

Raynaud Fenomeninde Konservatif Medikal Tedavi Modalitelerimizin Değerlendirilmesi

Ufuk Yetkin*, Özalp Karabay**, Mert Kestelli*

* Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İzmir

** Alsancak Devlet Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Uzmanı, İzmir

ÖZET

Amaç: Raynaud Fenomeninin patofizyolojisini geniş ölçüde anlayabilmemiz son yıllardaki prostoglandin metabolizması, mikrodolaşım ve endotel hücrelerinin rolü konusundaki araştırmalar sonucu elde olunan ümit verici gelişmeler sayesinde olmuş ve yeni tedavi modalitelerinin benimsenmesini de sağlamışlardır.

Materyal ve metod: Polikliniklerimize 1999-2001 yılları arasında başvuran primer Raynaud Fenomeni tanılanmış 60 olgu 3 ayrı gruba eşit olarak bölünmüştür. Hastalara uygulanan tüm konservatif önlemlerin (tütün alımının durdurulması, soğuktan korunma, vs) yanısıra Grup I'de nifedipin + aspirin + pentoksifilin protokolü uygulanmış, Grup II'de ek olarak prazosin ilave edilmiş ve Grup III'de de prazosin yerine nitroglicerlin TTS bantları eklenmiş ve aylık periyodik takiplerinin yanısıra tedavilerinin 6. aylarında anamnestik subjektif semptomları ve soğuk su stres testleriyle tekrar değerlendirilmişlerdir.

Sonuçlar: Olgulara uygulanan tedavi protokolleri sonrasında 60 olgudan 43'ünde (%71.6) anamnestik tam düzelme (en yüksek oran Grup II'de, %80) ve 40'ında (%66.6) patolojik sonuçlu başlangıç soğuk su stres testinin normale girelediği (en yüksek oran yine Grup II'de, %80) saptanmıştır. Kalsiyum kanal blokörleri ile elde edilen tedavi sonuçlarının daha yüz güldürücü olmasının bilinmesinin yanısıra, prazosin veya nitroglicerlin preparatlarının kombine edilmesiyle sinerjistik etkileri sayesinde daha yüksek oranda palyatif sonuçları elde etmenin mümkün olacağı görüşündeyiz.

Anahtar Kelimeler: Raynaud Fenomeni, tedavi, nifedipin

SUMMARY

EVALUATION OF CONSERVATIVE MEDICAL THERAPY MODALITIES IN RAYNAUD PHENOMENON

Purpose: Studies about prostaglandin metabolism, microcirculation and role of endothelial cells in recent years increased our understanding for Raynaud phenomenon pathophysiology and new therapy modalities could developed.

Material and Method: Sixty patients with primary Raynaud phenomenon, admitted to our outpatient clinics between 1999 and 2001, divided to three groups. We applied conservative precautions to all cases (cessation of smoking, prevention from cold etc.). Also nifedipin + aspirin + pentoxifyllin protocol had been used in Group I, prazosin was added to this protocol in Group II and in Group III instead of prazosin, nitroglycerin TTS bands were used. Cases were followed monthly and at sixth month they were evaluated with anamnestic subjective symptoms and cold water stress tests.

Results: After applying therapy protocols in 43 of 60 cases we determined total anamnestic improvement (Group II had the highest rate, 80%) and in 40 cases (66.6%) initial cold water stress test's pathological result returned to normal (Group II had the highest rate). Therapy results are better with calcium channel blockers and combining them with prazosin or nitroglycerin increase the paliative result rates with a synergistic effect.

Key Words: Raynaud Phenomenon, treatment, nifedipin.

Ilk kez 1862 yılında 25 hastalık yayınında sempatik hiperaktiviteyi neden gösteren Maurice Raynaud tarafından tanımlanan tabloyu daha sonraları Hutchinsonson epizodik digital iskemi olarak özetleyerek bu fenomenin

etyolojisi farklı birçok hastalığa eşlik edebileceğini belirtmiştir.

