

#### *Trombolitik tedavi*

Trombolitik ajanın trombusun içine lokal olarak bir kateter yardımı ile infiltre edilmesi, sistemik uygulamadan daha az dozların kullanımına ve daha güvenli bir tedaviye neden olmakla birlikte, sistemik etkiler ve hemorajik komplikasyonlara sebep olabilir (105-107). Prospektif randomize çalışmalarda gösterilmemekle birlikte, ürokinazın streptokinaza oranla daha iyi sonuçlar verdiği düşünülmektedir (108, 109). t-

PA gibi yeni maddelerin olası avantajları henüz değerlendirilmektedir (107, 110). Tromboliz en iyi akut trombozlarda, akut tıkanmış greftlerde dahil olmak üzere, sonuç verir. Semptomların başladığı tarihe göre, çok aylar önce olmuşlar da eritilebilir. Bazı çalışmacılar, özellikle iliak arterde, balon dilatasyondan önce, 1 yıllık tıkanıklıkların bile lizise uğrayabilecek materyal içerdiklerini göz önünde bulundurarak, fibrinolitik tedaviyi tercih etmektedirler (111). Bir ay öncesine dayanan infrapopliteal oklüzyonlar da genellikle lizise uğratılabilir (112). Altta yatan stenozu dilate etmek için, lizisten sonra genellikle balon dilatasyon gerekir. Sistemik veya lokal olarak kateter yardımı ile trombolizis, eğer önceki hafta içinde hasta cerrahi geçirmişse uygulanmamalıdır. Bypass cerrahisi esnasında, bitirme anjiyografisinde distal trombus tespit edilen olgularda intraoperatif düşük doz trombolizis uygulanabilir.

#### *Kateter aspirasyon embolektomisi*

Bu işlem anjiyoplasti veya trombolitik tedavi sonucunda oluşan trombusları temizlemekte özellikle etkilidir (113). Bazı araştırmacılar, bu yöntemi parsiyel trombolizle birlikte total oklüzyonların tedavisinde kullanmaktadırlar (113).

#### *Yeni cihazlar*

Fibrinolitik tedavi uygulanamayacak kadar eski veya konvansiyonel kılavuz tel geçirilemeyen total oklüzyonlarda, değişik laser ve rotasyonel cihazları rekanalizasyon için kullanılmaktadır (114-117). Aterektomi kateterleri tıkayan materyali ayırıp yarmaktan ziyade, çıkartmak amacı ile kullanılmaktadır ve arteri açık tutmak için stentler kullanılmaktadır. Bu cihazlar akut reoklüzyonların veya rekürens en-gellenmesi amacı ile kullanılmaktadır (118, 119). Yeni olan bu cihazlar halen geliştirilmekte olup, rolleri tam olarak belirlenmemiştir (116).



**ÖNERİ 21.** Yeni tekrar açma işlemleri yalnızca bunların sistematik olarak değerlendirildikleri merkezlerde kullanılmalıdır.

#### Sonuç

**ÖNERİ 22.** Kateter işlemleri anjiyografi ve anjiyoplastik teknikler konusunda uygun olarak yetişmiş kişilerce ve vasküler cerrahi imkanlarının varlığında uygulanmalıdır.

Düzenli olarak hasta takipleri elde edilmeli ve anjiyoplasti işlemlerinin ve sonuçlarının kayıtları mutlak olarak tutulmalıdır. İlaç tedavisi deneme çalışmalarındaki özenli kontroller gibi, KBI'de perkütanöz kateter işlemlerinin klinik deneylerine ihtiyaç vardır.

İyi klinik uygulama takım çalışmasını gerektirir. Anjiyoplasti endikasyonları lokal uzmanlıklara ve elde edilen sonuçlara dayanacaktır. Şu anki uygulamada, hangi durumlarda tercih edilecek seçenek olduklarına dair çelişkiler de olsa, KBI'lerin % 25'i perkütanöz kateter işlemleri için uygun olabilir.

**ÖNERİ 23.** Pragmatik yaklaşımla; daha sonradan, sonuçta cerrahi gerekse bile, eğer anjiyogramda uygun lezyon var ise uygulanacak deneyimli bir endovasküler girişim uzmanı varsa, bir perkütanöz kateter işlemi ilk seçenek olarak uygulanmalıdır.

#### CERRAHİ İŞLEMLER

##### Ekstremiteler kurtarmak için rekonstrüksiyon

Greftler ile bypass veya nadiren de endarterektomi de dahil edilmek üzere, rekonstrüktif işlemler; KBI'si olan olgularda, genellikle diğer tedavi yöntemlerinin daha az etkili olduğu uzun obstrüktif lezyonlar bulunduğu için, seçilecek tedavi yöntemi olmaktadır (120, 121).

Sentetik greftler inguinal ligamentin üzerinde kullanıldıklarında çok iyi sonuçlar vermekte-

**Tablo 6.** Kritik bacak iskemisinde cerrahi rekonstrüksiyonun yaklaşık açıklık oranları

|                               | 1 yıllık<br>açıklık oranları |
|-------------------------------|------------------------------|
| Aortoiliofemoral              | % 90                         |
| Femoropopliteal DÜ (ven)      | % 75                         |
| Femoropopliteal DÜ (sentetik) | % 65                         |
| Femoropopliteal DA (ven)      | % 70                         |
| Femoropopliteal DA (sentetik) | % 60                         |
| Femorotibial (ven)            | % 70                         |
| Femorotibial (sentetik)       | % 40                         |

DÜ: Dizüstü, DA: Dizaltı

dirler ve bazı olgularda endarterektomi gerekebilir (122). Veni başka amaçlarla daha sonraya saklamak için, dizüstü anastomozlarda, otolog venlerle benzer sonuçlar verebildikleri için, sentetik greftler kullanılmalıdır (123).

**ÖNERİ 24.** Daha sonraki distal bypass lar veya koroner cerrahisi için veni saklamak için, dizüstü anastomozlarda sentetik materyal tercih edilmelidir.

Dizaltında en iyi sonuçları otolog vena greftleri vermektedir (123, 124). Retrospektif tarihi çalışmalar insitu greftlerin daha iyi sonuçlar vereceğini telkin etse de, prospektif randomize bir çalışma revers ve in situ teknikler arasında bir fark olmadığını göstermiştir (125).

Arterin açık ve segmentleri arasında kullanılan kısa greftler uzun greftlerden daha iyi sonuç vermektedir (126). Ameliyattan önce venin (çap ve uzunluk olarak) uygunluğunu belirlemek için Duplex incelemesi yapılabilir.

#### Sonuçlar

KBI'nin ameliyat edilen olguların, değişik seviyelerde rekonstrüktif işlemlerin yaklaşık açıklık oranları Tablo 6'da verilmiştir. Bu veril-

er tüm coğrafik bölgeden olan sonuçları içermektedir. Özelleşmiş merkezlerden olan sonuçlarla birlikte (127) değişik lezyonları opere eden aynı cerrahları temsil ettiği için özellikle yararlıdır.

Greft açıklığı, her zaman ekstremiten kurtarılmasını ifade etmez. Lezyon iyileştikten sonra greft tıkanrsa da, ekstremitenin viabilitesi devam ediyor olabilir. Greftin açık kaldığı süre uzadıkça, ekstremitenin kurtulma şansı artar. Dizaltı rekonstrüksiyonlarda, özellikle popliteal artere yapılanlarda, erken tıkanıklık, normalde gerekenin üzerinden amputasyon yapılmasına sebep olabilir (128).

**ÖNERİ 25.** Bölgesel kayıtlı geçmiş tecrübelerle dayanarak, işe yarayan bir ekstremiten bir yıl için % 25 şansla kurtarma olasılığı varsa rekonstrüktif girişim yapılmalıdır.

#### *Greft yetmezliğinin nedenleri*

Greft tıkanıklığı erken (30 günden az) veya geç oklüzyon olarak tanımlanabilir. Erken greft tıkanıklığı yanlış cerrahi seçim nedeni ile (proximal veya distal obstrüksiyonu atlamak) veya ameliyatta yapılacak tamamlama anjiyografisi ile büyük oranlarda azaltılabilecek, ameliyat esnasında farkedilmeyen teknik nedenler ile gelişebilir (129). Erken greft yetmezliği, basınçla oluşturulan runoff'un veya periferik rezistansın ameliyat öncesinde ölçülmesi ile daha da azaltılabilir (130, 131).

**ÖNERİ 26.** Greft açıklığından ameliyat sonunda emin olunmalıdır. Erken greft yetmezliğinde bir kez reeksplorasyon kabul edilebilir, ancak grefti açmak için tekrarlayan girişimlerden kaçınılmalıdır.

Geç greft yetmezliği genellikle tromboz, intimal hiperplazi ve sigara içmeye devam etmek ve yüksek plazma fibrinojen seviyeleri ile önemli korelasyon gösteren aterosklerozun progresyonu nedeni ile olur (132). Ayrıca greftin içindeki akım

özellikleri ve yapıldığı madde ile de ilişkili olabilir. Greft yetmezliğinin sonuçtaki insidansı, özellikle dizaltıda, otolog olmayan materyallerde daha yüksektir (123, 124).

Greftlerin tıkanmadan önce değerlendirilmesi ve tıkanıklığın önlenmesi, greft tıkanıldıktan sonra durumu kurtarmak üzere yapılacak girişimlerden daha iyidir. Araştırmalar, otolog ven greftlerinin, ilk bir yıldan önce striktürler nedeni ile, % 20 sinden fazlasının tıkanıldığını göstermiştir (133). Bu stenozlar erken devrede anjiyoplasti veya cerrahi ile tam tıkanma haline gelmeden önce tedavi edilmelidir (134). Klinik muayene bu amaç için yeterli değildir (135). Egzersiz sonrası ayak bileği basınç ölçümü, duplex inceleme, digital subtraction angiografi ve impedans ölçümleri bu amaçla kullanılmıştır. En duyarlı ve özgül olanı muhtemelen Duplex'tir.

**ÖNERİ 27.** Greftler, özellikle inguinal ligamentin altında olanları, ilk yıl içinde, daha sonra ortaya çıkabilecek geç oklüzyonları engellemek için, gelişecek stenozları tespit edebilmek amacı ile düzenli olarak değerlendirilmelidir. Değerlendirmeler 1., 3., 6. ve 12. aylarda yapılmalı ve önemli darlıklar anjiyoplasti veya cerrahi ile tedavi edilmelidir.

#### *Greft oklüzyonlarının tedavisi*

Rekonstrüksiyon başarısız olduğu hallerde şu tedavi yaklaşımları uygulanabilir (136-138): rekonstrüksiyonu başarısız yapan nedene bağlı olarak ikincil rekonstrüktif girişimler (yeni bir rekonstrüktif işlemi içerebilir ve inflow yeterli olmalıdır); cerrahi trombektomi, altta yatan sebebe yönelik problemin ortadan kaldırılmasına yönelik cerrahi ya da kateter temelli teknikler; tıkanmış greftlerin trombolitik tedavisi ve eğer başarılı olursa altta yatan nedenin cerrahi ya da kateter teknikleri ile düzeltilmesi; tıbbi tedavi (aşağıda) ve amputasyon

**ÖNERİ 28.** Greft oklüzyonu sonrası, kritik bacak iskemisi tekrarlırsa, hastaya arteriyografi yapılmalıdır. Greft tromboliz veya cerrahi ile tekrar açılmalı ve tıkanıklığın nedeni anjiyoplasti, yama veya greftin değiştirilmesi ile tedavi edilmelidir.

#### *Ampütasyon*

Daha iyi rehabilitasyon olanaklarının bulunması ve daha düşük mortalite oranlarının bulunması nedeni ile (% 8'e karşılık % 18), yara iyileşmesi ikincil girişimlerle sağlansa bile, dizaltı ampütasyon dizüstü ampütasyona tercih edilmektedir. Ampütasyon geçirmiş hastaların yaşam beklentisi açısından kötü prognozları vardır ve % 40'ı ilk majör ampütasyondan sonraki 2 yıl içinde ölmektedirler (34). Dizaltı ampütasyonların sadece % 70'i primer olarak iyileşmekte, % 15'inde sekonder girişim gerekmekte ve % 15'ine de ikinci dizüstü ampütasyon uygulanmaktadır (139). Öbür bacakta da majör bir ampütasyon olguların % 3'unda gerekmektedir, tam mobilite dizaltı ampütasyonlarının % 50'sinde, dizüstü ampütasyonların da ancak % 25'inde elde edilebilmektedir (34).

Özellikle dizaltıda, primer ampütasyon gerektiren bir durum vardır. Başarı şansının çok az olduğu bu hallerde, primer ampütasyon, hastayı tekrarlayan bypass ve yeniden açma işlemlerine maruz bırakarak mortalite ve morbiditeyi artırmaktan daha iyi olabilir. Ayak seviyesinde sınırlı ampütasyon düşünülebilir.

