

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı

BUERGER HASTALIĞI TANISI İLE
HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ ALAN 136
HASTANIN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Ayşegül ERCENGİZ

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Salih Aydın

UZMANLIK TEZİ
İSTANBUL
2016

ÖNSÖZ

Sualtı ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nın kurulması ve ülkemizde Hiperbarik Oksijen Tedavisinin gelişmesini sağlayan, uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerini paylaşan ve beni yönlendiren Prof. Dr. Maide Çimşit'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve desteklerini esirgemeyen, mesleki alanda farklı bakış açısıyla ufkumu genişleterek uzmanlık sürecinde karşılaşılabileceğim zorluklara karşı beni hazırlayan, anlayışlı yaklaşımını sürekli koruyan tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Salih Aydın'a çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerini paylaşarak bana yol gösteren, hem mesleki hem sosyal alanda bana ışık olan, bilimsel yaklaşımı öğreten, her türlü sıkıntıya rağmen bu çalışmanın sonuçlandırılabilmesinde hep yanımda ve destek olan değerli hocam "ABİM" Prof. Dr. Şamil Aktaş'a çok teşekkür ederim.

Eğitimim sırasında gerek saha çalışmaları gerek dalışla ilgili tüm konularda bilgisini ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Akın Savaş Toklu'ya teşekkür ederim.

Çalışmamda bana her anlamda destek olan, arşivini benimle paylaşan, çalışmanın şekillenmesinde bana yol gösteren sevgili ablam Uzm. Dr. Esra Artvinli Akgül'e ve çalışma ekibine çok teşekkür ederim.

Tüm bilgi ve deneyimlerini büyük bir özveri ve sabırla paylaşan, naifliğinden ödün vermeyen, gerçek bir abla gibi her zaman ve her anlamda desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Bengüsu Mirasoğlu'na teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışma zevkini yaşadığım asistan arkadaşlarım Selçuk, Eylem, Mehmet Emin, Bekir Selim, Yavuz, Hasan, Engin, Mehmet Ali, Eren, Taylan, Hüseyin, Kutay, Handan, Sena, Hilal, Ertuğrul, Emine, Abdüsselam ve Özdiç'e teşekkür ederim.

Kendilerini tanımaktan ve aynı ortamda çalışmaktan memnuniyet duyduğum hemşirelerimiz Ayşe, Feryal, Füsün, Sinem, Vildan, Hulusi, Fatma. Sema ve Tuba'ya, eğitim sürecimde bana aile ortamını hep hissettiren canlarım Sevgi Abla, Aslı'm ve Sırma Abla, başhemşiremiz Vildan abla, fizyoterapistimiz Ali abi, operatörümüz Cengiz abi ve tüm kürsü çalışanlarına teşekkür ederim.

Her türlü zorluğa göğüs gererek beni okutan, hekim olmamı sağlayan, hem annelik hem babalık yapan, her sıkıntıda elimden tutan biricik annem Nigar Şimşek'e, varlıklarıyla hep gurur duyduğum CANLARIM Didem, Gizem Ve Mehmet'ime, hayatımızın en zor anlarında hep yanımda olan sevgili teyzem Ayşe Yıldız'a, bizi

III

çocuklarından hiç ayırmayan, babamızın yokluğunu hissettirmeyen değerli eniştem Lütfi Yıldız'a, hayatıma girdiği günden itibaren her anımı güzel ve anlamlı kılan, hayatımı kolaylaştıran, yüzümü güldüren sevgili eşim Ferhan Ercengiz'e sonsuz teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunuyorum.

Dr. Ayşegül ERCENGİZ

BABAM'A...

İÇİNDEKİLER

ÖZET	1
ABSTRACT	3
I. GİRİŞ	5
II. GENEL BİLGİLER	6
A. TROMBOANJİTİS OBLİTERANS (TAO-BUERGER HASTALIĞI)	6
1. Terminoloji ve Epidemiyoloji	6
2. Anatomik ve Fizyolojik Bulgular	8
3. Etyoloji ve Patogenez	10
4. Tanı	15
5. Tedavi	22
B. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ	33
1. Tanım	33
2. Tarihçe	34
3. Fiziksel Temel	36
4. Fizyolojik Etkileri	38
5. Endikasyonlar	43
6. Kontrendikasyonlar	47

7. Yan Etkiler	47
C. TROMBOANJİTİS OBLİTERANS'TA HBO TEDAVİSİ	49
III. AMAÇLAR	51
IV. GEREÇ VE YÖNTEMLER	51
V. BULGULAR	56
VI. TARTIŞMA	72
VII. SONUÇ	76
VIII. KAYNAKLAR	77
IX. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ	92

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** İloprost'un mikrodolaşım üzerine etkileri.
- Şekil 2.** İloprost'un farmakolojik etkileri.
- Şekil 3.** Tek kişilik basınç odası
- Şekil 4.** Çok kişilik basınç odası
- Şekil 5.** Türkiye'de basınç odası bulunan şehirler
- Şekil 6.** Basınç artışıyla oksijen çözünürlüğü ilişkisi
- Şekil 7.** Hastalara uygulanan HBO tedavisi protokolü
- Şekil 8.** Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı
- Şekil 9.** Çalışmaya dahil edilen hastaların sigara bırakma durumları
- Şekil 10.** Çalışmaya dahil edilen hastaların sigara bırakma süreleri
- Şekil 11.** Çalışmaya dahil edilen hastaların sigara içme ağırlık dereceleri
- Şekil 12.** Hastaların başvuruları öncesinde tanı konma yöntemleri
- Şekil 13.** Çalışmaya dahil edilen hastaların ekstremitte tutulumları (alt-üst)
- Şekil 14.** Çalışmaya dahil edilen hastaların ekstremitte tutulumları (dağılım)
- Şekil 15.** Çalışmaya dahil edilen hastaların ekstremitte tutulumları
- Şekil 16.** Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru öncesinde aldıkları tedaviler
- Şekil 17.** Çalışmaya dahil edilen hastalara geçmişte uygulanmış cerrahi yöntemlerin tipi
- Şekil 18.** Sempatektomi özgeçmişi (var-yok).
- Şekil 19.** Başvuru öncesinde yapılan sempatektomi seviyesi
- Şekil 20.** Sempatektomi yapılan hastalarda sempatektomi seviyesi.
- Şekil 21.** Başvuru öncesinde yapılan Arteriyel Doppler USG verilerinin dağılımı
- Şekil 22.** Başvuru öncesinde yapılan Anjiyografi verilerinin dağılımı
- Şekil 23.** Başvuru sırasında A. Peronealis tutulumu
- Şekil 24.** Özgeçmişte amputasyon varlığı
- Şekil 25.** Geçmişte yapılan amputasyon seviyesi
- Şekil 26.** Verilerine ulaşılan hastaların sedimentasyon yanıtları
- Şekil 27.** Verilerine ulaşılan hastaların CRP yanıtları
- Şekil 28.** Verilerine ulaşılan hastaların WBC yanıtları
- Şekil 29.** Hastaların kültür sonuçları
- Şekil 30.** Hastaların HBO tedavisi için başvuru sayıları
- Şekil 31.** Hastaların HBO tedavi seansları