1932 yılında Allen ve Brown bu tabloyu benign idyopatik ve sistemik hastalıklarla birlikte olmaksızın gelişen Raynaud Sendromu ve eşlik

eden sistemik bir hastalıkla beraber benzer semptomların görüldüğü Raynaud Fenomeni olarak ikiye ayrılmasının gerekliliğini savunmuşlardır (1,2).

Lewis ve Pickering hastalığın genellikle benign bir klinik gidiş gösterdiğini vurgulamışlardır. 1957 yılında Gifford ve Hines, Raynaud fenomenine eşlik eden sistemik hastalığın daha sonra ortaya çıktığını bulgulamışlardır. 1960'da da Takats ve Fowler erken dönemde eşlik edebilecek hastalığın araştırılması gerekliliğini belirtmişlerdir.

Raynaud fenomeni, emosyonel strese veya soğuğa maruz kalma ile ortaya çıkan, çoğunlukla ekstremitelerin distalindeki küçük arterler ve arteriollerdeki vazospazmla karakterize epizodik ataklar gösteren bir tablodur. Genellikle el ve el parmaklarını etkileyen tablo; kendini soğukluk, morarma ve hissizleşme semptomları ile belli eder. Parmak arter ve arteriollerinde vazospazm atakları genelde 30-60 dakikada tamamlanır, ancak ender olarak büyük doku kaybına neden olacak boyuta ulaşır. İkincil Raynaud fenomeninde altta yatan hastalığa ait patolojik değişiklikler görülür. Son yıllardaki prostoglandin metabolizması, mikrodolaşım ve endotel hücrelerinin rolü konusundaki araştırmalar sonucu elde olunan ümit verici gelişmeler Raynaud fenomeninin patofizyolojisini geniş ölçüde anlamamızı sağlayabilmiş ve tedavide yeni yaklaşımları benimsememize neden olmuşlardır.

MATERYAL VE METOD

1999-2001 yılları arasında polikliniklerimize başvuran benign idyopatik primer Raynaud Fenomeni tanılanan 60 olgu çalışmaya alınmıştır.

Çalışmamız prospektiftir. Klinikten sorumlu primer patolojisi Raynaud Fenomeni olan ve eşlik eden sistemik bir hastalık saptanmamış olgular üç gruba ayrılarak çalışmaya alınmıştır.

Olguların primer Raynaud Fenomeni (RFen) tanısına tipik klinik tablo anamnezinin alınması ve hastalığın ilerleyici özellik göstermesinin belirlenmesinin yanında poliklinik şartlarında uygulanımı en kolay, hızlı, pratik olan ve spesivitesi yüksek olarak bilinen "soğuk su stres testi" yardımıyla (Lewis'in üçlü bulgusunun tanımlanmasıyla) ulaştık. Radyolojik tetkiklerinin yardımıyla torasik çıkım darlığı patolojilerini, ilgili fizik bakı testlerini de uygulayarak dışladık. Ayrıca hastaların altta yatabilecek özellikle konnektif dokuya ait sistemik bir patolojiye sekonder gelişmiş RFen olabilmeleri göz önüne alınarak dahiliye polikliniği açısından taranımları da gerçekleştirildi ve 60 olgunun da primer RFen arz ettiği saptandı. Hastalara gruplandırılmalarına göre 6 ay süreyle 3 ayrı tedavi protokolü uygulandı ve periyod içinde aylık periyodik bakıları gerçekleştirildi. Bütün gruplardaki hastaların soğuk ve bütün kullanımından kaçınmaları ile oral kontraseptif ve β -adrenerjik blokör kullanmaları gibi ek konservatif tedavi protokolü uygulamalarına da uymaları sağlandı.