Amaçlanan flapteki dolaşımın değerlendirilmesi önemlidir ve ampütasyonun optimum seviyesini tespit etmek için yardımcıdır. Bu amaçla çeşitli metodlar vardır (71, 140, 141).

Özelleşmiş ünitelerin bulunmadıkları yerlerde KBİ'li hastaların bazılarını, uzman bir merkeze reflere edilmek yerine primer ampütasyon yapılması düşünülebilir. Ancak yeni gelişmelerle hastaların büyük kısmının kurtarılabilceği vurgulanmalıdır.

**ÖNERİ 29.** Primer ampütasyon, sadece revaskülarizasyon işleminin olanaksızlığı, deneyimli bir vasküler merkezde kararlaştırılmışsa yapılmalıdır.

Ampütasyon sonrası yüksek pulmoner embolizm riski bulunduğu için, hastalar rutin olarak subkütan heparin profilaksisine, eğer bir kontrendikasyon yoksa, alınmalıdır (79). Ampütasyon sonrasında, özellikle yaşlı hastalarda, tasma bacak kullanılmama eğilimi vardır. Bu erken ve uygun rehabilitasyon ve takip ile önlenmelidir. "Lale" protezler veya diğer cihazları kullanılarak erken mobilizasyon yararlıdır.

#### *Diabet*

Cerrahi işlemler uygulanmadan önce, diabetik hastalardaki metabolik bozukluklar dikkatlice kontrol edilmelidir. Metabolik bozukluklarla yatırılan hastalarda uygulanacak bölgesel protokoller belirlenmelidir. Elektif ve acil cerrahi girişimlerde diabetin kontrolü yakın zamanlarda gözden geçirilmiştir (142).

#### **PRİMER VE EK FARMAKOLOJİK TEDAVİ**

KBİ'nin farmakolojik tedavisi primer, revaskülarizasyon işlemlerine ek veya revaskülarizasyona sekonder olarak uygulanabilir. Bu bölüm temelde primer farmakoterapi ile sınırlanmıştır.

KBİ'li hastanın primer medikal tedavisinde indüklenmiş hipertansiyon, hiperbarik oksijen, heparin, sistemik veya rejyonel tromboliz, defibrinasyon, hemodilüsyon ve prostanooidler gibi vasoaktif ilaçları kullanmak için bir mantık vardır. Bu cins ajanlarla ilgili yayınlanmış çalışmalar yakın zamanlarda gözden geçirilmiştir (46, 82, 89). Ancak, arteriyel obstrüksiyonlarda farmakoterapi ile ilgili çalışmaların çok azında dahil edilen hasta grubu burada tanımlenen KBİ ile uyumludur. Ek olarak bu çalışmalarda alınan hastaların büyük çoğunluğu düşük sonuçlarla neticelenen vaskülarizasyon



işlemlerine ikincil olarak farmakoterapiye alınmışlardır. Bunun yanında incelenen hastaların ciddiye dereceleri değişmekte olup, bunlardan daha az ciddi iskemisi olanlardan kötü prognozu olanlara veya bunun tam tersi durumlara eksplozasyon yapıp yapılamayacağı belirli değildir. Bu çalışmalarda ilgili bir başka problem de istirahat ağrısı ve ülser iyileşme oranının plasebo tedavi grubunda da yüksek olmasıdır, kaldı ki bu yayınlanan çalışmalarda hasta sayıları aktif tedavi ile plasebo arasında kesin bir farklılığı ortaya koyacak büyüklükte değildir. Bu nedenle Konsensüs Dökümanında tarif edilen KBİ'li hastalarda rutin yayınlanan çalışmalarda elde edilememiştir (46, 89). Ancak KBİ için, perkütanöz kateter veya cerrahi işlemlerde dahil olmak üzere, bir tedavi yönteminin randomize seçilmiş grubu içeren, kontrollü yayınlanmış çalışması yoktur.

Yakın dönemlerde ciddi arteriyel hastalığı olan (Fontaine evre 3 veya 4) hastaların tedavisinde büyük kontrollü çalışmalarda, KBİ'de birçok patofizyolojik mekanizmaya etkisi olabilecek prostanoidler (PGI1, PGE1 veya stabil prostasiklin analogu olan iloprost) kullanılmıştır (46).

Tablo 7A'da, kısa süreli (3-4 gün), en az 20 hastayı içeren, çift-körlü, intravenöz veya intraarteriyel prostanoid infüzyonunu ciddi arteriyel hastalığı olan hastalarda (Fontaine evre 3 ve 4) plasebo veya bir başka referans ilaçla kıyaslanan randomize klinik çalışmalar sıralanmıştır. Tablo 7B'de çoğu çift körlü, randomize, prostanoidlerin uzun süreyle (7-28 günlük periyodlar) infüzyonla verildiği çalışmalar sıralanmıştır. Sadece özetler halinde sunulan çalışmalar buraya alınmamıştır. Geriye dönük bakıldığında, sadece 72 saatlik tedavilerin böylesi kronik durumlarda etkili olması olanaksız olarak görülse de böylesi çalışmalar Tablo 7A'da verilmiştir. İntraarteriyel PGI2 verilen kısa süreli iki çalışmadan birinde (Tablo 7A) iyi klinik sonuçlar elde edilirken (145), diğerinin sonuçları iyi değildir (146).

İstirahat ağrısı olan veya iskemik ülseri bulunan arteriyel yetmezlikli hastalarda randomize, intravenöz PGE1 infüzyonunu plasebo ile kıyaslayan kısa süreli, yayınlanmış üç çalışma vardır (147-150). Bu çalışmalar ağrı ya da ülser büyüklüğünde azalma gösterememişlerdir.

İki uzun dönem açık çalışmasında PGE1, adenozin trifosfat (151) veya pentoksifilin (152) ile kıyaslanmış ve PGE1'in ağrı ve ülser büyüklüğünü önemli oranda azalttığı gösterilmiştir (Tablo 8).

Çift körlü şekilde hazırlanmış, evre 3 veya 4'deki 54 hastaya yapılan iki randomize çalışmada analjezik tüketimi (153) veya beklenen istirahat ağrısı (154), plasebo infüzyonuna oranla, 72 saat süreyle intravenöz PGI2 infüzyonunda azalmıştır. Bu çalışmaların her ikisi de, prostasiklin tedavisinin amputasyonu azaltıp azaltmayacağını belirlemek için oldukça küçük ölçeklidir. Bu nedenle, PGI2'nin 72 saat boyunca infüze edildiği, kontrollü denemelerin tamamından ziyade, bazılarında töröpötik etki görüldüğü için, yayınlanmış olan kontrolsüz prostasiklin çalışmaları ile ortaya çıkan yaygın teşvik kolaylıkla kabul edilemez. Prostasiklinin intraarteriyel uygulamasının intravenöz uygulamaya üstünlüğü, henüz herhangi bir çalışmada direkt olarak kıyaslanmamış olmakla birlikte, gösterilmemiştir.

Uzun süreli, ilk kontrollü, çift körlü prostasiklin çalışması iskemik ülseri olan ve rekonstrüktif cerrahinin uygun olmadığı 65 hastada yürütülmüştür; ancak bu çalışmadaki olguların % 74'ü tromboanjitis obliteranslı olgulardır (143). Yüksek doz (0.15 ng/kg/dak, n= 22) intraarteriyel 24 gün süreli PGE1 infüzyonu, düşük doz (0.05 mg/ekg/dak, n=25) uygulanmaya oranla ( $p < 0.04$ ) veya oral inositol nikotinat'a (6x200 mg günlük, n= 18) göre daha yüksek klinik cevapla sonuçlanmıştır. Ülser iyileşmesi *ad hoc* komite tarafından körleme durumunda değerlendirilmiş ve iskemik ülserlerin seri fotoğraflarına dayandırılmıştır. Yüksek doz PGE1 alan 22 olgunun 15'inde (% 68), düşük doz PGE1 alan 25 olgunun 11'inde (% 44) ve kontrol hastası olan 18 olgunun 7'sinde (% 39)

sonuçlar klinik olarak yararlı bulunmuştur.

Ciddi ekstremité iskemisi olan 423 olguda intravenöz iloprost ile çeşitli çift-kör kontrollü çalışmalar yayınlanmıştır (156-159). Bu çalışmaların bir çoğu iyi planlanmış ve uygulanmış, iyi tanımlanmış evre 3 veya 4'deki hasta gruplarını içeren ve diabetik ve non-diabetiklerde ayrı klinik denemeler içeren çalışmalardır. Bu çalışmalara dahil edilme kriterleri her zaman KBI'nin bu dökümanda verilen tanımına uymasa da, bu tanıma uymayan hastalar plasebo ve iloprost tedavisi gruplarına randomize olarak dağılmış olmalıdır. İloprostla elde edilen klinik deneyim, 2 haftalık intravenöz infüzyon yapılanlarda plasebo grubuna oranla daha fazla hastanın ağrısının ortadan kalktığını ve analjezik ihtiyacının azaldığını göstermiştir. İloprost tedavisinin 3-4 hafta sürdürüldüğünde de, önemli miktarda daha fazla hastada kısmi ya da tamamen ülserlerin iyileştiği belirlenmiştir. Cerrahi olarak rekonstrüksiyona uygun olmayan periferik arter hastalarında (evre 3 veya 4) prostanoïdler kullanıldığından amputasyondan kaçınılabileceğine dair kesin bir sonuç çıkarmak mümkün değildir. İloprost kullanımının meta-analizinden, amputasyon oranının % 61'den (140 olgunun 85'i) % 49'a düşürüldüğünü (187 olgunun 92'si) sonucunun çıkarıldığı Konsensüs grubuna bildirilmiştir.

Bu çalışmalara dayanarak; KBI'nin farmakolojik tedavisi kateter işlemlerinin veya rekonstrüktif cerrahinin teknik olarak uygulanmadığı, kontrendike olduğu, başarısız kaldığı ve kabul edilemez risk/fayda oranı taşıdığı durumlarda düşünülmelidir. Ancak cerrahi açıdan, bazı olgularda, hastayı uzun sürecek bir medikal tedavi programına almak yerine primer olarak amputasyon yapmak hasta açısından daha iyi olabilir.

**ÖNERİ 30.** Etkili olduğuna dair deliller bulunduğu için, revaskülarizasyon işlemlerinin imkansız olduğu veya çok düşük başarı şansı taşıdığı durumlarda, özellikle amputasyonun bir

*alternatif olduğu hallerde, bazı hastaların prostanoïdlerle tedavisi önerilir.*

KBI'de primer medikal tedavinin etkili olduğunun kanıtlarının daha ileri çalışmalarla gösterilmesi gerekir (aşağıda).

### FARMAKOLOJİK TEDAVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ İÇİN YOL GÖSTERİCİ NOKTALAR

Bu bölümde yer alan öneriler, KBI'si olan ve farmakoterapi denemelerine katılmayı kabul etmiş hastaların tedavilerine dayanılarak yapılmıştır.

#### Klinik olarak gerçekçi sonuçlar İstirahat ağrısı (evre 3)

İskemik istirahat ağrısı olan hastaların hastaneye yatırıldıktan sonra yüksek oranda cevap alındığına dair yaygın kanı vardır (Bu plasebo cevabının mekanizması bilinmemekle beraber, bu hastaneye yatırılmış olmanın faydaları nedeni ile olabilir). Bu plasebo kontrolleri olan ve uç noktaların iyi tarif edildiği çalışmaların önemini vurgulamaktadır.

Ek olarak tropik cilt bozuklukları olmayan olgularda, istirahat ağrısının ortadan kalkması, tedavinin etkinliğini değerlendirmede, geçerli primer sonuçtur. Tropik değişiklikleri olan olgularda, klasik iskemik istirahat ağrısı ile cilt nekrozunun ağrısından ayırt etmek oldukça zordur.

İstirahat ağrısı olan hastaları içeren çalışmaların, bu ağrıların gerçekten iskemik nedeni olduğunu ortaya koyması önemlidir.

Örnek olarak, diabetik duysal nöropati veya ciddi venöz yetmezlik de, nadir durumlarda böyle ağrılara neden olabilir.

Arteriyel komponentin tedavisi ile fayda görseler de, arteriyel ve venöz yetmezliğin birlikte olduğu vakalar bu çalışmaların dışında tutulmalıdır.

İskemik istirahat ağrısının ciddiyetini değer-

lendirecek tatmin edici bir yöntem yoktur.

*Pratikte ağrı yok, ağrı azaldı ve kontrol altında, ağrıda değişiklik yok, ağrı daha kötü şeklinde bu kategorik ölçek ya da görsel analog ölçek kullanılır.*

Placebo ve tedavi gruplarında diğer birlikte bulunan tıbbi problemler (kalp yetmezliği vs.) tedavileri açısından standardize edilmelidir. Çünkü hastanın genel sağlık durumundaki düzelme ağrının kendisinde iyileşmeye neden olabilir.