VIII

Şekil 32. Hastaların HBO tedavisine yanıtları

Şekil 33. Hastaların HBO tedavisi sonrası amputasyon seviyeleri

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Periferik arter hastalıklarında Fontaine sınıflaması

Tablo 2. TAO ile aterosklerozis obliterans arasındaki mikroskobik farklar

Tablo 3. Mills ve Porter'a göre major ve minör kriterler.

Tablo 4. TAO'da Klinik Bulgu Ve Semptomlar (Çoktan aza doğru)

Tablo 5. TAO ile aterosklerozis obliterans arasındaki klinik farklar

Tablo 6. Tromboanjiitisi obliteranstaki arteriyografik özellikler.

Tablo 7. Ayak Bileği / Brakiyal İndeks (ABI)

Tablo 8. Sağlık Bakanlığı HBO tedavisi endikasyon listesi

Tablo 9. UHMS tarafından belirlenen HBO tedavisi endikasyon listesi

Tablo 10. ECHM'nin belirlediği HBO tedavisi endikasyon listesi

Tablo 11. HBO tedavisi göreceli kontrendikasyon listesi

Tablo 12. Amputasyon seviyesi sınıflandırma

KISALTMALAR

ABI	Ankle brakial indeks
ADP	Arteriya dorsalis pedis
AECA	Anti-endotelyal hücre antikoru
AİE	Arteriya iliaka eksterna
ANCA	Anti-nükleer hücre antikoru
ASO	Aterosklerozis obliterans
ATA	Atmosfer Absolute
ATA	Arteriya tibialis anterior
Atm	Atmosfer
ATP	Arteriya tibialis posterior
ATP	Adenozin trifosfat
c-AMP	Siklik adenozin monofosfat
CRP	Serum reaktif protein
dk	Dakika
DM	Diyabetes mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
ECHM	European Committee of Hyperbaric Medicine
EKO	Ekokardiyografi
FDA	Food and Drug Administration
Ft	feet
GATA	Gülhane Askeri Tıp Akademisi
HBO	Hiperbarik oksijen
HLA	Human lökosit antijen
Ig	Immünglobülin
İTF	İstanbul Tıp Fakültesi
İÜ	İstanbul Üniversitesi
kPa	Kilopaskal
MDKNS	Metisilin Duyarlı Koagülaz Negatif Stafilokok
MDSA	Metisilin Duyarlı Stafilokokkus Aureus
MRKNS	Metisilin Rezistan Koagülaz Negatif Stafilokok

MRSA	Metisilin Rezistan Stafilokokkus Aureus
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NO	Nitrik Oksit
PA	Popliteal arter
PAN	Poliarteritis Nodosa
PAH	Periferik arter hastalığı
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PFA	Arteriya femoralis profunda
PG	Prostaglandin
PGI2	Prostosiklin
PVH	Periferik vasküler hastalık
PMNL	Polimorfonükleer Lökosit
RA	Romatoid Artrit
RNA	Ribonükleik Asit
ROS	Reaktif Oksijen Radikalleri
SFA	Arteriya Femoralis Superficialis
SGK	Sosyal Güvenlik Kurumu
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SOD	Süperoksit Dismutaz
SUT	Sağlık Uygulama Tebliği
TAO	Tromboanjitis Obliterans
TcPO2	Transkütanöz parsiyel oksijen basıncı
TGF	Tümör büyüme faktörü
UHMS	Undersea and Hyperbaric Medicine Society
USG	Ultrasonografi
ÜSYE	Üst solunum yolu enfeksiyonu
VEGF	Vasküler Endotelial Growth Faktör
WBC	Lökosit

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada tedavisi zor ve çok iyi sonuçları olmayan tromboanjitis obliterans tanımlı hastaların HBO tedavisine yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 1992-2016 yılları arasında HBO tedavisi endikasyonu ile İstanbul Tıp Fakültesi Suatlı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'na ve Ankara Özel Fora Hiperbarik Oksijen tedavi merkezi'ne yönlendirilen ve HBO tedavisi alan TAO tanımlı 162 hasta retrospektif olarak hasta dosyaları ve otomasyon sistemleri üzerinden taranmıştır. Hastaların HBO tedavisine yanıtları, yara iyileşmesi, amputasyon oranları ve amputasyon seviyeleri dikkate alınarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel analiz için SPSS 21.0 programı ile 'Student's t, ki-kare ve Wilcoxon testleri' kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Otomasyon sistemleri ve dosya üzerinden taranan Buerger tanımlı hastaların 136'sı çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 120'si erkek, 16'sı kadın ve E/K: 7.5/1 idi. Başvuru esnasında yaş ortalaması 41.21 ± 7.78 (22-66 yaş) olarak bulundu. Başvuru esnasında hastaların 16'sının sigarayı bıraktığı, 79'unun halen içmeye devam ettiği, kadınların erkeklere oranla daha az paket/yıl ($p=0.005$), daha az adet/gün ($p=0.029$) ve daha az şiddette ($p=0.006$) sigara içtiği gözlemlendi. Hastaların 124'ünde sadece alt ekstremitte, 6'sında sadece üst ekstremitte, 5'inde hem alt hem üst ekstremitte tutulumu mevcuttu. Tutulum bölgesi ve tutulan ekstremitte sayısı ile HBO tedavisine yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p > 0.05$). Hastalara daha önceden uygulanan cerrahi ve/veya konservatif tedaviler ve uygulanan cerrahi yöntemler, damar tutulumu veya bunun seviyesi ile HBO tedavisine yanıt ve HBO seans sayısı arasında da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$). Hastaların HBO tedavi seansları 1-30 arası olanlar %36, 31-60 arası olanlar %39 olarak tespit edildi. Hastaların %44'ü şifa, %33'ü salah, %20'si haliyle taburcu edilirken, 136 hastanın 24'ünde (%18) amputasyon yapılmış, amputasyon yapılan 24 hastanın 17'sinde (%13) minör amputasyon 5'inde (%4) diz altı amputasyon, 2'sinde (%1) ise dizüstü amputasyon yapıldığı tespit edilmiştir.