Grup I'de yer alan 20 hastanın ortalama yaşı 38 olup (17-58 yaş arasında) uygulanan tedavi protokolü nifedipin + aspirin + pentoksifilinden oluşuyordu. Grup II'deki 20 hastanın ortalama yaşı 36 olup (18-61 yaş arasında) uygulanan tedavi protokolü nifedipin + aspirin + pentoksifilin + prazosinden oluşuyordu. Grup III'deki 20 hastanın da ortalama yaşı 41 olup (17-63 yaş arasında) aldıkları tedavi protokolü nifedipin + aspirin + pentoksifilin + nitrogliserinli TTS bantlarından ibaretti (Tablo 1).

Bütün hastalar 6. ay sonunda subjektif anamnestik değerlendirimi yanında soğuk su stres testinin yinelenerek uygulanmış tedavi protokolünün başarısına göre gruplandırmaları yeniden düzenlendi.

Tablo 1. Primer Raynaud Fenomeni Tanılanmış 60 Olgunun Tedavi Protokollerine Göre Gruplandırım Diagramı

	Ortalama Yaş	Cinsiyet	Olgu Sayısı	Uygulanan tedavi protokolü
Grup I	38(17-58 yaş)	17K, 3E	20(%33.3)	Nifedipin + aspirin + pentoksifilin
Grup II	36(18-61 yaş)	16K, 4E	20(%33.3)	Nifedipin + aspirin + pentoksifilin + prazosin
Grup III	41(17-63 yaş)	16K, 4E	20(%33.3)	Nifedipin + aspirin + pentoksifilin + nitrogliserin TTS bant
Toplam		49K, 11E	60(%100)	

SONUÇLAR

Ek tüm taramaları sonucunda primer RFen bulgulanmış ve 3 eşit grup altında toplanmış 60 hastamızın aylık periyodik poliklinik takipleri gerçekleştirilmiş ve ilgili tedavi protokollerinin 6. ayın sonunda tamamlanmasının ardından subjektif anamnestik bulguları standardize formlara işlenerek ardından soğuk su stres testiyle Lewis'in üçlü cevabına göre objektif değerlendirimleri yapılmıştır.

Grup I'deki hastalar uygulanan tedavi protokolü sonrası anamnestik değerlendirmede 12 olgunun (10K ve 2E) semptomatolojisinde palyasyon sağlandığı, diğer 8 olgu da düzenli tedavi protokolü ile hastalığın ekzazerbasyon gösterim periyodlarının yinelemediğini vurguladılar. Bu 12 hastanın 11'inde daha önce patolojik sonuç veren soğuk su stres testinin normale döndüğünü de saptadık.

Grup II'deki hastalar da 6 aylık tedavilerinin sonrasında anamnestik değerlendirmede 16 olgunun (13K ve 3E) semptomlarının belirgin olarak regrese olduğunu, 3 olguda daha sınırlı gerileme gözlemlendiği ve 1 olgunun ise semptomlarında değişiklik olmadığı ancak ilerleyici özellik de arz etmediği belirlendi. Bu 16 olgunun da soğuk su stres testiyle daha önce patolojik olarak bulgulan test sonucu, tedavinin 6. ayının sonunda normal değere gerilemişti.

Grup III'de ise 15 olguda (13K ve 2E) anamnestik tam subjektif düzelme saptanmışken diğer 5 olgunun semptomlarında belirgin regres-

yon bulgulanmış ve hiçbir ekzazerbasyon atağı olmadığı ifadesi de elde olunmuştur. Bu 15 hastanın 13'ünde ilgili objektif testin normal değerlerde sonuçlandığı da belirlenmiştir.

Bu 6 aylık yoğun takip periyodlarında emosyonel açıdan 60 olgunun 12'sine psikolojik destek terapisi ilgili Psikiyatri polikliniklerimizde uygulanmış ve 3 gruba da dağılmış bu 12 hastanın ancak 6'sında (%50) medikal tedavi protokolüne tam cevap alınabilmişti. Grup II'de tedavi sonrası hiçbir değişiklik olmayan hasta da bu 12 olgunun içindeydi (Tablo 2).