**ÖNERİ 31.** *Cevap araştırılırken ağrının seviyesi kadar analjezik tüketimi de gözönüne alınmalı ve analjezik tüketimi ile ağrıdaki azalma birlikte değerlendirilmelidir. Eğer hasta normal yaşamına enaz 1 ay süreyle dönebiliyorsa etkinlik değerlendirmelidir.*

*İskemik tropik cilt değişiklikleri (Evre 4)*

Özellikle venöz yetmezlik gibi başka nedenlerle trofik değişiklikleri olan hastaları çalışma dışında tutmak önemlidir. Bu yukarıda bahsedilen kriterlere hastanın tam olarak uydurulması ve basit nonainvaziv venöz fonksiyon değerlendirilmeleri ile yapılabilir.

**ÖNERİ 32.** *Ülser ve gangreni olan hastalarda minör bir amputasyondan daha fazla olmamak kaydı ile iskemik, trofik cilt değişiklikleri olan hastalarda etkinlik, amputasyon oranı ve mortalite açısından tedavi başladıktan sonra 6 ay-1 yıldaki kontroller ile değerlendirilmelidir.*

*Son nokta olarak amputasyon*

Amputasyon güç bir sonuç olarak düşünülürse de problemsiz değildir. Değişik merkezlerde amputasyon uygulamak için değişik kriterler vardır. Bu farklılıklar amputasyonun seviyesi için de geçerlidir. Bu nedenle bu sonucu kullanan çok merkezli çalışmaları yorumlamak zordur. Klinik olarak ayağın kaybedildiği major bir amputasyonla ayağın korunduğu minor bir amputas-

yon arasında kesin bir farklılık vardır. Syme's amputasyonları (ayak bileği hizasında) major amputasyon olarak kabul edilmelidir.

Reamputasyon gerektiği durumlarda ilk amputasyon günü ve son amputasyon seviyesi geçerli son noktalar olarak alınmalıdır.

Değerlendirmelerin zamanlamaları 3, 6, 12, 24. aylarda olmalıdır. Bir başka alternatif extremitte kurtarılma eğrilerinin yapılması olabilir; amputasyonun ertelenmesinin açık faydalı etkileri görülebilir. Hastanın fonksiyonel iyileşme değerlendirmeleri de dahil edilmelidir (örnek olarak inme çalışmaları).

*Kladikasyo mesafesinin ölçülmesi*

Kritik bacak iskemisi olan hastaların bir kısmı kladikasyo mesafesinin tayini için threadmill yürüme testini yapabilirler. Ancak gösterilmiştir ki, yürüme mesafesi ile KBl gelişmesi arasında ilişkiyi öngören bir bağlantı yoktur; bu nedenle yürüme mesafesi bu tarz çalışmalarda geçerli bir uç nokta değildir. Ek olarak bu hastalara ağır egzersizler yaptırmak tehlikeli olabilir. Bu nedenle kladikasyo mesafesi KBl'de yararlı bir ölçüm değildir.

**ÖNERİ 33.** *Fontaine sınıflaması periferik iskemili hastalarda değerlendirme de iyi bir klinik yardımcı olmasına karşın hastanın evresindeki herhangi bir değişiklik klinik çalışmaların etkinliğinin göstergesi olarak kabul edilmemelidir.*

*Klinik çalışmalarda öznel ölçümlerin faydası*

Duplex inceleme bu çalışmalarda dahil edilen hastaların tariflemesinde yararlı olabilirse de farmakoterapiye verilen cevabın değerlendirilmesinde yararı yoktur.

Cilde olan besleyici kan akımını doğrudan ölçen tek yöntem kapiller mikroskopidir. Floresan tekniklerin yardımıyla KBl'lerdeki kapiller akımdaki bozulmuş homojenite dahil olmak



üzere birçok akım parametresi ölçülebilir (39, 40).

Bazı öncü çalışmalar ilaçların terapötik denemelerinin sonuçlarının başarısını belirlemede bu tip parametrelerin yararlı olabileceğini göstermektedir.

Bu teknikle ilgili uzman klinikler yetersizdir. Bu tekniğin uygulabileceği merkez sayısı Avrupa'da 10'dan fazla değildir ve muhtemelen yarıdan azı uzman sayılacak durumdadır.

Lazer Doppler ile ölçülebilecek 3 olası parametre vardır: (160-162) Akım zaman parametreleri ve eğri patern analizi. Bugünkü durumda lazer doppler sonuçları arasında değişen merkezlerde elde edilen sonuçlar hakkında eşdeğerlilik beklemek gerçekçi olmaz. Birçok değişik prob vardır ve metodoloji henüz standardize olmamıştır.

tcPO2 ölçümleri ile bazı parametreler değerlendirilebilir. Ciltte komşu olanlar arasında varyasyonlar gösterdiği gibi kişiler arasında da önemli varyasyonlar görülebilir. Arteriyel oklüzyon gibi provokasyon testleri bu değişkenlikleri azaltabilir. Aynı kişide günden güne önemli dalgalanmalar da kaydedilmiştir (71).

Yeni geliştirilen tcPO2 lazer doppler akışını ölçen 3'lu prob ve kapiller kan akımı mikroskopik ölçümü ilerde daha fazla yardımcı olabilir, ancak henüz bu metodların geçerliliğinin kanıtlanması gereklidir.

**ÖNERİ 34.** *Şu anki bilgilerimizin ışığı altında eldeki mikrosirkülasyon ölçüm tekniklerinin hiçbirisi kritik bacak iskemisi çalışmalarında hasta seçimi için kullanılmamalıdır. Ek olarak bu metodların hiçbirisi cevabın değerlendirilmesinde öncelikli olarak kullanılmamalıdır.*

Eğer bir merkez bu mikrosirkülasyon ölçümlerinde deneyim sahibi ise, terapötik çalışmaların sonuçlarını değerlendirmek için yardımcı kullanılabilir.

*Kıyaslanan ilaçlar ve konkomitan tedavi*

Karakteristik ve belirgin yan etkileri olduğu

için prostanoidler gibi bazı ilaçlarla çift körli çalışmalar yapmak olanaksızdır. Bu durumlarda benzer yan etkilere sahip kıyaslanacak bir ilaç kullanmak kabul edilemez. Çünkü bunlar gerçek anlamda placebo olamazlar.

KBİ'nin progresyonuna etkisi olabilecek aspirin veya diğer ilaçları KBİ'li hastaların yaklaşık % 80'ine yakın kısmı zaten kullandıkları için konkomitan tedavi ciddi bir problemdir. Çalışmaya alınan bütün hastalar KBİ için önerilen standart tedaviyi almalıdır. Gerçek çift körli değerlendirmelerde eksiklik göreceli olarak zor elde edilmiş uç noktaların kullanımı önemli hale getirilebilir.

**ÖNERİ 35.** *Henüz hiç bir ilaç, kıyaslanabilir ilaç olarak kullanımını haklı gösterecek yeterli etkinlik deliline sahip değildir. Bu yüzden, bir plasebo, özellikle bu çalışmalarda kullanılmalıdır.*

**ÖNERİ 36.** *Kontomitan tedavinin problemini çözmedeki tek pratik yöntem, kullanımını not etmek, her merkezde hastaları randomize seçmek ve yeterli sayıda hasta kullanarak konkomitan tedavinin kullanımının iki grup arasında eşit dağılımını sağlamaktır.*

*Yan etkilerin kabul edilebilirliği ve/veya tolere edilebilirliği*

Yan etkiler konusunda test edilen ilacın klinik yararına karşılık, tutarını dengelemek konusunda kesin bir gereksinim söz konusudur. KBİ'li hastalar kontomitan hastalık açısından yüksek risk taşıyan yaşlı hastalardır. Bu yüzden hem yarar, hem de riski değerlendirmede özel problemler vardır. Çalışılan hastaların çeşidi nedeni ile zayıf uyum bir problemdir. Hastane dışında, bu yaşlı hastalarda % 50'ye kadar düşebilir.

Herhangi bir değerlendirmede, çalışılan ilaçların tolere edilebilirliği, aynı durum için kullanılan diğer ilaçlarla kıyaslanmalıdır (göreceli tolerabilite). Tolere edilebilirlik aynı zamanda

asta gözetimine de bağlıdır, bu Hollanda'daki birçok hastanın antikoagülan kullanımındaki başarı ile örneklendirilebilir, bu hastaların kontrolleri için kurulu bir altyapı mevcuttur. Bu alt yapının olmadığı diğer ülkelerde ilaçların kullanımı ile yan etki insidensi ilişkilidir.

## DİĞER TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

### *Sempatektomi*

KBİ'li hastalarda fenol veya absölu alkali ullanarak yapılan kimyasal veya cerrahi sematektomi uygulanmaktadır. Yararları konusundaki kuşku nedenini ile cerrahi sempatektomin yirmi yılda azalmıştır (163).

Lomber sempatektomi şu durumlarda bazen ullanılmaktadır: Distal arterlerin trombotik klüzyonu, tedaviye cevap vermeyen istirahat ırsısı ve yüzeysel cilt ülserinde, rekonstrüksiyon eya rekonalizasyon olasılığı bulunmayan durumlarda son çare olarak ve trombo angiitis obli-rans.

Cerrahi sempatektominin etkinliği genellikle imyasal sempatektomiden daha uzun sürer. Bİ'li bazı hastalarda sempatektomi ayağın ınması ve bazı subjektif gelişmelerle sonuçlan- ilir, fakat sonuçta hastalıkla ilgili bir i- ileşmeye dair ipucu yoktur (163, 164). Re- onstrüktif bir cerrahi işlemin lomber sempatek- omi ile kombinasyonu runoff'u arttırmak için alıcı görünmesine karşın, kontrollü çalışmalar, lenen sempatektomiden herhangi bir yarar ırıldığını doğrulamamaktadır (165). Diabetik ıstalarda sempatektomi için hiçbir endikasyon ıktır, çünkü, birçoğunda otonomik nöropati zaten ışımiştir.

### *Epidural spinal elektrostimülasyon*

Omuriliğin stimülasyonu, istirahat ağrısını alttığı gibi, ek olarak cilt kan akışını artırır. ı işlem henüz araştırma konusudur, fakat bir eri yapabilmek için yeterli kontrollü prospek- veri yoktur (166, 167).

### *Isovolemik hemodilüsyon*

Hemotokrit, sigara içenlerde, ve iyi kontrol edilmeyen diabetik hastalarda sıklıkla yük- selmiştir. İzovolemik hemodilüsyonun KBİ'li hastalarda tek başına yararlılığını gösteren kon- trollü klinik bir çalışma yoktur, ancak re- konstrüktif cerrahiye ek olarak kullanıldığında, teorik bir temeli vardır. Hangi seviyede izovole- mik hemodilüsyon uygulanarak veya sonuç olarak düşünülecek hematokrit seviyesi konusunda fikir birliği yoktur. Ancak hemotokrit % 50'nin üzerine çıktığında kardiyovasküler morbidite ve morta- litedeki artış düşünülerek, KBİ'li hastalarda hematokriti bu seviyenin altında tutmak öneri- lebilir (168, 169).

**ÖNERİ 37.** *Isovolemik hemodilüsyonun yararı gösterilememiştir. Ancak, sigara içmenin kesil- mesi ve rehidrasyona karşı hematokritin % 50'ye eşit veya daha yüksek olması halinde hemo- dilüsyon düşünülebilir.*

### *Hiperbarik oksijen*

KBİ'li hastalarda hiperbarik oksijen tedavi- sinin yararlı olduğuna dair kesin kanıtlar yoktur.

### *Sonuçlar*

**ÖNERİ 38.** *Bu ve diğer birçok tedavi yöntemi, hiçbir şekilde, önceki bölümlerde önerilen tedavi yöntemlerinin yerini alamaz.*

## DIABETİK AYAK

Diabetik ayak diabete özgü çeşitli olayların sonucu olarak, diabetik hastalarda gelişen bir durumdur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) gibi çeşitli sağlık örgütlerinin giderek daha çok önem verdiği gerçek bir klinik antitedir (170). Büyük ve küçük damar anjiyopatisi ve polinöropatinin değişen oranlarda katılımı ile, non-diabetik aterosklerotik hastalıktan etkilenenlerden zi- yade, daha genç hastalarda değişen önemde

ülserasyonlarla sonuçlanır. Ayak kemiklerinin distrofisi ve enfeksiyon sıklıkla birliktedir, tabloyu kompleks duruma getirir ve tedaviyi zorlaştırır. Çoğul problemlerin katılımı nedeni ile diabetik ayak multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

Aşağıdaki öneriler bu durumun tedavisine özgüdür. Nondiabetik hastalar için önerilenlere ektir. Saf nöropatik hastalık, iskemik veya nöroiskemik hastalıktan, tedavilerinin farklı olması ve günümüz KBI tanımına tam olarak uymaması nedeni ile ayrı tutulmalıdır.