Sonuç: Buerger hastalığı ve HBO tedavisi arasındaki ilişki üzerine yapılmış çalışmalar çok sınırlıdır. Bununla birlikte Buerger hastalığı için kullanılan diğer tedavi yöntemleri ile HBO tedavisi arasındaki farkın incelendiği yayınlar yok denecek kadar azdır. Bu nedenle Buerger tanımlı hastalar değerlendirilirken ekarte edilmesi gereken hastalık ve durumlar dikkatle gözden geçirilmelidir. Çalışmamız retrospektif planlanmış olup, hastaların yara iyileşmeleri

geçmiş çalışmalarla uyumlu, amputasyon oranları daha düşük bulunmuş, hastaların HBO tedavisine yanıtları ile değerlendirilen diğer parametreleri (demografik özellikleri, ek hastalıkları, tanı koyulan yaş, tanı yöntemi, geçmişte uygulanan tedavi yöntemleri, geçmişte uygulanan amputasyon seviyeleri gibi) arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunamamıştır. Bu nedenle HBO tedavisinin Buerger hastalığı üzerine etkilerini değerlendirebilmek için prospektif, çift kör, randomize kontrollü çalışmalar yapılması ve diğer tedavi yöntemleri ile HBO tedavisi arasındaki ilişkinin ayrı ayrı çalışılarak değerlendirilmesinin daha faydalı olacağı düşünölmüştür.

Anahtar kelimeler: hiperbarik oksijen tedavisi, tromboanjiitis obliterans, buerger hastalığı

ABSTRACT

Objective: This study aims to evaluate the response to hyperbaric oxygen therapy of patients diagnosed with intractable thromboangiitis obliterans (also known as Buerger's disease) with poor prognosis.

Materials and Method: Files of patients diagnosed with thromboangiitis obliterans (162) who were treated at the Department of Underwater and Hyperbaric Medicine, Istanbul Faculty of Medicine and Private Fora Hyperbaric Therapy Clinic (Ankara) between 1992-2016 are scanned retrospectively via automation systems. Patients' response to treatment is evaluated based on wound healing, amputation rates and amputation levels. SPSS 21.0, Student's t-test, chi-squared test and Wilcoxon test are used for statistical analysis. $P < 0.05$ is accepted to be statistically meaningful.

Results: 136 patient diagnoses with Buerger's disease are included to study; 120 male, 16 female M/F: 7.5/1. Mean age at admission was 41.21 ± 7.78 (22-66) 16 of patients reported having quit smoking at admission. It is observed that women smoked fewer boxes/year ($p = 0.005$), fewer units/day ($p = 0.029$) and less severely ($p = 0.006$). 124 of patients had lower limb, 5 of patients had both lower and upper limb involvement. No statistically meaningful relationship is found between involvement area, number of involved limb and response to hyperbaric oxygen therapy ($p > 0.05$). No statistically meaningful relationship is found with prior surgical and/or conservative treatment, vein involvement or the level of vein involvement between response to hyperbaric oxygen therapy and hyperbaric oxygen therapy session number ($p > 0.05$). 36% of patients received between 1-30 sessions, 39% of patients received 31-60 sessions. 44% of patients were discharged with full recovery, 33% of patients were discharged with improvement and 20% of patients were discharged without improvement. 17 of 24 patients who were amputated (13%) had minor amputations, 5 patients had lower limb amputations (4%) and 2 had upper limb amputations (1%).

Conclusion: Studies investigating the relationship between Buerger's disease and hyperbaric oxygen therapy are very limited. Additionally, studies investigating the difference between hyperbaric oxygen therapy and other treatment methods used for Buerger's disease are very few. Accordingly, differential diagnosis of Buerger's disease must be taken very seriously. Our retrospective study found coherent wound healing ratio with relevant studies whereas the amputation ratio is found to be lesser. No significant statistical relationship is found between response to hyperbaric oxygen therapy and other parameters such as demographics, comorbid

diseases, age of diagnosis, diagnostic method, previously received treatment and previous amputation levels. In conclusion, prospective, double-blinded, randomized, controlled studies can be useful to evaluate the effects of hyperbaric oxygen therapy on Buerger's disease and the relationship of other treatment methods with hyperbaric oxygen therapy can be studied separately.

Keywords: hyperbaric oxygen therapy, thromboangiitis obliterans, Buerger's disease

I. GİRİŞ

Buerger hastalığı ya da tromboanjitis obliterans, sıklıkla üst ve alt ekstremitelerdeki küçük ve orta çaplı arterleri ve venleri etkileyen, aterosklerotik olmayan, parsiyel tutulumla seyreden, kronik gidişli fakat akut alevlenmeler gösteren, segmental inflamatuvar karakterde, tıkaçıcı bir vaskülitir. Diğer vaskülit tiplerinden damar duvarında sağlam kısımlar bırakan ve büyük oranda inflamatuvar karakterdeki trombüs oluşumu ile ayrılır (1).