Olgulara uygulanan medikal tedavi protokolleri sonrasında 60 olgudan 43'ünde (%71,6) anamnestik tam düzelme ve 40'ında (%66,6) patolojik sonuçlu başlangıç soğuk su stres testinin normale gerilediği saptanmıştır. Psikolojik destek terapisi alan 12 hastanın ancak 6'sında (%50) medikal terapiyle tam düzelme sağlanmış ve bunlar arasında Grup III'e uygulanmış protokolün en başarılı sonucu verdiği belirlenmiştir. Bu tedavi protokolleri arasında anamnestik ve soğuk su stres testlerinin 6. ay sonundaki sonuçları dikkate alındığında Grup II'deki protokolün optimal olduğu görülmüştür (1 olguda hiçbir regresyon görülmemesine rağmen).

Uygulanan tedavi protokollerindeki bazı ilaçların antihipertansif olmaları göz önüne alınarak hastalara gerekli uyarılarda (özellikle prazosinin ilk doz ortostatik antihipertansif özelliği) bulunulmuş ve periyodik takiplerinde bu parametreleri de özel olarak incelenmiştir.

Tablo 2. 3 Grubun da Uygulanmış Tedavi Protokolleri Sonrası 6. ayda Tedavi Sonuçlarına Göre Değerlendirilimleri

	6 aylık tedavi sonrası tam düzelen olgu sayısı	Semptomlarda belirgin regresyon saptanan olgu sayısı	Semptomları aynen devam eden ancak ekzazerbe olmayanlar	Psikolojik destek tedavisi uygulanan olgu sayısı	Psikolojik destek tedavisi uygulanan ve tam düzelme gösteren olgu sayısı
	Anamnestik	Soğuk su stres testi			
Grup I	12(10K ve 2E) (%50)	11(%55)	8(%40)	5(%25)	2(%40)
Grup II	16(13K ve 2E) (%80)	16 (%80)	3(%15)	1(%5)	4(%20)
Grup III	15 (13K ve 2E) (%75)	13 (%65)	2(%10)	-	3(%15)
Toplam (60 olgu)	43 (%71,6)	40 (%66,6)	13(%21,6)	1(%1,66)	12(%20)
					6(%10)

TARTIŞMA

Raynaud fenomeninin fizyopatolojisinde, teorik olarak vazokonstriksiyon, kan viskozitesinin artması ve mikrodolaşım bozukluğu (terminal vasküler yatağın anormal genişlemesine bağlı bozulmuş akım) olmak üzere üç ana etmen üzerinde yoğunlaşmaktadır (3,4). Klasik trifazik Raynaud atakları emosyonel stresle veya ellerin soğuğa maruz kalmasıyla başlar. Palmar ve distal arterler ile arteriollerde tam kapanma meydana gelir ve genellikle soğuk ortamın varlığında kalıcıdır. Atak, kendiliğinden düzelebilir veya hasta sıcak ortama girince sonlanır. Anaerobik ortamın ürünleri ile hipoksiye ikincil olarak kapillerler ve muhtemelen de venüller refleks olarak dilate olur. Sonuçta, arteriyal spazmdaki rölaksasyon dilate kapiller yatağa kan girişini serbestler, buradaki hızlı desatürasyon siyanoza yol açar. Sonradan parmaklarda kızarıklık olur ve bu faz, geçici dijital iskemiye izleyen reaktif hipereminin göstergesi olup dilate kapillerlere kan girişinin artışı ile açıklanır. Arteriyal spazmın rahatlaması ve arteriyal akım ile kapiller perfüzyonun normale dönmesi ile atak sonlanır.

Çok sayıda klinik çalışma kritik dijital arteriyal kapanma basıncının atağın başlaması için gerekli olduğunu ve iki ayrı patofizyolojik mekanizma ile meydana gelebildiğini savunmaktadır. Bu da obstruktif ve vazospastik olarak tanımlanmıştır ve bazı hastalarda her iki mekanizma da etkilidir (4,5).