#### *Nöropatinin hakim olduğu ayak*

Nöropatik ülserlerin hakim olduğu vakaların yaklaşık % 90'ı istirahat ve yabancı doku reaksiyonu veren kallus dokusunun düzenli olarak temizlenmesi şeklindeki konservatif tedavi ile iyileşir. Günlük pansumanlar ve yaranın kuru tutulması faydalıdır. Yüksek vertikal ve yırtıcı kuvvetlerin düzenlenmesi pencere açılmış alçı ateller veya özel biçimlendirilmiş ayakkabılarla sağlanabilir. Herhangi bir lokal veya fungal ve derin ülserlerin olası fistülle varlığında, kültür örneği alınmalıdır ve antibiyotik tedaviye hemen başlanmalıdır. Anaerobik bakteriler *Staphylococcus aerous* ile en sık etyolojik ajanlar olarak yarışır. Gazlı gangren tabloyu enfeksiyona nekrotik ve toksik karakter ekleyerek komplike duruma getirir. Bu vakalarda derin ülserlerin tam drenajı ve tüm nekrotik veya septik materyalin geniş eksizyonu gereklidir. Bu tür vakalarda aylarca tedavi edilir (92). Ülseri olan tüm diabetik hastalarda non-invaziv testler uygulanmalıdır. Arteriyografi, arteriyel dolaşım konusunda en ufak kuşkunun olduğu, nöropatik ülseri olduğu düşünülen hastalarda bile erken bir safhada dikkate alınmalıdır.

Nöropatinin kemik fraktürünü provoke edebileceği (171) ve farklı seviyelerde ayak kemiklerinde distrofiye neden olabileceği her zaman akılda bulundurulmalıdır; bu yüzden ayakta deformasyon varlığında radyolojik incelemeler ge-

reklidir. Bu olgularda ortopedik ölçümlere özel dikkat gösterilmelidir.

**ÖNERİ 39.** *Nöropatik ülserlerin hakim olduğu ve ayak nabızlarının bulunduğu diabetik hastalarda genel ve uygun lokal tedavi ile çoğunlukla tedavi edilebilirler. Apsenin erken drenajı ve debridman gerekebilir. Ülserli bölgeden basıncın kaldırılması ile lokal tedavi ve uygun ayakkabı, iyileşme sonrası genellikle yeterlidir.*

#### *Nöroiskemik ayak*

Ülserin orijini nörolojik ve vasküler hastalığın bir kombinasyonuna bağlanabiliyorsa invaziv işlemler gözönüne alınmalıdır ve böbrek fonksiyonları değerlendirildikten sonra arteriografi-sinin yapılması uygundur.

Hastalığın genellikle daha distali tutmasına karşın, cerrahi ve perkütan kateter işlemleri non diabetiklerdeki benzer sonuçlarla yapılabilir.

Diabetik hastalarda ayaktaki basınç noktalarının (örnek: topuklar) korunması temeldir. Yatak istirahati esnasında da azalmış duyası olan hastalarda daha ileri iskemik değişiklikler oluşabilir ve uygun koruyucu önlemler uygulanmalıdır.

KBI'si olan diabetik hastalar ve iskemik ülserler araştırılmalı ve olası rekanalizasyon işlemi uygulanmalıdır (65, 66). Ayaklar bir kere iyileştikten sonra hastalar, uygun ayakkabı giymeye devam etmeli, ilaç tedavilerini kullanmalı ve diabetlerini kontrol altında tutmalıdır.

#### **TROMBOANJİTİS OBLİTERANS**

Tromboanjitis obliterans (TAO) nonaterosklerotik segmenter ve etyolojisi bilinmeyen inflamatuvar bir hastalıktır. Genç erkek, sigara içicilerde predispozisyon oluşturur ve hastalık ekstremitelerin küçük ve orta çaplı arterlerini tutar. Olguların % 40'ında yüzeysel tromboflebit TAO'ya eşlik eder. Human Leukocyte Antijenleri (HLA) Ag ve HLA 35 (172) olan ailelerde daha



sık görülmesinin yanısıra belli bölgelerde yüksek prevalansı (bazı Akdeniz ve Asya ülkeleri) genetik predispozisyonu düşünülmektedir. Tütün etyolojik bir faktör olmaktan ziyade patolojiye kuvvetli etkisi bulunan bir faktör olarak kabul edilir; bütün hastaların sigarayı bırakması şarttır. Sigara içmenin bıkırılması ile hastalık genellikle stabilleşir. TAO'yu aterosklerotik periferik vasküler hastalıklardan ayırt etmek zordur. Şu kriterler TAO'nun tanısında kullanılırlar; çoğunlukla erkek, 50 yaşın altında hastalığın başlangıcı, çok sigara içen; proksimal arterlerin normal olup darlık ve tıkanmaların yalnızca distalde yerleşmesi; anjiyografik olarak distal kollaterallerinin non TAO hastalardan daha sıklıkla tirbuşon gibi görünmesi; tromboflebitis migrans ve kolon tutulumu.

TAO'lu hastalarda rekonstrüktif cerrahi genellikle olanaksızdır. TAO'da lomber sempotektomi sıklıkla uygulanır, cilt lezyonlarının bulunduğu ve hastalığın erken safhalarında yararlı olduğu söylenir. Sıklıkla işlem nekrozu durdurmaz ve genellikle olabildiğince distalden amputasyon gerekir. TAO'ta perkütan kateter işlemleri ile ilgili yerleşmiş deneyim yoktur.

Çift körlü, çok merkezli bir çalışmada TAO'lu 133 olguda intravenöz, iloprost infüzyonu ile aspirin kıyaslanmıştır (173). İstirahat ağrısının ortadan kalkması ve trafik ülserlerin iyileşmesi açısından iloprost ile düşük doz aspirine oranla (semptom ve bulguların oluşumu) önemli ölçüde daha fazla yarar sağlanmıştır.

**ÖNERİ 40.** TAO'su bulunan hastalar sigara içmeyi bırakmalıdırlar ve yaraları iyileştikten sonraki kronik evrede yaralanma riskine girmeden fizik aktivite yapmaları için cesaretlendirilmelidirler. Sempatektomi ve/veya rekonstrüktif cerrahi nadiren yararlı olabileceği için tıbbi tedavi lokal işlemler ilk önce düşünülmelidir.

TAO'ya ek olarak KBI'ye neden olabilecek başka hastalıklar ve ilaçlarla indüklenen durumlar vardır (Ergotamin tartrat) ancak bunlar çok nadirdir.

## SEKONDER TEDAVİ

### Başarılı kateter işlemlerinden sonra profilaksi

#### Tedavi nedenleri

Kateter işlemleri damar duvarında hasara neden olurlar. Olayın akut fazında potansiyel olarak zararlı olabilecek maddeler salınırlar ve trombojenik bir yüzey oluşur.

Teorik olarak oral antikoagülanlar, antiplatelet ilaçlar dextran ve prostanoidler gibi perkütan kateter işlemleri sonrasında reoklüzyonu önlemek için bazı ilaçlar kullanılabilir. Bunların hiçbirisinin rekürrensi önlemede etkinliği gösterilmemiş olmakla birlikte, aspirin ve dipiridamol kombinasyonunun rekürrensi önlediğine dair (174) ve hastalığın ilerleyişini geciktirdiğine dair (86) deliller vardır. Pratikte aspirin, dipiridomolle birlikte veya dipiridamolsüz, tiklopidinle veya tiklopidinsiz kontrendike olmadıkça verilmektedir. Periferik anjioplasti uygulanan birçok hasta genel vasküler hastalıkları nedeniyle antiplatelet ajanları zaten kullanmaktadırlar. Eğer kullanmıyorsa uygun tedaviye işlemden önce başlanır ve rekürrens ve hastalığın ilerleyişini önleyebilme amacıyla olabildiğince uzun süre verilir.

Birçok merkezde 10 cm den büyük lezyonların trombolizi ve/veya anjioplastisi sonrasında reoklüzyonu önlemek için tam doz heparinizasyona 24-48 saat devam edilmektedir. Oral antikoagülanların uzun dönem kullanımlarının etkili olduğu konusunda ikna edici sonuçlar elde edilememiştir ve genelde kullanılmamaktadır.

#### Sadece anjioplasti

**ÖNERİ 41.** Etkili olduklarına dair sağlam kanıtların bulunmamasına karşın, anjioplasti öncesi ve sonrasında tiklopidin ve aspirin önerilmektedir. İşlemden önce başlanıp uzun süre devam edilmelidir.

**ÖNERİ 42.** 10 cm den uzun oklüzyonların anjioplastisinden sonra veya runoff kötü olduğunda anjioplasti sonrasında 24-48 saat süreyle heparinizasyon önerilir.

Yalnız başına lokal tromboliz veya balon anjioplasti ile kombinasyonu

**ÖNERİ 43.** Trombolitik tedavinin sistemik antikoagülan etkileri kabul edilebilir düzeylere indikten sonra (trombin zamanı veya aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanını iki kat uzatması) lokal tromboliz sonrasında (yalnız başına veya balon anjioplasti ile kombine olarak) 24-48 saat süreyle heparin önerilir. Kondrendike olmadıkça heparin tedavisini uzun dönem antiplatelet tedavisi izlenmelidir. Oral antikoagülanlar alternatif olabilirler.

Rekonstrüktif cerrahi sonrası profilaksi

Rekonstrüktif cerrahi sonrası uygulanmakta olan tedavilerde fazla miktarda değişkenlikler vardır: Antiplatelet ilaçlar, antikoagülanlar veya dextran kullanıldığı gibi kişisel pratiğe ve uluslararası varsasyonlara bağlı olarak hiçbir tedavi uygulamayanlar da vardır.

Antipiretik trialist colloberation'un ikinci döngüsünün son raporundaki analiz, geniş bir hasta grubunda antiplatelet ajanların etkili ve yararlı olduğunun kesin delilleri gösterilmiştir. Arteriyel veya greft tıkanmalarında % 40 azalmaya neden olmuşlardır. Ek olarak diğer vasküler olaylarda (inme, myokard infarktüsü ve vasküler ölüm) % 25 azalma sağlanmıştır (175). Bu bilgilerin temelinde konsensus grubu aşağıdaki önermeyi yapmıştır.

**ÖNERİ 44.** Antiplatelet ajanlar greft açıklığının iyileştirilmesinde etkilidirler.

## YERE GÖRE PRİMER TEDAVİ SEÇENEĞİ

Multisegmenter hastalık

KBİ'li hastalar genellikle tutulan arterin

uzun segment total oklüzyonu ile gelirler. Bu nedenle örnek olarak aortoiliak oklüzyonlar nadiren KBİ'ye neden olurlar. KBİ'li hastaların büyük bir çoğunluğunda multisegmenter hastalık vardır (121).

**ÖNERİ 45.** Eğer çok seviyeyi tutan bir hastalık varsa proksimal stenozun önemli olup olmadığının değerlendirilebilmesi için hemodinamik olarak öznel önemlilik ölçümleri yapılmalıdır.

Bu duplex inceleme ve doğrudan intraarteriyel basınç ölçümleri veya segmenter doppler dalga form analizi ile yapılabilir. Genellikle önemli bir proximal stenozun tedavisi KBİ semptomlarının ortadan kaldırılması için yeterli olacaktır. Çok seviyeli hastalığı olan bazı hastalarda proximal lezyon kısa olmakta ve oklüzyondan ziyade stenoza neden olmaktadır. Bazı olgularda proximal lezyon bir teknikte tedavi edilirken, örnek olarak iliak darlığa anjioplasti, distaldeki lezyon başka bir işlemle tedavi edilmektedir (örnek olarak femoro popliteal bypass) (176).

Aortoiliak hastalık

Aortik stenoz yalnız başına nadiren KBİ'ye neden olur. Abdominal aortanın lokalize darlıklarında perkütan kateter işlemleri akılda bulundurulmalıdır. Yaygın hastalıkta veya aortanın total oklüzyonunda cerrahi seçilmesi gerekli tedavi yöntemidir. Aortik oklüzyonların nadiren KBİ'ye neden olmalarına karşın rekonstrüktif cerrahi ile genellikle iyi sonuçlar elde edilir. Uygun olmayan hastalarda extraanatomik by-passlar tercih edilebilir.

Göreceli olarak lokalize iliak darlıklar özellikle eğer tek iseler perkütan kateter işlemleri için ideal olgulardır. Ve başarılı rekanalizasyon oranları % 95, bir yıllık açıklık oranları % 90'dır. Diffüz iliak hastalıkta sonuçlar daha kötüdür ve cerrahi tedavi daha uygun olabilir.

Perkütan kateter işlemleri kısa iliak oklozyonlar için tercih edilmelidir (96-98).