Bu hastalık günümüzde sigara içiciliğinin ve teknolojiye bağlı olarak solunan hava kirliliğinin artması, yapılan çeşitli araştırmalara rağmen patogenezinin tam olarak aydınlatılmamış olması nedeniyle hem tanı-tedavi ve profilaksi açısından hem de neden olduğu işgücü kaybı neticesinde ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturan bir vasküler patoloji olarak karşımıza çıkmaktadır. Von Winiwarter 1879 yılında aterosklerozdan farklı tıkaçıcı bir arter hastalığına dikkati çekmiş ve bu hastalığa endarteritis obliterans adını vermiştir. Patolojik incelemeler sonucunda intimal proliferasyon, trombüs ve fibrozis görülen vakada ilk kez ampute edilen bölümdeki endarterit ve endoflebitin aterosklerozdan farklı olduğu bildirmiştir (2).

1908 yılında Leo Buerger “Tromboanjitis Obliterans” olarak adlandırdığı hastalığın klinik ve patolojik özelliklerinin ayrıntılı ve tam bir tanımlamasını yapmıştır (3). Hastalık, akut safhadaki histolojik incelemede arter ve vende belirli iltihabi reaksiyon ve trombozun ön planda bulunması, patolojik olarak ise damar duvarının göreceli olarak korunduğu, yüksek oranda hücresel ve inflamatuvar bir trombüs varlığı nedeniyle tromboanjitis obliterans şeklinde isimlendirilmiştir (4).

Buerger 'in kapsamlı yayınından bir süre sonra Allen ve Brown 1922–1926 yılları arasında Mayo Klinikte çoğu yüksek oranda sigara içicisi Yahudi ve erkek olan tromboanjitis obliteranslı olgularla yaptıkları çalışmada, bu olguların ayaklarında klodikasyon, parmaklarda gangrenöz ülserler veya parmakları veya ayağın tamamını kaplayan gangrenler geliştiğini rapor etmişler, etiyolojinin enfeksiyöz kaynaklı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (5).

Fatalite oranı düşük olan hastalıkta bildirilen majör amputasyon sıklığı, aterosklerotik iskemi nedeniyle yapılan amputasyon oranlarından (%70) daha fazladır. Hastalık esas olarak distal arterleri etkilediğinden rekonstrüktif cerrahi nadiren uygulanabilmektedir ve başarı oranları düşüktür (6).

Bu çalışmanın amacı, cerrahi rekonstrüksiyon, sempatektomi ve ilaç tedavileri gibi birçok tedavi protokolleri olan ve erken yaşta ciddi iş gücü kaybına neden olması nedeniyle

halk sağlığı problemi oluşturan TAO olgularında HBO tedavisinin etkilerinin değerlendirilmesi ve standart bir muayene ve takip formu oluşturmaktır.

II. GENEL BİLGİLER

A. TROMBOANJİTİS OBLİTERANS-BUERGER HASTALIĞI

1. Terminoloji ve Epidemiyoloji

1878'de Von Winiwarter Buerger hastalığını intimal hücrelerin proliferasyonu olan "presenile spontaneus gangren" ile karakterize olup vasküler lezyona sebep olduğunu ileri sürerek "endarteritis obliterans" olarak isimlendirmiştir (2, 7).

1908'de Buerger, hastalığın trombozisin sellüler bir tiptiyle sonuçlanan arter inflamasyonu olduğunu rapor etmiştir. Yapılan pek çok tartışma sonrasında endarteritis obliterans ve arteriosklerotik gangren gibi isimler yerine alt ekstremiteler için TAO tanımı uygun bulunmuştur. (3, 4)

Klinisyenler ve patologlar TAO hastalığının "presenile spontaneus gangren" ile benzerlik gösterdiği hususuna dikkat çekmişlerdir. II. Dünya Savaşı'ndan sonra bu teşhis ve hastalığın varlığı hakkında şüpheler ortaya çıkmıştır. Örneğin; Wessler ve ark. Buerger tarafından tanımlanan hastalığın aterosklerozis, sistemik embolizasyon veya idiyomatik periferel arterial trombozis'den ayırt edilemeyeceğini iddia etmişlerdir (8).

Ancak hastalığın varlığı hakkındaki tartışmalar giderek azalmış ve tıkanıklığa bağlı hastalığın genç sigara içicilerinin periferel arterlerini etkilediği yönünde kanıtlar ortaya çıkmıştır. Hastalığa özel olarak, klinik karakteristikler elde edilmiş, "Buerger Hastalığı" tanımının "TAO" tanımından daha uygun olduğu üzerinde fikir birliğine varılmıştır (9, 10).

Buerger hastalığı, hemen hemen tüm coğrafi bölgelerde görölmesine rağmen Orta ve Uzak Doğu ölkelerinde, Kuzey Amerika ve Avrupa'ya kıyasla daha yaygındır (11, 12). Buerger hastalığının görölme oranları Amerika Birleşik Devletlerinde %1'in altında, Avrupa da %0,5-5, Uzak Doğuda %32 iken ölkemizde prevalans ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır (1, 13).

Mayo klinikte Buerger hastalığı tanısı konan hastaların sayısı 1947 yılında 104/100000 iken, 1987 yılında bu oran 12.6/100000'e gerilemiştir (14). Buerger hastalığı insidansının Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da azalma göstermesinin nedeni olarak, tanı kriterlerinin daha ciddi tutulması olabileceği ileri sürölmüştür (1).

Buerger hastalığı prevalans oranlarının Avrupa ve diğer ölkelerde çok değişken olduğu birçok çalışmayla gösterilmiştir. İsrail'de Aşkenazi ırkından olan Yahudilerde %80,

Hindistan'da %45–63, Kore ve Japonya'da %16–66, Batı Avrupa ülkelerinde %0,5–5,6 arasında değişmektedir (15, 16).

Wessler literatürdeki çeşitli görüşleri karşılaştırarak Buerger hastalığını aterosklerozis obliteransın sık rastlanmayan bir formu şeklinde tanımlamış, Mc. Kusick ve ark. ise bu görüşe karşı çıkararak TAO'nun aterosklerozisden farklı bir antite olduğunu ileri sürerek klasik görüşün doğruluğunu savunmuşlardır (17, 18).