Bir çalışmada da öngörülen neden olarak nitric oxide salınımının azalmasına bağlı periferik damarlarda endotelium depandan venodilatasyonun bozukluğu bulgulanmıştır (6).

Coffman ve Cohen çalışmalarında normal insanlarda hipotermi ile arteriovenöz şant akımında azalma olduğu, ancak kapiller akımın değişmediğini göstermelerine karşın Raynaud fenomenli hastalarda ise hem arteriovenöz şant akımının hem de kapiller akımın azaldığını ispatlamışlardır (7).

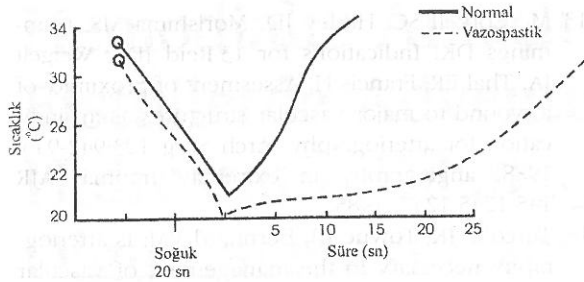
Vazospastik modunda trombositlerde alfa 2 adrenerjik reseptör miktarının önemli derecede yüksek düzeyde bulunduğu, obstruktif Raynaud fenomeninde ise normal düzeyde olduğu, bulgulanmıştır. Reseptör popülasyonundaki artış nörojenik aktivite, immünolojik mediatörler ve yüksek serotonin düzeyleri ile ilişkili olup bunların da etkileri vazospazm ile sonuçlanmaktadır. Bu da sempatik sinir transseksiyonu ile

efektif olarak vazospastik semptomların giderilememesini açıklayabilmektedir (8).

Son yıllarda yapılan araştırmaların neticesinde tanı için fenomenin en az iki yıldır devam ediyor olması gereklidir. Buna "Birincil Raynaud Fenomeni" veya yeni sınıflandırma gereği Raynaud Hastalığı denilir. Altta yatan hastalığa sekonder oluşan durum da "İkincil Raynaud Fenomeni" olarak adlandırılmaktadır (2,9). Konnektif doku hastalığı için gerekli özellikler olmasa da Raynaud fenomeni tanısı ile izlenen hastalarda anormal klinik ve radyolojik bulgular varsa "sınıflama yapılamayan konnektif doku hastalığı" olarak nitelendirilmeli ve şüpheli Raynaud fenomeni olarak kabul edilmelidir. Bu yeni sınıflandırma uyarınca Raynaud fenomeni primer, sekonder ve şüpheli olarak üç grupta toplanmaktadır (10).

Anamnez ve fizik bakıda patolojinin birincil Raynaud fenomeni mi olduğu yoksa ikincil ise altta yatan esas patolojinin belirlenmesi için gayret sarfedilmelidir. Saf vazospazmın bir belirti mi ya da sistemik bir hastalığın habercisi mi olduğu bulgulanmalıdır. Klinik tablo tipik anamnezle başlar. Tablo genelde ilerleyici özellik gösterir. Bazı hastalarda başlangıç ani ve dramatiktir. Solukluk, siyanoz ve kızarıklık devreleri olan fenomenin tipik üç fazı birbirini takip eder. 10-15 dakikalık ataklar, 30-60 dakika içinde geriler. Soğuk mevsimler tabloyu şiddetlendirir. Fenomenin gözlemlendiği atak anlarında parmaklarda karıncalanma hissi, uyuşma, iğne batması hissi ve hiperemi sırasında yanma duyulanımı oluşur (3,4). Parmaklarda soğukluk varolup his bozukluğu görülebilir. Hastalığın başlangıcında ağrı genelde bulgulanmaz. İleri devrelerde parmak uçlarında küçük çaplı nekroz alanları ve ülserler oluşur ki bunlara bu hastalığa özgü olarak "fare yeniği nekrozları" adı verilmektedir (11). Ağrı da bu safhada ortaya çıkmakta olup yaygın gangrene asla rastlanılmamaktadır.