**ÖNERİ 46.** *Perkütan kateter işlemleri kısa iliak stenozlarda denenmelidir. Klinik sonuçlar yetersizse ek distal cerrahi gerekebilir.*

**ÖNERİ 47.** *Aortoiliak segmentin kısa oklüzyonlarında (5 cm. den az) yalnız anjioplasti veya okal trombolizle kombinasyonu kullanılabilir. Daha uzun oklüzyonlarda dağırdan arteriyel rekonstrüksiyon tercih edilecek yoldur.*

*Dizüstü femoropopliteal hastalık*

KBİ'li hastaların çoğunda genellikle süperfisyal femoral arter ve popliteal arterin uzun segment tam tıkanıklıkları vardır (177-180). Femoral veya popliteal arterin izole darlıkları nadiren KBİ'ye neden olurlar, fakat bunlar perkütan kateter işlemleri ile tedavi edilebilirler.

**ÖNERİ 48.** *Femoral ve popliteal arterin tek eya birden çok kısa stenozları, özellikle çok seviyeli hastalıkta, kritik bacak iskemisine neden olabilir ve başlangıçta yalnızca perkütan kateter işlemleri ile tedavi edilmelidir.*

Kısa (10 cm'den az) femoropopliteal tıkanmalar perkütan kateter işlemleri ile tedavi edilebilir; daha uzun oklüzyonların tedavisi vasküler cerrahi için uygunluklarına ve göreceli lokal deneyime bağlıdır. Bu bölgedeki anjiyoplasti ve cerrahiyi kıyaslamak için klinik çalışmalara ereksinim vardır.

Bazı vakalarda süperfisyal femoral arterin olduğu kadar a. femoralis profunda'nın başlangıcı kanmıştır. Bu vakalarda semptom ve bulgurun belirgin iyileşmesi için profundoplasti yeterli olabilir.

Bypass cerrahisi için insitu veya revers safen ven bypass uygun olabilir (181), fakat sentetik ateryal de aynı şekilde uygundur.

**ÖNERİ 49.** *Kritik bacak iskemisinde bypass genellikle uzun (10 cm'den fazla) dizüstü tıkanıklıklarda önerilmektedir. Perkütan kateter işlemleri (tromboliz+perkütan transluminal anjiyoplasti) belirgin tecrübe sahibi merkezlerde uzunluğuna bakmadan tıkanmalarda akla getirilebilir.*

*Dizaltı popliteal hastalık*

Rekonstrüksiyon için venin uygun olmadığı durumlarda dizaltı popliteal arterde non-otolog greft kullanılabilir. Bacak arterlerine anastomoz yapılan non-otolog greftler genellikle kötü prognoza sahiptir. Ancak bu tür bir rekonstrüksiyon sonrasında açıklığı arttırmak için çeşitli yöntemler halen araştırılmaktadır.

*Distal (krural) hastalığının hakim olduğu durumlar*

Kısmen lokalize tibial hastalığı olan seçilmiş hastalarda modern klavuz tel/kateter tekniklerini kullanan anjiyoplasti akla getirilmelidir (182), fakat distal hastalığı olan birçok vaka uygun değildir. Yeni tıkanmış (1 aydan az) vakalarda lokal tromboliz düşünülebilir (105, 112).

Dizaltında ven greftler mümkün olduğunda kullanılabilir. Kurural işlemler kayda değerdir ve uzun dönem açıklık kötü olmasına karşın amputasyondan kaçınılabilir. Farklı sonuçlara karşın peroneal arteri kullanan işlemler, anterior ve posterior tibial arterleri kullananlara denk sonuçlar vermektedir. Protez greftler arteriyo-venöz fistül veya ven yaması veya kaf gibi yardımcı işlemler olmadan kullanılmamalıdır (183, 184).

**ÖNERİ 50.** *Distal hastalığın hakim olduğu hastalarda, otolog ven bypassı, tercih edilmelidir. Ancak lokal veya çok yakın zamanda oklüzyon gelişmiş bulunan hastalarda kateter işlemleri uygulanabilir.*



**ÖNERİ 51.** Bilek damarlarında protez greftler nadiren başarılıdır. Sonuçlar genellikle ek işlemlerle iyileştirilir. Bir yıllık açıklık oranı yine de % 25'ten azdır (Öneri 25'e bakınız). Primer amputasyon uygulanması gerekebilir.

### SONUÇ

Diabetik ve non-diabetik hastalarda kronik KBİ'nin tedavisinde ve yaklaşımında katedilmesi gereken çok yol vardır. Konsensüsü özetlemek amacı ile altı nokta verilebilir.

1. Multidisipliner yaklaşım ve tecrübe, birkaç merkezde toplanmıştır, bu yaygınlaştırılmalıdır. Bu da çeşitli perkütan kateter işlemlerinde yapılmış bulunan hızlı gelişmelere uygulanabilir.
2. Bütün bu gelişmelere ve son zamanlardaki daha distale bypass grefti koyma eğilimine karşın KBİ'li hastaların bir kısmı halen primer işlem olarak amputasyona gerek duymaktadır ki amputasyon sıklıkla ekstremitenin kurtarılması işlemlerinin yetersiz olduğu durumlarda tercih edilmektedir.
3. Perkütan kateter işlemleri veya rekonstrüktif işlemin uygun olmadığı ya da başarısızlığa uğradığı hastalar için etkili bir farkmakolojik tedaviye gereksinim vardır. Tıbbi tedavinin doyurucu sonuçlar verdiği ve hastaya kabul edilebilir bir yaşam kalitesi sağladığı olgular vardır.
4. Kurtarılamayacak bacağın önceden belirlenebilmesi için yeterli özgüllükte tekniklerin geliştirilmesine gereksinim vardır.
5. İlaç tedavisinde çalışmalarda uygulanan yerleşmiş standartlara ve vaskülarizasyon işlemlerinin çalışmalarında gereksinim vardır. Bu tedavi yöntemlerinin uygun değerlendirilmelerinin yapılabilmesi için geniş kontrollü çalışmalar gerekmektedir.
6. KBİ'yi tedavi eden bütün ünitelerin tedavi edilen hastalar ve bunların progresleri ile ilgili kayıt ve istatistikleri tutmaları gerekmektedir. Analizler en azından birer yıllık mortalite ve amputasyon oranlarını içermelidir.

### KAYNAKLAR

- 1 DEWOLFE VG. Chronic occlusive arterial disease of the lower extremities in clinical vascular disease. In: SPITTEL JA, ed. *Cardiovasc Clin* 1983; 13: 15-35.
- 2 HIRAI M, KAWAI S. Clinical significance of segmental blood pressure in arterial occlusive disease of the lower extremity. *Vasa* 1978; 7: 383-388.
- 3 YAO ST. Haemodynamic studies in peripheral arterial disease. *Br J Surg* 1970; 57: 761-766.
- 4 RIEGER H, REINECKE B, LEVY H. Früh-und Spätergebnisse konservativer Therapie bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen im klinischen Stadium IV. *Vasa* 1984; suppl 12: 124-132.
- 5 CARTER SA. The relationship of distal systolic pressures to healing of skin lesions in limbs with arterial occlusive disease, with special reference to diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 1973; 31 (suppl): 239-243.
- 6 LEPANTOLO M, KANGAS T, PIETILA J, SCHEININ T, SCHEININ TM. Non-invasive characterisation of angiopathy in the diabetic foot. *Eur J Vasc Surg* 1988; 2: 41-45.
- 7 FAGRELL B, LUNDBERG G. A simplified evaluation of vital capillary microscopy for predicting skin viability in patients with severe arterial insufficiency. *Clin Physiol* 1984; 4: 403-411.
- 8 APPELQVIST J, CASTENFORS J, LARSSON J, STENSTROM A, AGARDH CD. Prognostic value of systolic ankle and toe blood pressure levels in outcome of diabetic foot ulcer. *Diabetes Care* 1989; 12: 115-120.
- 9 BELL PRF, CHARLESWORTH D, DePALMA RG, et al. The definition of critical ischaemia of a limb. Working party of the International Vascular Symposium (editorial). *Br J Surg* 1982; 69 (suppl): S2.
- 10 RUTHERFORD RB, PRESTON FLANIGAN D, GUPTA SK, et al. Suggested standards for reports dealing with lower extremity ischaemia. *J Vasc Surg* 1986; 4: 80-94.
- 11 BONGARD O, KRAHENBUHL B. Predicting amputation in severe ischaemia: the value of transcutaneous PO<sub>2</sub> measurement. *Bone Joint Surg* 1988; 70B: 465-467.
- 12 CREUTZIG A, DAU D, CASPARY L, ALEXANDER K. Transcutaneous oxygen pressure measured at two different electrode core temperatures in healthy volunteers and patients with arterial occlusive disease. *Int J Microcirc Clin Exp* 1987; 5: 373-380.
- 13 DORMANDY J, MAHIR M, ASCADY G, et al. Fate of the patient with chronic leg ischaemia. *J Cardiovasc Surg* 1989; 30: 50-57.
- 14 CRIQUI MH, FRONEK A, BARRETT-CONNOR E, et al. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 1985; 71: 510-515.
- 15 KANNEL WB, SKINNER JJ, SCHWARTZ MJ, SHURTLEFF D. Intermittent claudication—incidence in the Framingham Study. *Circulation* 1970; XLI: 875-883.
- 16 WIDMER LK, GREENSHER A, KANNEL WB. Occlusion of peripheral arteries: a study of 6400 working subjects. *Circulation* 1964; XXX: 836-842.
- 17 JELNES R, GARDSTANG O, JENSEN HK, BAEKGAARD N, TONNESSEN KH, SCHROEDER T. Fate in intermittent claudication: outcome and risk factors. *Br Med J* 1986; 293: 1137-1140.
- 18 ROSENBLUM MS, FLANIGAN DP, SCHULER JJ. Risk factors affecting the natural history of intermittent claudication. *Arch Surg* 1988; 123: 867-870.

