

DİSTAL YATAK YOKLUĐUNDA UYGULANAN İLOPROST SONRASI KLİNİK İYİLEŞME

CLINICAL HEALING AFTER ILOPROST IN POOR DISTAL ARTERIAL BED

Fatih İSLAMOĐLU, M. Fatih AYIK, Özbek BERBER, Hakan POSACIOĐLU, SaĐURMAZ
Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir

Özet

Amaç: Çalđınamada kronik ciddi alt ekstremite iskemisi olan olgular ve distal yatak cerrahi tedaviye uygun olmayan olgularda alternatif bir tedavi iloprost uygulamasının etkinliği ve klinik faydalarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır

Yöntem: İloprost uyguladđımız 16 olgu klinik yanıtları açısından değerlendirilmiştir. Krural arterlerin proksimalindeki darlıklara yönelik olarak 8 olguda bypass operasyonları uygulanmıştır. Bypass uygulanan olgular kombine tedavi, uygulanamayanlar medikal tedavi gruplarına ayrılarak tedaviye yanıtları karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Olgular değerlendirilirken; istirahat ağrısının gerilemesi, ağrı kesici ihtiyacının azalması, ekstremitedeki lezyonların iyileşmesi, ABI (ayak bileği / kol basıncı indeksi) ve yürüme mesafesinin artması esas alınmıştır.

Bulgular: Tedavi sonrasında tüm olguların ağrı şiddetinin azaldığı, ağrı kesici ihtiyacının düştüsü ve yürüme mesafelerinin arttığı gözlemlenmiştir. Tedavi sonrasında Fontaine evrelemesine göre olguların evrelerinde gerileme sağlanmıştır. Kombine tedavi grubunda ABI değerindeki iyileşme medikal tedavi grubundan anlamlı derecede üstün olmuştur.

Sonuç: Olgularımızda iloprost uygulamasının distal yatak cerrahiye uygun olmayan olguların yanında proksimal darlıklara yönelik bypass cerrahisi ile kombine kullanımının klinik faydaları gözlemlenmiştir. Daha fazla sayıda olgu içeren prospektif çalđımlar ile iloprostun etkinliğinin belirlenip, rutin tedavide faydalı bir alternatif olabileceğini düşünüyoruz. (Damar Cer Der 2006;15(1):21-24).

Anahtar Kelimeler: İloprost, kritik iskemi, periferik arter hastalığı

Abstract

Purpose: In this study, we evaluated to effectiveness and clinical benefit of iloprost that alternative therapy in patients with chronic and critical lower limb ischemia who were not candidate for surgery because of poor distal arterial bed.

Methods: Clinical response for iloprost administration evaluated in sixteen patients. Surgery was performed to bypass stenoses located proximal to crural arteries in 8 patients. Patients were grouped into combined treatment group in which patients who had a bypass procedure were included, and medical treatment group in which patients who had only iloprost administration were included. A comparative analysis of improvement in clinical findings was performed between two groups. Recession of rest pain, reduce of need for analgesic drug usage, healing of limb wound, ABI (ankle / brachial pressure index) and increasing of walk interval without pain evaluated in this cases.

Results: After the therapy, pain severity and need for analgesic drug were reduced and walk interval increased in all patients. Patient's Fontaine class was decreased after the therapy. Improvement in ABI of combined treatment group was better than that of medical therapy group.

Conclusion: Iloprost usage may be useful in patient's with poor arterial distal bed and may also benefit in combining of the surgery in proximal arterial stenosis. We think that by determination of iloprost effectivity with prospective randomized studies with more cases, it can be a valuable alternative for routine therapy. (Turkish J Vasc Surg 2006;15(1):21-24).

Keywords: Iloprost, critical ischemia, peripheral arterial disease

Doç. Dr. Fatih İslamođlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
35100 Bornova, İzmir-Türkiye
Telefon:0232 3882866
Fax:0232 3390002
e-mail: fatih.islamoglu@ege.edu.tr
fislam@med.ege.edu.tr