Soğuk ve emosyonel uyarım ile epizodik dijital iskemi ve renk değişikliği yakınmaları olan hastalarda Raynaud fenomeni araştırılmalıdır. Anamnezde artralji, disfazi, kserostomi veya kseroftalmi varsa konnektif doku hastalıklarının varlığı desteklenir. Tanı için rutin biyokimyaya ek olarak eşlik eden esas hastalıkları bulgulamada serolojik, immünolojik ve iç organ tutulumlarını incelemek için özel incelemeler gerçekleştirilmelidir. Hiperviskoziteyi bulgulamak



Grafik 1. Soğuk su stres testinin, normal kişiler ile vazospastik Raynaud hastalığı taşıyan kişilerdeki sonuçlarının gösterildiği diagram.

için viskozite ve agregasyon testleri yapılmalıdır (9,12).

Soğuk su stres testi; Raynaud fenomeni tanısındaki en basit testtir. Hasta ellerini 30 sn süreyle buzlu su içinde tutar. 5 dakikalık aralarla 45 dakika boyunca parmak ucundan ısı ölçümleri yapılır. Test öncesi parmak ısı 30°C üstünde olmalıdır. Normal insanlarda 10 dakika içinde ısı dönerken, Raynaud'luda süre uzar (Grafik 1). Bu test spesifik olup sensitivitesi biraz düşüktür (3).

Raynaud fenomeni tedavisinde küratif bir metod olmadığı için hedef palyasyondur. Konservatif ve cerrahi olarak iki grupta yapılır. İlk önce altta yatan bir hastalık mevcutsa bu tedavi edilmelidir. Konservatif yaklaşımda hasta ile çok iyi bir diyalog kurulmalı ve hastalığının prognozunun iyi olup amputasyon gerekmeceği vurgulanmalıdır (13). Tedavide soğuk ve tütün kullanımından kaçınıldığında sonuçlar yüz güldürücüdür. Oral kontraseptif, β -adrenerjik blokör ve ergotamin kullanımından semptomatolojiyi alevlendirdiği için kaçınılmalıdır. Nikotin vazokonstriktör olduğu için hastanın sigara kullanmayı bırakması mutlak zorunluluktur. Hastalara bazen kış döneminde vazodilatör ajanlar ve kan viskozitesi üzerine etkili ajanlardan oluşan farmakolojik destek gerekebilir (4,14).

Sempatik sinir sistemine etki ederek vazodilatasyon yapan ajanlardan rezerpin, fenoksibenzamin, metildopa ve prazosin kullanılır. Düşük doz ve kombine ilaç kullanımında yan etkileri daha az olup, tavsiye edilen de budur.

Düz kas tonusu üzerine etkiyle vazodilatasyon yaratan nitrogliserin, nifedipin gibi Ca^{++} kanal blokörleri, prostoglandinler ve ketanserin gibi serotonin reseptör blokörü de tercih edilen ajanlardandır. Ca^{++} kanal blokörü kullanılır-

ken tedaviye prazosin gibi bir alfa reseptör blokörünün eklenmesi tedavide olumlu sinerjistik etkiyi doğurur (15).

Kan viskozitesi üzerine olan etkisiyle ön plana çıkan aspirin ketanserin ve prostasiklin trombosit agregasyonunu inhibe ederken pentoksifilin ile düşük molekül ağırlıklı dekstran, eritrosit fleksibilitesini artırarak görevlerini yaparlar (11,14).

Bahsedilen bu tedavi protokollerinden yarar görmeyen bazı ikincil Raynaud fenomenli olgularda sirkülasyondaki immunkompleksleri azaltarak platelet fonksiyonlarını değiştiren ve defibrinasyon sağladığı iddia edilen plazmaferesis işlemi denenebilir. Bunun etkisinin anormal serum proteinlerinin uzaklaştırılıp viskozitenin azaltılması olabileceğini savunanlar da vardır (16,17).