Hill ve ark. , yaptıkları çalışma sonucunda sigara ve diğer tütün ürünleri kullanımı, soğuk hasarı ve mikotik enfeksiyon gibi çevresel faktörlerin TAO' da önemli olduğunu açıklamışlardır (19).

Buerger hastalığı daha çok 20-40 yaşları arasındaki genç erişkinlerde görülür. Yayınlarda son yapılan değerlendirmelerde erkek/kadın oranı 7.5/1 gibidir (20). Kadınlardaki insidansı 1970'den önce %1-2 olarak bildirilmesine karşın son yıllarda %5-30 arasında değiştiği rapor edilmiştir (21-24). İnsidanstaki bu kadar belirgin artışın nedeni bilinmemekle birlikte sigara içimindeki artışın sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Fakat Japonya'da yapılan çalışmalarda Buerger hastalığı prevalansı sigara içen kadın sayısındaki artışla karşılaştırıldığında göreceli olarak düşük olduğu gözlenmiştir (25, 26).

Genel olarak Buerger hastalığının dünya genelindeki dağılımına bakıldığında sosyoekonomik olarak daha alt grupların, aterosklerozun ise daha çok üst gelir grubunun hastalığı olduğu söylenebilir. Daha sonra etyolojide de belirtileceği gibi sigara en önemli faktör sayılmasına karşın tek neden değildir. Örneğin; Fransa'da yetişkinler arasında sigara içilmesi çok yaygınken Buerger hastalığına rastlanma olasılığı oldukça düşüktür. Genetik ve ortak çevre faktörlerinden etkilenmesi sonucunda örneğin İsrail'de ve Yahudiler arasında sık görülmektedir.

En sık alt ekstremitenin orta ve küçük çaptaki arterleri tutulur. Üst ekstremitte arterleri daha az oranlarda tutulum gösterirken hastalığın alt ekstremitelerdeki seyri üst ekstremitelere oranla daha şiddetlidir. Nadir de olsa visseral ve intestinal arterleri de tutabilen bir hastalıktır.

Japonya'da hem üst hem alt ekstremitte ile venöz tutulum sıklığıdır (27). Buna karşılık Endonezya, Seylan ve Hindistan kaynaklı yayınlarda üst ekstremitte ve venöz yapıların tutulumu çok azdır (19, 28-30). Yine bu bölgelerde aorto-iliak seviye gibi proksimal damar tutulumları Japonya ve Kuzey Amerika'ya göre daha sıklığıdır. Endonezya'daki sıklığı Kawung sigarasına, Hindistan ve Seylan'daki sıklığı ise Beedi sigarasına bağlanmaktadır (20).

Tromboanjitis obliteransın seyrinde dört ekstremitte tutulumunun olması ve hastaların yarısında ortaya çıkıyor olması, diğer arteriyel tıkaçıcı hastalıklardan farklı olarak,

tromboanjitiis obliterans için karakteristik bir bulgu sayılabilir. Hastalarda genellikle aorto-iliak tutulum yoktur. Hastalarda tanı konulduğunda; infrapopliteal tutulum %55–60, femoropopliteal tutulum %30, iliak arter tutulumu %10 oranlarındadır.

2. Anatomik ve Fizyopatolojik Bulgular

İnsan embriyosunun damar sistemi, embriyonik gelişimin üçüncü haftasının ortasında belirir. Üçüncü haftanın başlarında vitellüs kesesi duvarındaki visseral mezoderm içinde yer alan mezoderm hücreleri ve kan damarlarına farklıdır. Anjioblast adı verilen bu hücreler anjiyojenik hücre kümeleri olarak adlandırılan küme ve kordonlar oluştururlar. Bunlar daha sonra intersellüler yarıkların birbirleriyle birleşmesiyle kanalize olur, yani lümenleri açılır ve damar sistemi meydana gelir (31).

Arterler vücudun bütün bölümlerine besin, oksijen ve hücreler için gerekli olan diğer faktörleri taşıyan yapılardır.

Arterler, yapılarına göre dört grupta sınıflandırılırlar:

- Büyük (elastik, iletilici) arterler
- Orta (müsküler, dağıtıcı) arterler
- Küçük arterler
- Arteriyoller (prekapiller)

Kapiller damarlar ve venüller dışındaki bütün kan damarları genel olarak üç tabakadan oluşurlar. Bu tabakaların yapılanmaları damarların çeşitlerine göre farklılık gösterebilir.

Arteriyel yapıların tamamı içten dışa doğru; Tunika intima (iç tabaka), Tunika media (orta tabaka) ve Tunika adventisya (dış tabaka) olarak isimlendirilen duvar katlarından oluşmaktadır. Tunika intima tabakası, içte endotel hücre sıraları, bunun altında bazal lamina ve gevşek bir fibroelastik bağ dokusundan oluşan subendotelial tabakadan meydana gelir. Tunika media tabakası, sirküler düzenlenmiş düz kas hücrelerinden oluşurken tunika adventisya tabakası ise daha çok uzunlamasına düzenlenmiş kollajen ve elastik fibrillerden meydana gelir.

Arter duvarlarındaki düz kaslar norepinefrin içeren myelinsiz sempatik sinir ağı (vazomotor sinirler) ile innerve edilir. Norepinefrin salınımı damarlarda vazokonstriksiyona neden olur. Venlerde ise sinir uçları hem adventisyada hem de mediada bulunur. Fakat arterler total sinir yoğunluğu açısından daha zengindir.

Arterler içinde akan kan, silindirik, rijit borular içinde akan sıvılar gibi laminar (çizgisel) akım özelliğindeki hemodinami kanunlarına uyar. Silindirik, rijit borular içinde sıvı akışı, basıncın yüksek olduğu yerden basıncın düşük olduğu yere doğrudur ve akım hızı sabittir. Arter içindeki akım ise kalp atımıyla değişen pulsatil bir akımdır. Arterlerde, damar duvarı

elastik yapı özelliği nedeniyle sistolde genişler, diyastolde eski çapına geri döner ve çap sürekli olarak değişime uğrar. Bu çap değişimlerine bağlı olarak kan damarları içinde girdaplı (türbülant) akım meydana gelir.