GİRİŞ

Periferik arter hastalarında ciddi istirahat ağrısı olması (Fontaine Evre III) ve bölgesel doku nekrozu ile ülserlerin varlığı (Fontaine Evre IV) ekstremitte hayatın tehlikede olduğuna ifaret eder^(1,2) (tablo 1). Uygun olan hastalarda cerrahi ya da giriffimsel anjiyografik yöntemler ile tedavi sağlanmaktadır. Ancak fiddetli iskemisi olan olguların yaklaşık %39'unda rekonstrüktif bir cerrahi uygun olamamaktadır ve bu hastaların ancak %25'inin ekstremitesi kurtulabilmektedir⁽³⁾. Son dönemlerde, özellikle bu tip hastalarda intravenöz prostaglandin E1 ve I2 uygulamalarının faydalarını değerlendiren çffitli çalışmalar bildirilmiştir^(4,5). Bizim çalışmamızda da kronik ciddi alt ekstremitte iskemisi olan ve distal yataca cerrahi tedaviye uygun olmayan veya sadece proksimal stenotik lezyonlar için cerrahi uygulanıp distal yataca cerrahi fians bulunmadığı olgularda alternatif bir tedavi olarak iloprost (prostaglandin I2 analoğu) uygulamasının etkinliği ve klinik faydalarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Tablo 1: Fontaine Evrelendirmesi

Evre	Klinik
I	Aseptomatik
IIa	Hafif Kladiasyon
IIb	Orta-fiddetli kladiasyon
III	İstirahat ağrısı
IV	Ülser ya da gangren

HASTALAR VE YÖNTEM

Kliniğimizde Ocak 2004- fiubat 2005 tarihleri arasında iloprost uygulanmış olan 16 olgu tedaviye olan klinik yanıtları açısından değerlendirilmiştir (tablo 2). Bu olgulardaki klinik yanıt olarak; istirahat ağrısının gerilemesi, ağrı kesici ihtiyacının azalması, ekstremitedeki lezyonların iyileşmesi ve yürüme mesafesinin artması esas alınmıştır. Çalışmaya alınanların 6'sı bayan, 10'u erkek ve ortalama yaşı 61,87 ± 12,93 yıl idi. Diyabetik olan olgu sayısı 7 olup bunların tümü insülin kullanmakta ve genel olarak regüle kan şekeri değerlerine sahip olgulardır. Tüm

olguların damarsal patolojileri DSA (dijital substraksiyon anjiyografisi) yöntemi ile görüntüledi. Hastaneye yatırlıklarında olguların ABI (ankle / brachial: ayak bileği / kol sistolik basınç oranı) basınç indeksleri ölçülmüştü ve Fontaine evrelemesine göre dereceleri belirlenmiştir. Olgulara hastaneye yatırlıktan sonra 0.5-2 ng/kg/dk. dozdan günde 6 saat intravenöz infüzyonla 21-28 gün iloprost tedavisi uygulanmıştır. Krural arterlerin proksimalindeki darlıklara yönelik olarak 8 olguda bypass operasyonları uygulanmıştır. Opere edilen olgularda proksimal darlıklar için acil ve erken cerrahi zamanlamalı olarak bypasslar uygulanmıştır. Bypasslar tüm olgularda diz altı popliteal artere uzatılmış 3 olguda krural arterlere distal bypasslar yapılmıştır. Greft olarak ya sadece safen ven, ya da safen ven ile PTFE greftin uç uca anastomozu sonrası elde edilen kompozit greftler kullanılmıştır ve bypass yapılamayan distal yatak için peroperatif iloprost infüzyonu başlanmıştır. Ayakta yarası olan olguların yara bakımları (debridman, pansuman) düzenli olarak yapılmıştır. Olgular, cerrahi tedavi ile iloprost tedavisinin uygulandığı "kombine tedavi" ve sadece iloprost uygulanan "medikal tedavi" grupları olarak ikiye ayrılmış ve tedaviye olan yanıtları ile iyileşme düzeyleri karşılaştırılmaları olarak incelenmiştir. Tüm olgular cerrahi iyileşme ve ilaç tedavisinin bitimini takiben klinik olarak aylık poliklinik takipleriyle yeniden değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analiz: Bütün verilerin değerlendirmelerinde PC için SPSS (ver.10.0) programı kullanılmıştır. Olasılık değeri (p) 0.05 ve altında ise anlamlı kabul edilmiştir. Kategorik verilerin yüzde ve frekans değerleri, sürekli değişkenlerin ise ortalama ve standard deviasyon (SD) değerleri saptanmıştır. Kombine ve medikal tedavi gruplarının karşılaştırılması analizinde kategorik veriler için χ^2 ve Fisher exact test; sürekli değişkenler için ise student's t test ve one-way Anova univaryans analizleri olarak kullanılmıştır.