Raynaud fenomenli romatizmal hastalıklarda ekstremitelerde önemli ısı artışı sağlayan nitrogliserinli tapeler de uygulama alanı bulmuşlardır. Bu uygulamanın karnitinle kombinasyonunun olumlu etkileri daha da artırdığı öngörülmektedir. Fibrinolizis için stanozol, fibrinolitik stimulator ajan olarak kullanılabilir.

Özellikle vazospastik tipte ve küçük arterlerin oklüzyonu ile birlikte olan iskemik dijital ülserli hastalarda cerrahi tedavi olarak uygulanan sempatektomi girişiminin yararlılığını kesin gösteren bir preoperatif test varolmayıp, bunun öncesinde gerçekleştirilen ganglion blokajları da başarılı değildir. Servikotorasik sempatektomilerin uzun dönemdeki sonuçları genelde başarısız olup bunun nedeni de inkomplet sempatektomi, sempatik sinirlerde rejenerasyon veya denervasyon sonrası katekolamin hipersensitivitesidir. Bu nedenle cerrahi tedavinin kesin endikasyonları uzun süredir yakınmaları devam edip medikal tedaviye dirençli birincil Raynaud fenomeni ile medikal tedaviye cevap vermeyen arteriyel tıkanma nedenli dijital iskemili hastalara uygulanımıdır (11,14).

Sonuç olarak Raynaud fenomeninde tüm tedaviler semptomatik olup radikal küratif tedavisi yoktur (18). 1862 yılında Maurice Raynaud'nun da bildirdiği gibi bu fenomen tam olarak aydınlatılmamış olup sağaltımı için radikal çözümler yeterince geliştirilememiştir. Farklı kliniklerde yapılan çok sayıda olgu içeren çalışmalarda Ca^{++} kanal blokörleri ile elde edilen sonuçların bir miktar daha yüz güldürücü olduğu