- 19 WIDMER LK, BILAND L, DA SILVA A. Risk profile and occlusive periphery artery disease (OPAD). In: Proceedings of the 13th International Congress of Angiology, Athens, Greece, June 9-14, 1985; 28.
- 20 PEABODY CN, KANNEL WB, McNAMARA PM. Intermittent claudication: surgical significance. *Arch Surg* 1974; 109: 693-697.
- 21 MICHAELIS D. Diabeteshaufigkeit in der Bundesrepublik Deutschland. *Diabetes J*; in press.
- 22 GUTMAN M, KAPLAN O, SKORNICK Y, KLAUSNER JM, LEICUK S, ROZIN R. Gangrene of the lower limbs in diabetic patients: a malignant complication. *Am J Surg* 1987; 154: 305-308.
- 23 KROLEWSKI AS, WARRAM JH, RAND LI, KHAN CR. Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med* 1987; 317: 1390-1398.
- 24 KROLEWSKI AS, WARREN JH. Epidemiology of diabetes mellitus. In: MARBLE A, KRAIL LP, BRADLEY RS, CHRISTLIEB AR, SOULDNER JS, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 12th edn. Philadelphia: Lea & Febiger, 1985; 12-42.
- 25 DHSS STATISTICS & RESEARCH DIVISION. Amputation Statistics for England, Wales & Northern Ireland. Department of Health & Social Security, London, 1976-1986.
- 26 KACY SS, WOLMA FJ, FLYE MW. Factors affecting the results of below knee amputation in patients with and without diabetes. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 155: 513-518.
- 27 Danish Amputation Register, Herlev Hospital, Copenhagen, 1989.
- 28 MOST RS, SINNOCK P. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. *Diabetes Care* 1983; 6: 87-91.
- 29 GUPTA SK, VEITH FJ. Is arterial reconstruction cost-effective compared with amputation? In: GREENHALGH RM, JAMIESON CW, NICOLAIDES AN, eds. *Limb Salvage and Amputation for Vascular Disease*. Philadelphia: W. B. Saunders, 1988; 447-452.
- 30 WOLFE, JHN. Defining the outcome of critical ischaemia: a one year prospective study. *Br J Surg* 1986; 73: 321.
- 31 SCHNEIDER E, GRÜNTZIG A, BOLLINGER A. Die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) in den Stadien III und IV der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. *Vasa* 1982; 11: 336-339.
- 32 BOLIN, T, ALDMAN A, GUSTAVSSON P-O, KARLQVIST P-A, STENBERG B, ELFSTRÖM J. Hur gar det för patienter med villoschemi som ej opereras? *Läkartidningen* 1988; 85: 2398-2399.
- 33 STRANDNESS DE JR, SUMNER DS. *Hemodynamics for Surgeons*. New York: Grune & Stratton, 1975; 278-281.
- 34 DORMANDY JA, THOMAS PRS. What is the natural history of a critically ischaemic patient with and without his leg? In: GREENHALGH RM, JAMIESON CW, NICOLAIDES AN, eds. *Limb Salvage and Amputation for Vascular Disease*. Philadelphia: W. B. Saunders, 1988; 11-26.
- 35 LOWE GDO. Pathophysiology of critical limb ischaemia. In: DORMANDY J, STOCK G, eds. *Critical Leg Ischaemia: its Pathophysiology and Management*. Berlin: Springer-Verlag, 1990; 17-38.
- 36 EHRINGER H, DENCK H, DEUTSCH E. Quantitative Durchblutungsmessung zur Objektivierung des Therapieerfolges nach Gefäßoperationen. *Dtsch Med Wochenschr* 1967; 92: 600-608.
- 37 D'ANGELO Y, VILLA S, MYSLIVLEC M, DONATI MB, DE GAETANO G. Defective fibrinolytic and prostacyclin-like activity in human atherosclerotic plaques. *Thromb Haemostas* 1978; 39: 535-536.
- 38 RUCKLEY CV, CALLAM MJ, HARPER DR, DALE JJ. The Lothian and Forth Valley leg ulcer survey: part 4, arterial disease. In: NEGUS D, JANter G, eds. *Phlebology '85*. London: John Libbey, 1986; 540-541.
- 39 BOLLINGER A, FAGRELL B. *Clinical Capillaroscopy: a Guide to its Use in Clinical Research and Practice*. Toronto: Hogrefe & Huber, 1990.
- 40 JÜNGER M, FREY-SCHNEUWLIN G, BOLLINGER A. Microvascular flow distribution and trans-capillary diffusion at the forefoot in patients with peripheral ischaemia. *Int J Microcirc Clin Exp* 1989; 8: 3-24.
- 41 SEIFERT H, JAGER K, BOLLINGER A. Analysis of flow motion by the laser Doppler technique in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Int J Microcirc Clin Exp* 1988; 7: 223-236.
- 42 BOLLINGER A, BARRAS JP, MAHLER F. Measurement of foot artery blood pressure by micromanometry in normal subjects and in patients with arterial occlusive disease. *Circulation* 1976; 53: 506-512.
- 43 McEWAN AJ, LEDINGHAM IM. Blood flow characteristics and tissue nutrition in apparently ischaemic feet. *Br Med J* 1971; 3: 220-224.
- 44 FRANZECK UK, TALKE P, BERNSTEIN EF, GOLBRANSON FL, FRONEK A. Transcutaneous PO<sub>2</sub> measurements in health and peripheral arterial occlusive disease. *Surgery* 1982; 91: 156-163.
- 45 CONRAD MC. Abnormalities of the digital vasculature as related to ulceration and gangrene. *Circulation* 1968; 38: 568-581.
- 46 DE GAETANO G, BERTELE V, CERLETTI C. Mechanism of action and clinical use of prostanooids. In: DORMANDY JA, STOCK G, eds. *Critical Leg Ischaemia: its Pathophysiology and Management*. Berlin: Springer-Verlag, 1990; 117-143.
- 47 BOTTING R, VANE JR. The role of the endothelium in vascular homeostasis. In: RUBANYI GM, VANHOUTTE PM, eds. *Endothelium-derived Relaxing Factors*. Basel: S. Karger, 1990; 1-7.
- 48 INTAGLIETTA M. *Vasomotion and Flow Modulation in the Microcirculation: Progress in Applied Microcirculation*. Vol. 5. Basel: S. Karger, 1990; 1-102.
- 49 BERTUGLIA S, COLANTUONI A, COPPINI G, INTAGLIETTA M. Hypoxia- or hyperoxia-induced changes in arteriolar vasomotion in skeletal muscle microcirculation. *Am J Physiol* 1991; 24: H362-H371.
- 50 HOFFMANN U, SCHNEIDER E, BOLLINGER A. Flow motion waves with high and low frequency in severe ischaemia before and after percutaneous transluminal angioplasty. *Cardiovasc Res* 1990; XXIV: 711-718.
- 51 UBBINK DT, JACOBS JHM, TANGELDER GJ, SLAAS DW, RENEMAN RS. Posturally induced microvascular constriction in patients with different stages of leg ischaemia: effect of local skin heating. *Clin Sci* 1991; 80: 44-51.
- 52 SCHWARTZ RW, FREEDMAN AM, RICHARDSON DR, et al. Capillary blood flow videodensitometry in the atherosclerotic patient. *J Vasc Surg* 1984; 1: 800-808.
- 53 EICKHOFF JH. Forefoot vasoconstrictor response to increased venous pressure in normal subjects and in arteriosclerotic patients. *Acta Chir Scand* 1980; 502: 7-14.
- 54 CONRAD MC. *Functional anatomy of the circulation to the lower extremities*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1971.
- 55 HEYNS ADU P, LOTTER MG, BADENHORST PN, PIETERS H, NEL CJC, MINNAAR PC. Kinetics and fate of Indium III oxine-labeled platelets in patients with aortic aneurysms. *Arch Surg* 1982; 117: 1170-1174.
- 56 MORRIS-JONES W, PRESTON FE, GREAVES M, DULEEP K. Gangrene of the toes with palpable peripheral pulses. *Ann Surg* 1981; 193: 462-466.
- 57 ERNST E, DALE E, HAMMERSCHMIDT MD, BAGGE U, MATRAI A, DORMANDY J. Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA* 1987; 257: 2318-2324.
- 58 NASH GB, THOMAS PRS, DORMANDY JA. Abnormal flow properties of white cells in patients with severe ischaemia of the leg. *Br Med J* 1988; 296: 1699-1701.
- 59 NEUMANN F-J, WAAS W, DIEHM C, et al. Activation and decreased deformability of neutrophils after intermittent claudication. *Circulation* 1990; 82: 922-929.
- 60 MANTOVANI A, DEJANA E. Cytokines as communication signals between leukocytes and endothelial cells. *Immunol Today* 1989; 10: 370-375.



# SIGVARIS®



amilelikte oluşan varikoziterler  
arise bağlı demde sperfiyel trombofiebiterde  
ronik venz yetmezlikte  
clerotherapy veya varis ameliyatlarından sonra  
davinin devamı için  
enz ülserlerde

meliyat öncesi ve ameliyat sonrası tedavinin en  
nemli ve vazgeilmez unsuru varis orabı

TÜRKİYE UMUMİ MÜMESSİL VE DİSTRİBÜTÖRÜ

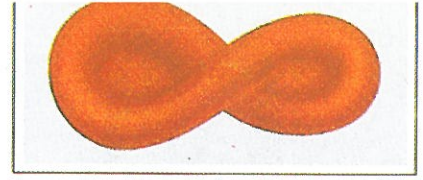


TEKSTİL TİCARET LTD. şTİ.

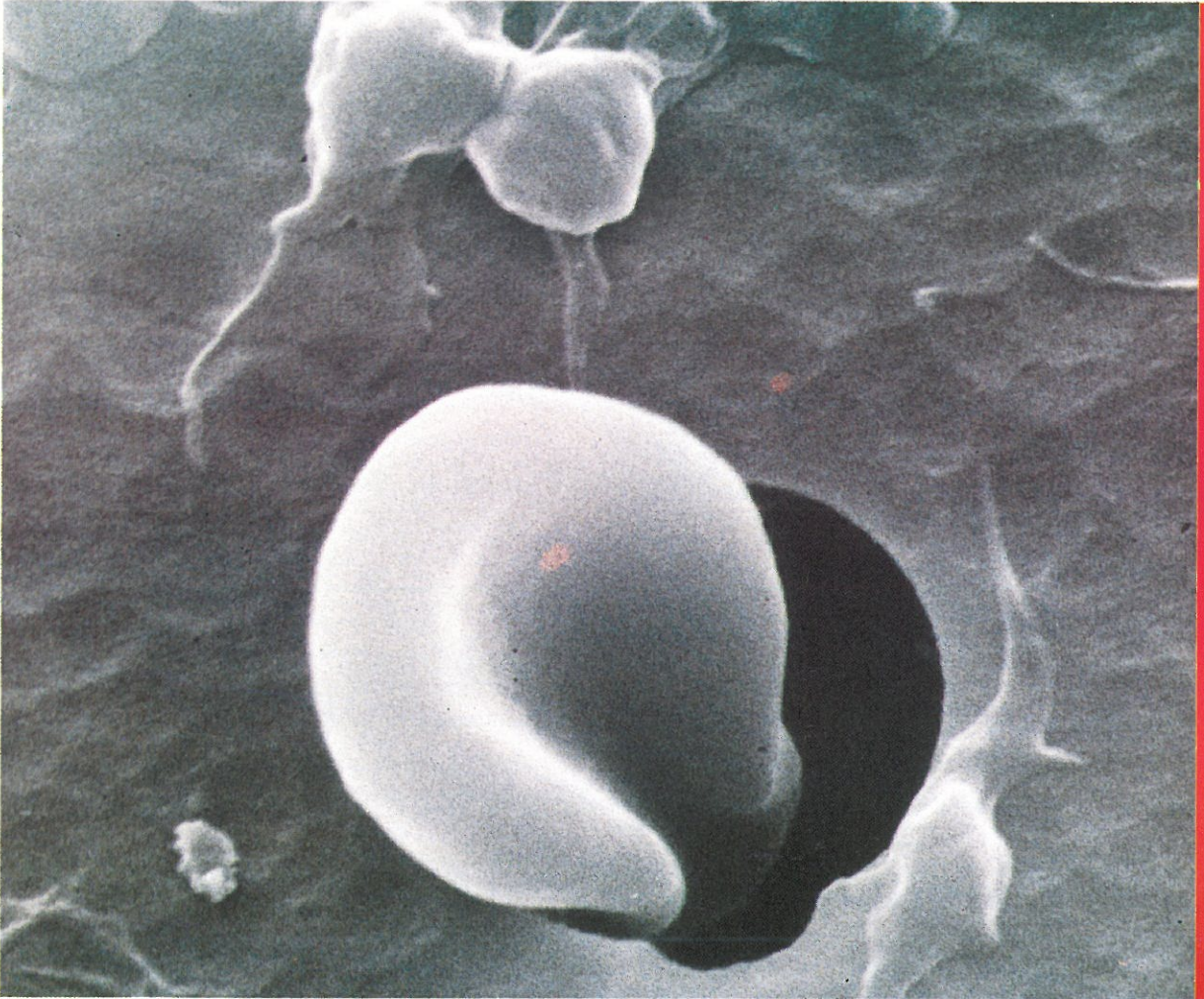


# Trental® 400

etken madde: pentoksifilin



## dolaşım bozukluklarında hemoreolojik tedavi yaklaşımı



### Ürün Bilgisi:

**Bileşimi:** Trental® 400: Her drajede yavaş salınımlı 400 mg Pentoksifilin  
Trental® ampul: Her ampulde [5 ml] 100 mg Pentoksifilin  
**Endikasyonları:** Perifik, serebral, göz ve iç kulağın dolaşım bozuklukları  
**Kontrendikasyonları:** Pentoksifilin'e aşırı duyarlılık, masif kanamalar, akut miyokard enfarktüsü, gebelik

**Yan etkileri:** Gastrointestinal yakınmalar [bulantı, kusma vb], başağrısı, duyarlılık reaksiyonları [kusma, ürtiker vb], ender hipotansiyon  
**İlaç etkileşimi:** Hipotansiflerle birlikte kullanımında doz ayarlaması gerekebilir  
**Pozoloji:** Günde üç kez birer draje  
**Ticari řekilleri ve fiyatı:** 20 drajelik kutu: 79.000 TL

5 ampullük kutu: 17.000 TL  
[Temmuz 92] Reçete ile satılır.  
Ayrıntılı bilgi için firmamıza başvurunuz. Türk Hoechst San. ve Tic. A.ř. Davutpařa Cad. No. 145 34020 Topkapı - İstanbul.