BULGULAR

Olguların tümünün distal damar yatakları bozuk ve bu olguların 8'i cerrahi uygulanan, diğer 8'i cerrahi uygulanamayan olgulardır. Olguların hastaneye başvurdukları dönemde yapılan Fontaine evrelemesine göre durumları, 4 olgu evre 2b, 6 olgu evre 3 ve 6 olgu evre 4 olarak değerlendirilmiştir. Olguların tedavi öncesi ortalama ABI değeri 0,29±0,18 (min. 0- maks. 0,61) olarak saptanmıştır. Tüm olgularda anamnezlerinde yokmuş bir ağrı kesici kullanmış olduğu gözlemlendi. Tedavi süresince de ağrı kesici almaları gerekmektedir. Olguların 3'ünde (%18,7) ilaç verimini takiben geliften ortostatik

Tablo 2: Bütün olguların tedavi öncesi ve sonrası verileri.

K. Kadın; E: Erkek.

Olgu No	Cins	Yaş	Diyabet	Fontaine Evre (Yatış)	Fontaine Evre (Çıkış)	A/B İndex (Yatış)	A/B İndex (Çıkış)	Operasyon
1	K	62	Var	3	2a	0,47	1	sol femoropopliteal bypass
2	E	52	Yok	2b	1	0,55	0,88	iliopopliteal diz altı bypass+ Revizyon: iliopopliteal greft interpozisyonu ve trombektomi
3	K	79	Yok	4	2b	0,42	0,8	sağ femoropopliteal diz altı bypass + nekrotik parmak amputasyonu
4	E	72	Var	2b	2a	0,32	0,54	0
5	E	75	Var	4	4	0,61	0,72	0
6	E	78	Var	4	2b	0,23	0,35	0
7	E	59	Yok	3	2b	0,32	0,63	0
8	K	42	Yok	2b	1	0	0,95	aortabifemoral bypass+sol femoropopliteal bypass
9	E	78	Yok	4	2b	0,3	0,5	0
10	K	49	Yok	3	2b	0	0,9	sağ femorotibial distal bypass
11	E	39	Yok	4	4	0,4	0,6	0
12	K	74	Var	2b	1	0,25	1,1	bilateral femoropopliteal bypass
13	K	55	Var	3	2b	0	0,5	0
14	E	48	Yok	4	3	0,25	0,3	femorotibial distal bypass
15	E	65	Yok	3	2b	0,32	0,68	0
16	E	63	Var	3	2b	0,2	0,84	sağ femorotibial distal bypass

hipotansiyon haricinde ilaca bağlı komplikasyon gelişmemiştir. Tedavi süresi ve sonrasında tüm olguların ağrı şiddetinin azaldığı, ağrı kesici ihtiyacının düştüğü ve yürüme mesafelerinin arttığı gözlemlenmiştir. Olguların tümünde bacakta sıcaklığın ve venöz dolgunluğun arttığı görülmüştür. Tedavi sonrasında Fontaine evrelemesine göre 3 olgu evre 1, 2 olgu evre 2a, 8 olgu evre 2b ve 1 olgu evre 4 olarak evrelendirilmiştir. Bir (%6,25) olguya minör amputasyon uygulanmıştır ve bu olguyla birlikte olan diğer evre 4 olan olguların yara yerlerinde tam ve hızlı bir iyileşme görülmüştür (tablo 2). Tüm olgular göz önüne alındığında tedavi sonrası ortalama ABI 0,71±0,23 (min. 0,30- maks. 1,10) olarak bulunmuştur ve tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı (p<0,001) bir iyileşme görülmüştür.

Kombine ve medikal tedavi grupları arasında yaş, cinsiyet, diyabet, sigara kullanımı ve tedavi öncesi ABI değerleri (kombine tedavi grubu ortalama ABI: 0,26 ± 0,20; medikal tedavi ortalama ABI: 0,31 ± 0,17) gibi demografik ve klinik bulgular açısından anlamlı bir fark yoktur (tablo 3). Bununla birlikte, tedavi sonrası kombine tedavi grubunda ortalama ABI değerindeki (0,85 ± 0,24) iyileşme, sadece medikal tedavi alan grubun ortalama ABI değerinden (0,56 ± 0,12) anlamlı olarak üstündür (p=0,014) (tablo 3).

Tablo 3: Olguların tedavi gruplarına göre karşılaştırılabilir verileri

ABI: Ayak bileği / kol basıncı indeksi.