saptanmıştır. Biz de bu çalışmamızda bunların yanısıra kan viskozitesi ve trombosit agregasyonuna etki eden aspirin ile eritrosit fleksibilitesini sağlayan pentoksifilin yanında sinerjistik etkiyi artırarak düşük doz alım avantajını getiren prazosin ya da nitrogliserin preparatlarının kombin edilmesiyle daha yüksek oranda palyatif sonuçların elde olunacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Yılmaz AT, Arslan M, Demirkılıç U, Özal E, Kuralay E, Tatar H, Öztürk ÖY: Missed arterial injuries in military patients. *Am J Surg*. 173:110-114, 1997.
2. Perry MO: Complications of missed arterial injuries. *J Vasc Surg* 17:399-407, 1993.
3. Feliciano DV, Cruse PA, Burch JM, Bitondo CG: Delayed diagnosis of arterial injuries. *Am J Surg* 154:579-584, 1987.
4. Douglas BH, Fred AW, Albert EY: Changing perspectives in the diagnosis of peripheral vascular trauma. *Semin Vasc Surg* 11:255-260, 1998.
5. Oller DW, Rutledge R, Clancy T, Cunningham P, Thomason M, Meredith W, Moylan J, Baker CC: Vascular injuries in a rural state: a review of 978 patients from a state trauma registry. *J Trauma* 32:740-746, 1992.
6. Pretre R, Bruschweiler I, Rossier J, Chilcott M, Bednarkiewicz M, Kürsteiner K, Kalangos A, Hoffmeyer P, Faidutti B: Lower limb trauma with injury to the popliteal vessels. *J Trauma* 40:595-607, 1996.
7. Dennis JW, Frykberg ER, Crump JM, Vines FS, Alexander RH: New perspectives on the management of penetrating trauma in proximity to major limb arteries. *J Vasc Surg* 11:85-93, 1990.
8. Weaver FA, Yellin AE, Bauer M, Oberg J, Ghalanbor N, Emmanuel RP, Applebaum RM, Pentecost MJ, Shorr RM: Is arterial proximity a valid indication for arteriography in penetrating extremity trauma? A prospective analysis. *Arch Surg* 125:1256-1260, 1990.
9. Menzolian JO, Doyle JE, LoGerfo FW, Cantelmo N, Weitzman AF, Sequiera JC: Evaluation and management of vascular injuries of extremities. *Arch Surg* 118:93-95, 1983.
10. Sirinek KR, Levine BA, Gaskill HV, Root HD: Reassessment of the role of routine operative exploration in the vascular trauma. *J Trauma* 21:339-344, 1981.
11. Richardson JD, Vitale GC, Flint LM: Penetrating arterial trauma. *Arch Surg* 122:678-683, 1987.
12. McCormick TM, Burch BH: Rutine angiographic evaluation of neck and extremity injuries. *J Trauma* 19:384-390, 1979.
13. Mc Corkell SC, Harley JD, Morishima MS, Cummings DK: Indications for 13.Reid JDS, Weigelt JA, Thal ER, Francis H: Assesment of proximity of a wound to major vascular structures as an indication for arteriography. *Arch Surg* 123:942-946, 1988. angiography in extremity trauma. *AJR* 145:1245-1247, 1985.
14. Turcotte JK, Towne JB, Bernhard VM: Is arteriography necessary in the management of vascular trauma of the extremities? *Surgery* 84:557-562, 1978.
15. Rutherford RB: Diagnostic evaluation of extremity vascular injuries. *Surg Clin North Am* 68:683-691, 1988.
16. Dennis JW, Frykberg ER, Veldenz HC, Huffman S, Menawat SS: Validation of nonoperative management of occult vascular injuries and accuracy of physical examination alone in penetrating extremity trauma: 5-to 10-year follow-up. *J Trauma* 44:243-253, 1998.
17. Bynoe RP, Miles WS, Bell RM, Greenwold DR, Sessions G, Haynes JL, Rush DS : Noninvasive diagnosis of vascular trauma by duplex ultrasonography. *J Vasc Surg* 14:346-352, 1991.
18. Stain SC, Yellin AE, Weaver FA, Pentecost MJ: Selective management of nonocclusive arterial injuries. *Arch Surg* 124:1136-1141, 1989.
19. Fryberg ER, Crump JM, Dennis JW, Vines FS, Alexander RH: Nonoperative observation of clinically occult arterial injuries: a prospective evaluation. *Surgery* 109:85-96, 1991.
20. Robbs JV, Carrin AA, Kadwa AM, Masrs M: Traumatic arteriovenous fistula: experience with 202 patients. *British Journal of surgery* 81:1296-1299, 1994.
21. McCready RA, Logan NM, Daughery ME, Mattingly SS, Crocker C, Hyde GL: Long term results with autogenous tissue repair of traumatic extremity vascular injuries. *Ann Surg* 206: 804-808, 1987.
22. Feliciado DV, Mattox KL, Graham JM, Bidonto CG: Five-year experience with PTFE grafts in vascular wounds. *J Trauma* 25: 71-82, 1985.
23. du Toit DF, Strauss DC, Blaszczyk M, de Villiers R, Warren BL: Endovascular treatment of penetrating thoracic outlet arterial injuries. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 19:5:489-95,2000.
24. Cooper SG: Complication of subclavian vein catheterization: treatment with coil embolization. *J Vasc Interv Radiol* 10:665-666, 1999.
25. Risberg B, Lonn L: Management of vascular injuries using endovascular techniques. *Eur J Surg* 166:196-201, 2000.
26. Parodi JC, Schönholz C, Ferreria LM, Bergan J: Endovascular stent-graft treatment of traumatic arterial lesions. *Ann Vasc Surg* 13:2:121-129, 1999.