Organizmada kan akımına karşı oluşan direncin büyüklüğü, kanın viskozitesi ve damarın uzunluğu ile doğru; damarın çapı ve iki uç arasındaki basınç farkı ile ters orantılıdır. Damar sisteminin herhangi bir bölümündeki akım, o bölümdeki etkin perfüzyon basıncının damar direncine bölümüne eşittir. Etkin perfüzyon basıncı, damar içerisinde arteriyel uçtaki ortalama basınç ile venöz uçtaki ortalama basınç arasındaki fark olarak hesaplanır.

Perfüzyon basıncı= Arteriyel basınç - venöz basınç

Ekstremitelerde kan akımı azalmaya başladığı an vücut bunu çeşitli mekanizmalarla tolere etmeye çalışır. Örneğin, cilt ve kas dokuları, fizyolojik veya patolojik değişimlerde mevcut arterlerinde direnci azaltarak kan akımını aynı seviyede tutmaya çalışır. Darlık kritik bir seviyeye ulaştığında kan akımındaki azalma kaçınılmaz olur. Bazen stenoza uğramış bir damarın distalinde nabız alınabilir. Bu durum daha çok arteriyoller direncin yüksek olduğu ekstremitelerde görülür, fakat bu nabız hareketle kaybolabilir. Hareketle kaybolmasının nedeni kan akımının kas dokusuna yönlendirilmesidir. Arteriyel sistemde mikrosirkülasyonu oluşturan kollateral dolaşım da mevcuttur. Kollateral dolaşımında arteriyel yapıda bir kapiller ve bir de kollateral venöz sistem vardır. Bazı durumlarda (anormal vasküler anatomi, ileri yaş, mevcut hastalıklar, kollateral dolaşımın az olduğu yerlerde olan tıkanıklıklar gibi) kollateral dolaşım yetersiz kalmaktadır ve tıkanıklığın distalinde beslenme bozukluklarına bağlı patolojiler ortaya çıkmaktadır.

Diğer kronik tıkaçıcı damar hastalıklarının derecelendirilmesinde kullanılan Fontaine sınıflandırılması (Tablo 1), tıkaçıcı damar hastalığı grubundan olan Buerger hastalığı için de kullanılmaktadır.

SINIFLAMA	SINIFLAMANIN AÇIKLAMASI
FONTAİNE I	Ciltte hafif iskemi mevcut. Arterde nabız alınabilir ya da alınmayabilir. Hastalar etkilenmiş olan ekstremitelerde üşüme, soğukluk, solukluk, çabuk yorulma ve karıncalanmadan
FONTAİNE II	Egzersiz ile ekstremitelerde ağrı ve intermittan kladikasyo ortaya çıkar, dinlenmekle geçer. Hasta belirli bir mesafe yürüyünce arteriyel tıkanmanın seviyesine göre bacaklarında ve baldırında şiddetli ağrı hisseder. Yürüme mesafesi hastalık ilerledikçe
FONTAİNE IIA	Kladikasyo mesafesi 200 metrenin üzerinde
FONTAİNE IIB	Kladikasyo mesafesi 200 metrenin altında
FONTAİNE III	İstirahat ağrısı mevcuttur. Hastalık ilerledikçe ağrılar gece uykudan uyandıracak kadar şiddetli bir hal alır.
FONTAİNE IV	Etkilenen ekstremitelerde ülser, gangren ve nekroz mevcuttur.

Tablo 1. Periferik arter hastalıklarında Fontaine sınıflaması

3. Etyoloji ve Patogenez

Günümüzde tromboanjitis obliterans etiyojisi tam olarak netleştirilememiştir. Fakat sigara ve tütün ürünlerinin kullanımının hastalığı tetikleyen unsurlarda ilk sıralarda olduğu bilinmektedir. Erkeklerde sıklıkla görülmesine karşın bazı yayınlarda kadınlarda da görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir (%11-23) (14, 32, 33). Japonya ve diğer Asya ülkelerindeki kadınlarda sigara kullanımı artmasına rağmen Buerger hastalığı prevalansının düşük olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (25, 26, 34).

TAO, primer olarak periferik damarların hastalığıdır. En sık tutulum alt ekstremitelerdedir. Olguların %25'inde her dört ekstremitede de hastalığa katılır. En sık rastlanan lokalizasyonlar; alt ekstremitede a. tibialis anterior, a. tibialis posterior, a. plantaris; üst ekstremitede a. radialis, a. ulnaris, a. palmaris, ve dijital arterlerdir (1, 35, 36).

TAO'daki patolojik süreç periarteritis ve/veya periflebitis olarak başlar, dıştan içe doğru damarın bütün tabakalarını ve intimayı tutar. Bunu hızlı bir şekilde endotel çoğalması ve ileri safhada sekonder trombüs oluşumu izler. Aşırı bir fibroblastik reaksiyon vardır. Buerger hastalığı olan hastaların periferik damarlarında endotel bağımlı vazorelaksasyonda bozukluk vardır (37).

Hastalık bir anjiitis olarak ortaya çıkar ve sekonder olarak vasküler trombozis oluşumu ve ataklar ile giden kronik bir seyir gösterir. TAO, bir tür vaskülit olsa da diğer vaskülitlerden ayrılan iki önemli özelliği bulunur: Birincisi, patolojik olarak inflamasyonun arter ve venin tüm tabakalarını tutmasıdır (panarterit-panflebit). İkincisi ise, trombüsün hücresel ve inflamatuvar hücre içeriğinin yüksek olmasına karşın, damar duvarında hücresel aktivitenin daha az olması ve damar duvarının kısmen korunmasıdır. Bununla birlikte immünolojik belirteçler olan sedimentasyon, C reaktif protein (CRP), dolaşımdaki immün kompleksler, antinükleer antikorlar, romatoid faktör ve kompleman düzeylerinin genellikle normal veya negatif olması ile de diğer vaskülit tiplerinden ayrılır (36, 38).