	Kombine Tedavi	Medikal Tedavi	p
Yaş(ortalama)	58,62 ± 13,13	65,12 ± 13,62	0,348
Cinsiyet (kadın / erkek)	5 / 3	1 / 7	0,059
Diyabet (yok / var)	5 / 3	4 / 4	0,500
Sigara (yok / var)	4 / 4	4 / 4	0,690
ABI (önce)	0,26 ± 0,20	0,31 ± 0,17	0,639
ABI (son)	0,85 ± 0,24	0,56 ± 0,12	0,014

Olguların iloprostun iyileştirici etkilerine yanıtına, diyabet (p=0,827) ve sigara kullanımı (p=0,696) bir etkisi görülmezken, kadın olguların tedavi sonrası ortalama ABI değerindeki (0,88 ± 0,21) iyileşme, erkek olgulardan (0,60 ± 0,19) anlamlı derecede üstündür (p=0,027).

TARTIŞMA

Distal periferik ateroskleroz sonucu bypass cerrahisinin uygulanamaması ya da yeterince faydalı olmadığında hasta grubunda ekstremitte amputasyonu son tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmakta ve hem hasta hem de cerrah tarafından kabul edilmesi son derece güç olan bir morbidite sonucu ile karşı karşıya kalmaktadır. Bu nedenle bu hasta gruplarında tedavi alternatifleri sürekli

gündemde olmuştur. Periferik damar hastalıklarında risk faktörlerinin düzeltilmesi (sigaranın bırakılması, hiperlipidemi ve diyabetin regülasyonu gibi) hastaların ilerleyişini yavaşlatmada yardımcı olmaktadır. İlaç tedavisi olarak antiagreganlar, antikoagulanlar, eritrositlerde fleksibilitiyi artıran pentoxifylline rutin olarak kullanılan tedavi yöntemleridir. Alışlagelmifl rutin tedavilere ek olarak hiperbarik oksijen tedavileri prostaglandin analogları, kök hücre kullanımları gündemdedir^(6,7). Kemik iliği mononükleer hücrelerinin iskemik bölgede vaskülogenezisi ve anjiogenezisi uyarıcı özellikleri periferik iskemik modellerde de kemik iliği kök hücrelerinin kullanıma yönelik çalışmaları temel dayanağı olmuştur⁽⁷⁾.

Son yıllarda yeni bir tedavi alternatifi olarak gündeme gelen iloprost uzun süreli vazodilatasyon yapan, trombosit agregasyonunu inhibe eden bir prostasiklin analogudur, intravenöz verildiğinde karaciğerden metabolize olmaktadır. Baş ağrısı, hipotansiyon ve gastrointestinal rahatsızlık gibi yan etkileri gelişebilmektedir. İloprostun klinik iyileştirmeye neden olan mekanizması henüz yeterince açık değildir. Yapılan çalışmalarda total ekstremité kan akımında değışiklik yapmaması klinik düzelmeyi bu yönden açıklamaya engel olmaktadır. İloprostun yapılan farmakolojik çalışmalarda özellikle iskemik alanlarda mikrosirkülasyonu bozulmuş kontrol mekanizmaları normale çevirdiği belirtilmiştir ve bu özelliği terapatik etkisi için oldukça önemlidir. Yapılan klinik çalışmalarda da 14-28 gün süre ile intravenöz olarak uygulanmış ülser ve gangrenle birlikte olan fiddetli bacak iskemilerinin tedavisinde etkili ve güvenli olup major amputasyonların oranının azalmasına yardımcı olduğu bildirilmiştir⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Olgularımızda iloprost uygulamasının distal yatağı cerrahiye uygun olmayan olguların yanında proksimal darlıklara yönelik bypass cerrahisi ile kombine kullanımı klinik faydaları gözlemlenmiştir. Distal yatağı dizaltıda popliteal arter sonrası görülmeyen ve cerrahi uygulanan olgulara kliniğe yatırıldıktan hemen sonra baflanan iloprost infüzyonu peroperatif olarak da devam ettirilmiştir. Darlıklardan bir ya da birkaçı nedeniyle uygulanan revaskülarizasyon sonrası arttırılan kan akımının distal yataktaki etkisini, iloprost daha fazla arttırmıştır. Hickey ve arkadaşlarının plasebo kontrollü yapıları bir çalışmada da femoro-distal bypass sonrası uygulanan iloprostun greft kan akımını anlamlı derecede arttırdığı gösterilmiştir⁽¹¹⁾.