## Hoechst



- 61 BOLLINGER A, SCHLUMPF M, GRÜNTZIG A, SCHNEIDER E. Perkutane transluminale Angioplastie (PTA) bei Diabetikern mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit. *Akt Endokr Stoffw* 1983; 2: 61–64.
- 62 GARCIA MJ, MCNAMARA PM, GORDON T, KANNEL WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. *Diabetes* 1974; 23: 105–111.
- 63 KANNEL WB, MCGEE DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA* 1978; 241: 2035–2038.
- 64 BILD DE, SELBY JV, SINNOCK P, BROWNER WS, BRAVEMAN P, SHOWSTACK JA. Lower extremity amputation in people with diabetes mellitus: epidemiology and prevention. *Diabetes Care* 1989; 12: 24–31.
- 65 EDMONDS ME. The diabetic foot: pathophysiology and treatment. *Clin Endocrinol Metab* 1986; 15: 889–916.
- 66 LEVIN ME. Pathophysiology, evaluation and treatment. In: LEVIN ME, O'NEAL LW, eds. *The Diabetic Foot*. 4th edn. St Louis: C. V. Mosby, 1988; 1–50.
- 67 BROWNLEE M, CERAMI A, VLAASARA H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988; 20: 1315–1321.
- 68 OSTERMANN H, VAN DE LOO J. Factors of the haemostatic system in diabetic patients (a survey of controlled studies). *Haemostasis* 1986; 16: 386–416.
- 69 MACRURY SM, LOWE GDO. Blood rheology in diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1990; 7: 285–291.
- 70 ISKANDRIAN AS, HEO J, ASKENASE A, SEGAL BL, AUERBACH N. Dipyridamole cardiac imaging. *Am Heart J* 1988; 115: 432–443.
- 71 OISHI CS, FRONEK A, GOLBRANSON FI. The role of noninvasive vascular studies in determining levels of amputation. *J Bone Joint Surg* 1988; 70: 1520–1530.
- 72 FAGRELL B. The effect of pyridinolcarbamate on the skin microcirculation in patients with severe skin necrosis: a double-blind trial study. *Vasa* 1976; 5: 366–372.
- 73 PICUS D, STAPLE TW, GILEDA LA, HARDY DC. Radiographic imaging and treatment of vascular disease in the diabetic patient. In: LEVIN ME, O'NEAL LW, eds. *The Diabetic Foot: Pathophysiology, Evolution and Treatment*. St Louis: C. V. Mosby, 1988; 182–202.
- 74 SALMASTI A-M, NICOLAIDES AN. Noninvasive detection of concomitant coronary artery disease in patients with intermittent claudication. In: STRANO A, NOVO S, eds. *Advances in Vascular Pathology*. Amsterdam: Elsevier Science, 1989; 1255–1259.
- 75 SPURK P, ANGELKORT B, SELTER P. Incidence of arteriosclerotic lesions of the carotid arteries in chronic peripheral arterial disease and myocardial infarction. *Angiology* 1989; 40: 39–44.
- 76 AMERY A, BIRKENHAGER W, BRIKKO P, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on high blood pressure in the elderly trial. *Lancet* 1985; 1: 1349–1354.
- 77 LASSEN NA, LARSEN O. Conservative treatment of gangrene using mineralocorticoid-induced hypertension. *Lancet* 1968; 1: 606–609.
- 78 FOWKES FGR. Epidemiology of atherosclerotic arterial disease in the lower limbs. *Eur J Vasc Surg* 1988; 2: 283–291.
- 79 BERGQVIST D. *Postoperative Thromboembolism: Frequency, Etiology, Prophylaxis*. Berlin: Springer-Verlag, 1983.
- 80 COLLINS R, SCRIMGEOUR A, YUSUF S, PETO R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162–1173.
- 81 HYERS TM, HULL RD, WEG JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1989; 95: 375–515.
- 82 CLAGETT GP, GENTON E, SALZMAN E. Antithrombotic therapy in peripheral vascular disease. *Chest* 1989; 95: 1285–1395.
- 83 HENNEKENS CH, CURING JE, SANDERCOCK P, COLLINS R, PETO R. Aspirin and other antiplatelet agents in the secondary and primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 80: 749–756.
- 84 ANTIPLATELET TRIALLISTS' COLLABORATION. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br Med J* 1988; 296: 320–331.
- 85 SCHOOP W, LEVY H, SCHOOP B. Experimentelle und klinische Studien zu der sekundären Prävention der peripheren Arteriosklerose. In: BOLLINGER A, RHYNER K, eds. *Thrombozytenfunktionshemmer*. Stuttgart: Thieme, 1983; 49.
- 86 HESS H, MIETASCHK KA, DEISCHEL G. Drug-induced inhibition of platelet function delays progression of peripheral occlusive arterial disease. *Lancet* 1985; i: 415–419.
- 87 BOISSEL JP, PEYRIEUX JC, DESTORS JM. Is it possible to reduce the risk of cardiovascular events in subjects suffering from intermittent claudication of the lower limbs? *Thromb Haemostas* 1989; 62: 681–685.
- 88 KRETSCHMER G, WENZL E, SCHEMPER M, et al. Influence of postoperative anticoagulant treatment on patient survival after femoropopliteal vein bypass surgery. *Lancet* 1988; i: 797–799.
- 89 VERSTRAETE M, VERHAEGHE R. Primary pharmacotherapy other than prostanooids. In: DORMANDY J, STOCK G, eds. *Critical Leg Ischaemia: its Pathophysiology and Management*. Berlin: Springer-Verlag, 1990; 99–113.
- 90 SPACIL J, HLAVOVA A, LINHART J, PREROVSKY I. The effect of slow walking on the subcutaneous blood flow in the legs in patients with ischaemic disease of lower limbs. *Vasa* 1976; 5: 323–328.
- 91 THOMSON FJ, VEVES A, ASHE H, et al. A team approach to diabetic foot care—the Manchester experience. *Foot*; in press.
- 92 EDMONDS ME, BLUNDELL MP, MORRIS ME, THOMAS EM, COTTON LT, WATKINS PJ. Improved survival of the diabetic foot: the role of a specialised foot clinic. *Q J Med* 1986; 60: 763–771.
- 93 MORGENSTERN HR, GETRAJDMAN GI, LAFFEY KJ, BIXON A, MARTIN EC. Total occlusions of the femoral popliteal artery: high technical success rate of conventional balloon angioplasty. *Radiology* 1989; 172: 937–940.
- 94 KREPEL VM, VAN ANDEL GJ, VAN ERP WFM, BRESLAU PJ. Percutaneous transluminal angioplasty of the femoropopliteal artery: initial and long term results. *Radiology* 1985; 156: 325–328.
- 95 GALLINO A, MAHLER F, PROBST P, NACHBUR B. Percutaneous transluminal angioplasty of the lower limbs—5 year follow-up. *Circulation* 1984; 70: 619–623.
- 96 SPENCE RK, FREIMAN DB, GATENBY R, et al. Long-term results of transluminal angioplasty of the iliac and femoral arteries. *Arch Surg* 1981; 116: 1377–1386.
- 97 BELLI A-M, CUMBERLAND DC, KNOX AM, PROCTER AE, WELSH CL. The complication rate of percutaneous peripheral balloon angioplasty. *Clin Radiol* 1990; 41: 380–383.
- 98 KADIR S, WHITE RI, KAUFMAN SL, et al. Long-term results of aortoiliac angioplasty. *Surgery* 1983; 94: 10–14.
- 99 VAN ANDEL GJ, VAN ERP WFM, KREPEL VM, BRESLAU PJ. Percutaneous transluminal dilatation of the iliac artery: long term results. *Radiology* 1985; 156: 321–323.
- 100 JOHNSTON WK, RAE M, HOGG-JOHNSTON SA, et al. 5-year results of a prospective study of percutaneous transluminal angioplasty. *Ann Surg* 1987; 206: 403–413.
- 101 FLETCHER JP, LITTLE JM, FERMANIS GG, SIMMONS K. Percutaneous transluminal angioplasty for severe lower extremity ischaemia. *Aust NZ Surg* 1986; 56: 121–125.
- 102 RUSH DS, GEWERTZ BL, LU C-T, BALL DG, ZARINS CK. Limb salvage in poor-risk patients using transluminal angioplasty. *Arch Surg* 1983; 118: 1209–1212.
- 103 JONES BA, MAGGISANO R, ROBB C, SAIBIL EA, WITCHELL SJ, HARRISON AW. Transluminal angioplasty: results in high-risk patients with advanced peripheral vascular disease. *Can J Surg* 1985; 28: 150–152.



- 104 SCHNEIDER E, GRÜNTZIG A, BOLLINGER A. Percutaneous transluminal angioplasty for limb salvage—progress in therapy for severe leg ischaemia with rest pain and gangrene. In: DOTTER CT, GRÜNTZIG A, SCHOOP W, ZEITLER E, eds. *Percutaneous Transluminal Angioplasty*. Berlin: Springer-Verlag, 1983; 222–226.
- 105 MOTARJEME A. Thrombolytic therapy in arterial occlusion and graft thrombosis. *Semin Vasc Surg* 1989; 2: 155–178.
- 106 VAN BRED A, KATZEN BT. Thrombolytic therapy of peripheral vascular disease. *Semin Intervent Radiol* 1985; 2: 354–366.
- 107 BERRIDGE DC, MAKIN GS, HOPKINSON BR. Local low dose intra-arterial thrombolytic therapy: the risk of stroke or major haemorrhage. *Br J Surg* 1989; 76: 1230–1233.
- 108 McNAMARA TO, FISCHER JR. Thrombolysis of peripheral arterial and graft occlusions: improved results using high dose urokinase. *AJR* 1985; 144: 769–775.
- 109 BELL WR. Update on urokinase and streptokinase: a comparison of their efficacy and safety. *Hosp Formul* 1988; 23: 230–241.
- 110 HESS H. Thrombolytic therapy in peripheral vascular disease: leading articles. *Br J Surg* 1990; 77: 1083–1084.
- 111 AUSTER M, KADIR S, MITCHELL SE, et al. Iliac artery occlusion: management with intrathrombus streptokinase infusion and angioplasty. *Radiology* 1984; 153: 385–388.
- 112 TRAUGHBER PD, COOK PS, MICKLOS TJ, MILLER FJ. Intra-arterial fibrinolytic therapy for popliteal and tibial artery obstruction. *AJR* 1987; 149: 453–456.
- 113 STARCK EE, McDERMOTT JC, CRUMMY AB, TURNIPSEED WD, ACHER CW, BURGESS JH. Percutaneous aspiration thromboembolism. *Radiology* 1985; 156: 61–66.
- 114 CUMBERLAND DC, TAYLOR DI, WELSH CL, et al. Percutaneous laser thermal angioplasty: initial clinical results with a laser probe in total peripheral artery occlusions. *Lancet* 1986; 1: 1457–1459.
- 115 VALBRACHT C, LIERMANN DD, PRIGNITZ I, et al. Low speed rotational angioplasty in chronic peripheral artery occlusions: experience in 83 patients. *Radiology* 1989; 172: 327–330.
- 116 MICHAELS JA. Percutaneous arterial recanalization. *Br J Surg* 1990; 77: 373–379.
- 117 WRIGHT JG, BELKIN M, GREENFIELD AJ, GUBEN JK, SANBORN TA, MENZOIAN JO. Laser angioplasty for limb salvage. Observations on early results. *J Vasc Surg* 1989; 10: 29–38.
- 118 HOFLING B, BACKA D, LAUTERJUNG L, et al. Percutaneous removal of atheromatous plaques in peripheral arteries. *Lancet* 1988; i: 384–386.
- 119 ROUSSEAU HP, RAILLAT CR, JOFFRE FG, KNIGHT CJ, GINESTET MC. Treatment of femoropopliteal stenosis by means of self-expandable endoprostheses: mid term results. *Radiology* 1989; 172: 961–964.
- 120 ADAR R, CRITCHFIELD GC, EDDY DM. A confidence profile analysis of the results of femoro-popliteal percutaneous transluminal angioplasty in the treatment of lower leg ischaemia. *J Vasc Surg* 1989; 10: 57–67.
- 121 BELL PFR. Indications for aortoiliac and aortofemoral bypass grafts for lower limb ischaemia. In: GREENHALGH RM, ed. *Indications in Vascular Surgery*. Philadelphia: W. B. Saunders 1988; 189–213.
- 122 INAHARA T. Evaluations of endarterectomy for aortoiliac and aortofemoral occlusive disease. *Arch Surg* 1975; 110: 1458–1462.
- 123 RUTHERFORD RB, JONES DN, BERGENTZ SE, et al. Factors affecting the patency of infrainguinal bypass. *J Vasc Surg* 1988; 8: 236–246.
- 124 BREWSTER DC, LASALLE AJ, DARLING C. Comparison of above knee and below knee anastomosis in femoropopliteal bypass grafts. *Arch Surg* 1981; 116: 1013–1018.
- 125 HARRIS PL, HOW TV, JONES DR. Prospectively randomised clinical trial to compare *in situ* and reversed saphenous vein grafts for femoropopliteal bypass. *Br J Surg* 1987; 74: 252–255.
- 126 ASCER E, VEITH FJ, GUPTA SK, et al. Short vein grafts: a superior option for arterial reconstructions to poor or compromised outflow tracts. *J Vasc Surg* 1988; 7: 370–378.
- 127 BERGVIST D, EINARSSON E, NORGREN L, TROENG T. A comprehensive regional vascular registry: how is the population served? In: GREENHALGH RM, HOLLIER LH, eds. *The Maintenance of Arterial Reconstruction*. London: W. B. Saunders, 1991; 441–454.
- 128 DARDIK H, KHAN M, DARDIK I, SUSSMAN B, IBRAHIM IM. Influence of failed vascular bypass procedures in conversion of below knee to above knee amputation levels. *Surgery* 1982; 91: 64–69.
- 129 PATEL KC, SEMEL L, CLAUSSE RH. Extended reconstruction rate for limb salvage with intraoperative pre-construction angiography. *J Vasc Surg* 1988; 7: 531–538.
- 130 SCOTT DJA, VOWDEN P, BEARD JD, HORROCKS M. Non-invasive estimation of peripheral resistance using pulse generated runoff before femorodistal bypass. *Br J Surg* 1990; 77: 391–395.
- 131 PARVIN SD, EVANS DH, BELL PRF. Peripheral resistance measurement in assessment of severe peripheral vascular disease. *Br J Surg* 1985; 72: 751–753.
- 132 WISEMAN S, KENCHINGTON F, DAIN R, et al. Influence of smoking and plasma factors on patency of femoro-popliteal vein grafts. *Br Med J* 1989; 299: 643–647.
- 133 MOODY P, GOULD DA, HARRIS PL. Vein graft surveillance improves patency in femoro-popliteal bypass. *Eur J Vasc Surg* 1990; 4: 117–121.
- 134 WOLFE JHN, THOMAS ML, JAMIESON CW, BROWSE NL, BRUNAND KG, RUTT DL. Early diagnosis of femorodistal graft stenoses. *Br J Surg* 1987; 74: 268–270.
- 135 GRIGG MJ, NICOLAIDES AN, WOLFE JHN. Femorodistal vein bypass graft stenoses. *Br J Surg* 1988; 75: 737–740.
- 136 RUTHERFORD RB. Selection of patients for reoperation for failed reconstructions. *Acta Chir Scand* 1987; 538 (suppl): 24–30.
- 137 COLLIER P, ASCER E, VEITH FJ, GUPTA SK, NUNEZ AA. Acute thrombosis of arterial grafts. In: BERGAN JJ, YAO JST, eds. *Vascular Surgical Emergencies*. New York: Grune & Stratton, 1987; 517–528.
- 138 YAO JST, McCARTY WJ. Surgical correction of haemodynamic failure of bypass grafts. In: BERGAN JJ, YAO JST, eds. *Reoperative Arterial Surgery*. New York: Grune & Stratton, 1986; 257–270.
- 139 CEDERBERG PA, PRITCHARD DJ, JOYCE JW. Doppler-determined segmental pressure and wound healing in amputations for vascular disease. *J Bone Joint Surg* 1983; 65A: 363–365.
- 140 HARRIS P, MOODY P. Amputations. In: DORMANDY JA, STOCK G, eds. *Critical Limb Ischaemia: its Pathophysiology and Management*. Berlin: Springer-Verlag, 1990; 87–95.
- 141 STONER HB, TAYLOR L, MARCUSON RW. The value of skin temperature measurements in forecasting the healing of a below knee amputation for end stage ischaemia of the leg in peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Surg* 1989; 3: 355–361.
- 142 GILL GV, ALBERTI KGMM. Surgery and diabetes. *Hosp Update* 1989; 15: 327–336.
- 143 BÖHME H, BRÜLSAVER M, HÄRTEL U, BOLLINGER A. Kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von I.A. PGE, Infusionen bei Peripherer Arterieller, Verschlusskrankheit in Stadium und IV. *Vasa* 1987; 20 (suppl): 206–208.
- 144 SAKAGUCHI S. Prostaglandin E<sub>1</sub> intra-arterial infusion therapy in patients with ischemic ulcer of the extremities. *Int Angiol* 1984; 3: 39–42.
- 145 NIZANKOWSKI R, KROLIKOWSKI W, BEILATOWICZ J, SZCZEKLIK A. Prostacyclin for ischemic ulcers in peripheral arterial disease: a random-assignment, placebo-controlled study. *Thromb Res* 1985; 37: 21–28.