Tutulan arterlerin histolojik incelemesinde endotelde ve arter duvarının bütün segmentlerinde fibroblastların aşırı şekilde proliferasyonu görülür. Oluşan proliferasyon ve fibrozis arter duvarını bir taraftan kalınlaştırırken bir taraftan da lümenin tıkanmasına neden olur. Tutulan arterlerde ateroskleroz yoktur ve aterosklerozun aksine tutulum segmenter özellik gösterir. Tutulan damarın hasta segmentleri arasında normal damar bölgeleri (skip area) bulunur. Hastalık iyileşme ve alevlenmeler ile seyreder. Hastalığın her atağında arterin başka bir segmenti tutulum gösterir. Tutulum gösteren arter içindeki trombozun proksimal kısmı taze, kırmızı renkte ve arter duvarına hafif yapışık özelliktedir. Trombüs daha sonra distale doğru organize olur, kirliliği beyaz ve sert özellik kazanarak damar duvarına sıkıca yapışır. Aterosklerozis ile TAO arasındaki mikroskopik farklar Tablo 2’de gösterilmektedir.

	TROMBOANJİTİS OBLİTERANS	ATEROSKLEROZİS OBLİTERANS
Tıkayıcı trombüs	Bol miktarda fibroblast nukleusu ihtiva eder. (Bol hücreli organizasyon)	Az hücre nukleusu ihtiva eder
T.İntima	Endotel proliferasyonu nedeniyle yaygın olarak kalınlaşmıştır. Lipid ve kalsiyum depolanması yoktur.	Kolesterol, lipid ve kalsiyum ihtiva eden aterosklerotik plaklar nedeniyle asimetrik olarak kalınlaşmıştır.
Lamina elastika interna	Etkilenmemiştir	Çoğunlukla çatlamış ve defektli olarak görülür. Aterosklerotik plakların altındaki liflerde ayrılmalar vardır.
T.Media	Yapı ve kas lifleri iyi korunmuştur. Erken lezyonlarda bazı lenfosit ve fibroblast infiltrasyonlarına rastlanır. Birçok vasa vasorum vardır	Kas ve elastik liflerde muntazam incelme ve harabiyet ve bunların yerini doku alması ve bazı vakalarda kalsiyum toplanması görülür.
T.Adventisya	Yaygın olarak kalınlaşmıştır. Fibroblast ve bazı lenfositleri içerir. Eskimiş lezyonlarda hücre nukleusları azalır ve bol fibröz dokuya dönüşmüş olarak görülür.	Değişiklik minimaldir. Bazı düzensiz muntazam fibroblast ve lenfosit infiltrasyonu vardır.

Tablo 2. TAO ile aterosklerozis obliterans arasındaki mikroskopik farklar

Tutulmuş olan damarların biyopsisinde segmental arterit, nötrofil infiltrasyonu ile flebit bulunur. Akut dönemde, arter duvarı ve periarteriyel bölge ödemlidir. Bol hücre içeren trombüs mevcuttur. Bu hücreler, dev hücreler, lökosit, fibroblast, epitel ve lenfositlerden oluşur. Arterin media ve adventisya tabakalarına inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonuna rağmen, media tabakasında nekroz gözlenmez. Akut dönemden sonra inflamasyon azalır ve trombüs organize olur. Kronik dönemde, intima ve adventisya tabakalarında fibröz kalınlaşma

meydana gelir. Perivasküler infiltrasyon ve fibrozis sebebiyle arter, ven ve sinir birbirine yapışmıştır. Mevcut trombüste kronik dönemde rekanalizasyon oluşabilir. Akut dönemde damar duvarında polimorfonükleer lökosit (PMNL) infiltrasyonu mevcut iken, kronik dönemde mononükleer hücre hâkimiyeti vardır. İnternal elastik lamina tabası korunmuştur (39).

Tromboanjitis obliterans daha çok genç erkeklerde endojen ve ekzojen (tütün kullanımı) nedenlere bağlı, başlangıçta küçük ve orta, ileri evrede daha büyük çaplı müküler arterleri ve %50 olguda tutulmuş arter komşuluğundaki venleri, sinirleri tutan sistemik, inflamatuvar bir damar hastalığıdır. Etiyoloji bilinmemekle beraber birçok neden suçlanmaktadır. Bunlar sigara ve tütün mamulleri kullanımı, genetik faktörler, hiperkoagulabilite, endotel hasarı, immün reaksiyonlardır. Fazla ve yaygın tütün kullanımı veya tütün dumanına maruz kalmak TAO'yu başlatan ve sürdüren en önemli nedendir. Aşırı tütün kullanımı ve TAO arasında çok güçlü bir ilişki söz konusudur (20, 21, 40).

İsrail'de yapılan bir çalışmada TAO'lu hastaların aterosklerozlu hastalardan veya kontrol grubundan daha fazla tütün kullandıkları ve karboksi hemoglobinin düzeylerinin daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (41). Enfiye kullanan veya dumansız tütün kullananlarda daha az TAO vakasına rastlandığını bildiren yayınlar da vardır (42, 43). Olasılıkla tütün ve tütünün bazı bileşenleri anormal duyarlılık nedeniyle bir şekilde küçük damarlarda inflamatuvar tıkaçıcı hastalığa neden olmaktadır (44, 45). Hindistan'da düşük sosyoekonomik sınıftan olan ve beedi (işlenmemiş tütünden yapılan ev yapımı sigara) kullananlarda TAO prevalansı son derece yüksek bulunmuştur (46, 47). Sigara kullanımının TAO gelişimine sebep mi yoksa katkıda mı bulunduğu tam olarak bilinmemektedir. Ama tütün, hastalığın aktivitesinde major sorumlu ajandır. TAO semptomlarının progresyonu tütün kullanımının sürekliliği ile yakın ilişkilidir. Her ne kadar bazı araştırmacılar TAO'nun sigara içmeyenlerde de ortaya çıkabileceğine inansa da çoğu araştırmacı halen veya geçmişte sigara kullanma öyküsünün veya pasif olarak sigara dumanına maruz kalmanın tanı için gerekli olduğunu savunurlar (14, 21, 48-50).