Çalışmamızın diğer önemli bulguları diyabetin iloprostta olan yanıtı etkilememesine rağmen, kadının cinsiyetin tedaviye daha iyi yanıt vermesidir. Diyabete ilifkin bulgularımız Meini ve arkadaşları ile Castagno ve

arkadaşlarının yaptığı iki çalışmadaki bulgularla zıtlık oluftursa da, GISAP çalışması ve Alstaed ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumludur⁽¹²⁻¹⁵⁾. Castagno ve arkadaşlarının çalışması da bizim çalışmamıza benzer şekilde kadının cinsiyetin iloprostta daha iyi yanıt verdiğini göstermiştir⁽¹³⁾.

Sonuç olarak, özellikle cerrahi tedavi ile kombine edilebilen hastalarda etkin bir fayda gösteren iloprost uygulamasının çeşitli yandağı faktörlerin varlığındaki etkinliğinin daha fazla sayıda olgu içeren prospektif çalışmaları belirlenmesinden sonra rutin tedavide faydalı bir alternatif olabileceğini düşünürüz.

KAYNAKLAR

- 1- Fontaine R, Kim M, Kieny R. Die chirurgische behandlung der peripheren durchblutungsstorungen. *Helv Chir Acta* 1954;5/6:499-533.
- 2- Loosemore TM, Chalmers TC, Dormandy JA. A meta-analysis of randomized placebo control trials in Fontaine stages III and IV peripheral occlusive arterial disease. *Int Angiol* 1994; 13:133-42.
- 3- Wolfe JHN. The definition of critical ischaemia-is this a concept of value? In: Greenhalgh RM, Jamieson CW, Nicolaides AN, eds. *Limb salvage and amputation for vascular disease*. London: Saunders WB, 1988; 3-10
- 4- Sethi GK, Bridgman AH, King L, Scott SM. Intravenous infusions of PGI1 in the management of limb ischaemia. *American J Surg* 1986; 52:474-478.
- 5- Olsson AG, Nilsson E. The effect of i.v. prostacyclin on rest pain and healing of ischaemic ulcers in peripheral artery disease. *Prostaglandins in Medicine* 1981; 6:329-339.
- 6- Kuyama T, Umemura H, Sudo T, et al. Clinical studies on various therapy for the intractable trauma of toes and fingers in cases of diabetes mellitus and peripheral ischemic diseases]. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 1988; 89:763-770.
- 7- Al-Khaldi A, Al-Sabti H, Galipeau J, Lachapelle K. Therapeutic angiogenesis using autologous bone marrow stromal cells: improved blood flow in a chronic limb ischemia model. *Ann Thorac Surg*. 2003 Jan; 75(1):204-9.
- 8- Mueller B, Stuerzebecher S, Kraiss T. The experimental and clinical pharmacology of Iloprost. In Dormandy JA, ed. *The Pathophysiology of critical limb ischaemia and pharmacological intervention with a stable prostacyclin analogue, Iloprost*. London: Royal Society of Medicine Services, 1989; 33-49.
- 9- U.K. Severe Limb Ischaemia Study Group. Treatment of limb threatening ischaemia with intravenous Iloprost: a randomised double-blind placebo controlled study. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5:511-516.
- 10- Duthois S, Cailleux N, Benosman B, Lévesque H. Tolerance of iloprost and results of treatment of chronic severe lower limb ischaemia in diabetic patients. A retrospective study of 64 consecutive cases. *Diabetes Metab* 2003; 29:36-43.
- 11- Hickey NC, Shearman P, Crowson MC, Simms MH, Watson HR. Iloprost improves femoro-distal graft flow after a single bolus injection. *Eur J Vasc Surg* 1991;5:19-22.
- 12- Meini S, De Franco V, Auteri A, Setacci C, Di Renzo M, Piergalli D. Short-term and long-term effects of one-week treatment with intravenous iloprost in critical limb ischemia patients. *Int Angiol* 2005;24:64-69.
- 13- Castagno PL, Mosso F, Carignano G, Leotta L, Apostolou D, Buzzachino A. Trattamento con farmaci prostanoidei. *G Ital Chir Vasc* 2003;10:53-65.
- 14- GISAP Study Group. Evaluation of a conservative treatment with iloprost in severe peripheral occlusive arterial disease (POAD). *Int Angiol* 1994;13:70-74.
- 15- Alstaed HO, Berzewski B, Breddin HK, Brockhaus W, Bruhn HD, Cachovan M, et al. Treatment of patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV with intravenous iloprost and PGE1: a randomized open controlled study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1993;49:573-578.