- 146 NEGUS D, IRVING JD, FRIEDGOOD A. Intra-arterial prostacyclin compared to praxilene in the management of severe lower limb ischaemia: a double-blind trial. *J Cardiovasc Surg* 1987; 28: 196-199.
- 147 EKLUND AE, ERIKSSON G, OLSSON AG. A controlled study showing significant short term effect of prostaglandin E<sub>1</sub> in healing of ischaemic ulcers of the lower limb in man. *Prostaglandins Leukot Med* 1982; 8: 265-271.
- 148 SCHULER JJ, FLANIGAN DP, HOLCROFT JW, URSprung JJ, MOHRLAND JS, PYKE J. Efficacy of prostaglandin E<sub>1</sub> in the treatment of lower extremity ischemic ulcers secondary to peripheral vascular occlusive disease. *J Vasc Surg* 1984; 1: 160-170.
- 149 TELLES GS, CAMPBELL WB, WOOD RFM, COLLIN J, BAIRD RN, MORRIS PJ. Prostaglandin E<sub>1</sub> in severe lower limb ischaemia: a double-blind controlled trial. *Br J Surg* 1984; 71: 506-508.
- 150 DIEHM C, HÜBSCH-MÜLLER C, STAMMLER F. Intravenöse Prostaglandin E<sub>1</sub>-Therapie bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (AVK) im Stadium III: Eine doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. In: HEIDRICH H, BÖHME H, ROGAI W, eds. *Prostaglandin E<sub>1</sub>-Wirkungen und therapeutische Wirksamkeit*. Heidelberg: Springer-Verlag, 1988; 133-143.
- 151 TRÜBESTEIN G, DIEHM C, GRUSS JD, HORSCH S. Prostaglandin E<sub>1</sub> in advanced occlusive arterial disease: results of a multi-centre study. *Vasa* 1987; 17 (suppl): 39-43.
- 152 TRÜBESTEIN G, VON BARY S, BREDDIN K, et al. Intravenous prostaglandin E<sub>1</sub> versus pentoxifylline therapy in chronic arterial occlusive disease—a controlled randomised multicenter study. *Vasa* 1989; 28: 44-49.
- 153 BELCH JFF, MCKAY A, MCARDLE B, et al. Epoprostenol (prostacyclin) and severe arterial disease: a double-blind trial. *Lancet* 1983; i: 315-317.
- 154 CRONENWEIT JL, ZELENCK GB, WHITEHOUSE WM, LINDENAUER SM, GRAHAM LM, STANLEY JC. Prostacyclin treatment of ischemic ulcers and rest pain in unreconstructible peripheral arterial occlusive disease. *Surgery* 1986; 100: 369-375.
- 155 HOSMANN V, AUEL H, SCHRÖR K. Placebo kontrollierte Cross-over-Studie über die Wirkung von Iloprost (ZK 36374) auf fortgeschrittene Stadien der arteriellen Verschlusskrankheit. In: Trübestein G, ed. *Konservative Therapie arterieller Durchblutungsstörungen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1986; 186-91.
- 156 BALZER K, BECHARA G, BISLER H, et al. Placebo-kontrollierte, doppel-blinde Multicenterstudie zur Wirksamkeit von Iloprost bei der Behandlung ischämischer Ruheschmerzen von Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen. *Vasa* 1987; 20 (suppl): 379-381.
- 157 DIEHM C, ABRI O, BAITSCH G, et al. Iloprost ein stabiles Prostacyclin-derivat bei arterieller Verschlusskrankheit im Stadium IV. *Dtsch Med Wochenschr* 1989; 114: 783-788.
- 158 NORGREN L, ALWMARK A, ÅNGQVIST KA, et al. A stable prostacyclin analogue (iloprost) in the treatment of ischaemic ulcers of the lower limb: a Scandinavian-Polish placebo-controlled, randomised multicentre study. *Eur J Vasc Surg* 1990; 4: 463-467.
- 159 BROCK FE, ABRI O, BAITSCH G, et al. Iloprost in der Behandlung ischaemischer Gewebsläsionen bei Diabetikern. *Schweiz Med Wochenschr* 1990; 120: 1477-1482.
- 160 HOFFMANN U, YANAR A, FRANZECK UK, EDWARDS JM, BOLLINGER A. The frequency histogram—a new method for the evaluation of laser Doppler flux motion. *Microvasc Res* 1990; 40: 293-301.
- 161 FRANZECK UK, LEU AJ, GEIGER M, HUCH A, BOLLINGER A. Transcutaneous oxygen tension measurements in combination with capillaroscopy and laser Doppler fluxmetry in limb ischaemia. *Int J Microcirc* 1990; 9 (suppl 1): 143.
- 162 KVERNEBO K, SLAGSVOLD CE, GJØLBERG T. Laser Doppler flux reappearance time (FRT) in patients with lower limb atherosclerosis and healthy controls. *Eur J Vasc Surg* 1988; 2: 171-176.
- 163 CAMPBELL WB. Sympathectomy for chronic arterial ischaemia. *Eur J Vasc Surg* 1988; 2: 357-364.
- 164 CROSS FW, COTTON LT. Chemical sympathectomy for ischaemic rest pain. *Am J Surg* 1985; 150: 341-345.
- 165 BARNES RW, BAKER WH, SHANIK G, MAIXNER W, HAYES AC, LIN R, CLARKE W. Value of concomitant sympathectomy in aortoiliac reconstruction: results of a prospective randomised study. *Arch Surg* 1977; 112: 1325-1330.
- 166 JACOBS MJHM, JORNING PJG, BECKERS RCY, et al. Foot salvage and improvement of microvascular blood flow as a result of epidural spinal cord electrical stimulation. *J Vasc Surg* 1990; 12: 354-360.
- 167 JACOBS JHM, SLAAF DW, RENEMAN RS. Dorsal column stimulation in critical limb ischaemia. *Vasc Med Rev* 1990; 1: 215-220.
- 168 Intentional hemodilution. In: MESSMER K, SCHMID-SCHONBEIN H, eds. *Bibliotheca Haematologica*. Basel: Karger, 1975.
- 169 DORMANDY J. The dangerous red cell: Fahreus Award lecture. *Clin Hemorheol* 1984; 4: 115-132.
- 170 Diabetes Care and Research on Diabetes in Europe. The Saint Vincent Declaration, by the Regional Office of WHO and IDF. Saint Vincent, Italy, October 1989.
- 171 CUNDY TF, EDMONDS ME, WATKINS PJ. Osteopenia and metatarsal fractures in diabetic neuropathy. *Diabetic Med* 1985; 2: 461-464.
- 172 McLOUGHLIN GA, HELSBY CR, EVANS CC, CHAPMAN DM. As association of HLA-A9 and HLA-B5 with Buerger's disease. *Br Med J* 1976; 2: 1165-1166.
- 173 FIESSINGER JN, SCHAFFER N, FOR THE TAO STUDY. Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangiitis obliterans. *Lancet* 1990; 335: 555-557.
- 174 HEISS HW, JUST H, MIDDLETON D. Reocclusion prophylaxis with dipyridamole combined with acetylsalicylic acid following PTA. *Angiology* 1990; 41: 263-269.
- 175 ANTIPLATELET TRIALLISTS' COLLABORATION. Final Report of Second Cycle. *Br Med J*; in press.
- 176 GRIFFITH CDM, HARRISON JD, GREGSON RHS, MAKIN GS, HOPKINSON BR. Transluminal iliac angioplasty with distal bypass surgery in patients with critical limb ischaemia. *J R Coll Surg Edinb* 1989; 34: 253-255.
- 177 DARKE S, LAMONT P, CHANT A, et al. Femoro-popliteal vs femoro-distal bypass grafting for limb salvage in patients with an "isolated" popliteal segment. *Eur J Vasc Surg* 1989; 3: 203-207.
- 178 O'MARA CS, KILRORE TL, McMULLAN MH, MAPLES MD, HOLLINGSWORTH JF, TYLER HB. Distal bypass for limb salvage in very elderly patients. *Am J Surg* 1987; 53: 66-70.
- 179 VEITH FJ, ASCER E, GUPTA SK, et al. Tibiotibial vein bypass grafts: a new operation for limb salvage. *J Vasc Surg* 1985; 2: 552-557.
- 180 TAYLOR LM, PHINNEY ES, PORTER JM. Present status of reversed vein bypass for lower extremity revascularisation. *Vasc Surg* 1986; 3: 288-297.
- 181 TAYLOR LM, EDWARDS JM, PORTER JM, PHINNEY ES. Reverse vein bypass for infrapopliteal arteries: modern results are superior to or equivalent to in-situ bypass for patency and for vein utilisation. *Ann Surg* 1987; 205: 290-297.
- 182 SCHWARTEN DE, CUTCLIFF WB. Arterial occlusive disease below the knee: treatment with percutaneous transluminal angioplasty performed with low-profile catheters and steerable guide wires. *Radiology* 1988; 169: 71-74.
- 183 MYHRE H, SAETHER O. When should arteriovenous fistula be used with femorodistal bypass? In: GREENHALGH RM, HOLLIE LH, eds. *The Maintenance of Arterial Reconstruction*. London: W. B. Saunders, 1991; 421-427.
- 184 TYRRELL M, WOLFE J. Vein collars make femorocrural PTF grafts worthwhile. In: GREENHALGH RM, HOLLIE LH, eds. *The Maintenance of Arterial Reconstruction*. London: W. B. Saunders, 1991; 45-55.