Matsushita ve arkadaşları, kotinin (nikotin metaboliti) düzeylerini ölçerek, aktif sigara içimi ve TAO'nun aktif tablosu arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (51). Sigara içenlerde görülen vasküler reaktivite değişiklikleri ile saflaştırılmış tütün glikoproteininin ilgisi olabileceği de öne sürülmüştür (52). Buna karşın Papa ve arkadaşları ise TAO'lu hastalar ve sağlıklı sigara içicilerin tütün glikoprotein antijenlerine aynı hücresel yanıtı sahip olduklarını, hümoral yanıtta fark olmadığını ve sigara içmeyenlerde ise hiç yanıt olmadığını

göstermişlerdir (53). Birçok araştırmacı, TAO ortaya çıkan hastalarda tütünün önemli bir etiyojik etken olduğuna inanır. Fakat tüm sigara içenlerin çok az bir kısmında TAO gelişmesi klinisyenleri patogeneizde başka faktörleri de araştırmaya yönlendirmiştir.

TAO'nun belirli bölgelerde ve bazı etnik gruplarda daha sık görülmesi genetik faktörlerin araştırılmasını gündeme getirmiştir. TAO'lu hastalarda diğer HLA tiplerinde de artış olabileceğini gösteren yayınlar da vardır ve doku grupları ile ilişkisi ilginçtir (54, 55). İngiltere'de Ortadoğu ve Uzakdoğu ile kıyaslandığında HLA-A9, HLA-B5, HLA-A1, HLA-DR4 sıklığı daha yüksek tespit edilirken, HLA-A9 ve HLA-B5 antijenleri ve MICA genindeki polimorfizmle ilgili ajanların hastalık gelişiminden sorumlu olabileceği bulunmuştur (55-57). Moerloose ve ark. yaptığı çalışmada ise HLA-B12 antijeninin TAO'lu hastalarda hemen hemen hiç tespit edilememesi üzerine bu genin hastalık gelişimi için dirençli bir gen olabileceği yönünde yorumlanmıştır (58).

Kollajene karşı artmış hücresel ve hümoral yanıt, dolaşımda immün kompleksler, artmış antielastin titresi, anormal elastin degradasyonu ve anti-endotelial hücre antikorları gösterilmiştir (59, 60).

Trombosit agregasyon bozukluğunun etyolojide ön planda olduğu düşünülmesine rağmen yeterli inceleme yapılmamış, daha çok protrombotik faktörler ve hiperkoagülasyona eğilim araştırılmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda sorumlu ajan olabileceği düşünülen hiperkoagülabilite saptanamamıştır (61, 62).

Sağlıklı kişilere kıyasla TAO'lu hastalarda ürokinaz plazminojen aktivatör düzeyinin iki kat daha yüksek ve serbest plazminojen aktivatör inhibitör I'in %40 daha düşük olduğu gösterilmiştir (63). Bu artmış ürokinaz plazminojen aktivatör salınımı ve azalmış plazminojen aktivatör I salınımı hastalarda bir çeşit endotelial yapı bozukluğu olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca TAO'da serotonine artmış trombosit yanıtı olduğu da gösterilmiştir (1, 63). Makita ve ark. intraarteryel asetilkolin ve sodium nitroprussit uygulanan Buerger hastalığı tanıli hastalarda infüzyon sonrası ön kolda kan akımı ölçümlerini karşılaştırmışlardır. Asetilkolin uygulanan grupta kan akımında artış saptanırken sodyum nitroprussit uygulananlarda anlamlı bir artış tespit edememişlerdir. Hatta endotel bağımlı vazodilatörlerin TAO'lu hastaların sağlam ekstremitelerinde bile bozuk olduğu bulunmuştur (37). Otuz altı hastalık bir seride protrombin 20210 G→A, faktör V 1691 G→A (Faktör V Leiden), faktör V 4070 A→G (His 1299 Arg) mutasyonları değerlendirilmiş, Buerger hastalığı olanlarda sadece protrombin 20210 G→A mutasyonu anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (64). Faktör V Leiden, protrombin 20210, faktör XIII Val34Leu genotipi, antitrombin, protein C, protein S

ve antikardiyolipin Ig M-G'nin değerlendirildiği 28 hastalık çalışmada kontrol grubuna oranla protrombotik faktörlerde anlamlı fark saptanamamış ve Buerger hastalığının protrombotik risk faktörü içermediği sonucuna varılmıştır (65). Yine antiendotelial hücre antikolların değerlendirildiği 28 olgulu bir diğer çalışmada cANCA, pANCA, antinükleer antikollar, antiRo, antikardiyolipin antikolların tamamı negatifken, aktif hastalığı olan 7 olguda antiendotelial hücre antikollarının (AECA) yüksek olduğu tespit edilmiş ve yazarlar AECA tayini ile hastalık aktivitesinin belirlenebileceğini ileri sürmüşlerdir (66).

Adar ve arkadaşları, antijene duyarlı timidin testiyle yaptıkları çalışmada tromboanjitisli hastalar, aterosklerozis obliterans veya normal erkeklerle karşılaştırıldığında tip I ve tip II kollajene karşı (insandaki arteriyel dokuların normal yapı taşları) artmış hücresel duyarlılık saptamışlardır (60).

Bazı TAO hastalarında metionin sentetaz gen mutasyonu olduğu saptanmıştır. Bu hastaların plazmalarında homosisteinin metionine dönüştürülemediği sonucu homosistein düzeylerinin artmış olduğu görülür. Fakat tanısal değeri azdır (22).

Tromboanjitis obliterans hastalarının yaklaşık %40'ında tipik Raynaud fenomeni bulguları da bildirilmiştir (1).

4. Tanı

Tromboanjitis obliteransın kesin tanısı tutulan arterin histopatolojik incelemesi ile konulur. Hastalığın subakut fazında TAO düşündürülecek bulgular tespit edilebilirken, hastalığın kronik veya son döneminde tek bulgu organize trombus ve kan damarı fibrozisidir (11, 36, 67). Bununla birlikte hastalığın evresine ve lezyonların karakteristik değişkenliğine bağlı olarak, hastalığın olgudan olguya çok farklılıklar gösterdiğini ve hastalığın patolojik tanısının hiçbir koşulda güvenli olmadığını öne süren yayınlar da mevcuttur (68).

TAO histopatolojik olarak 3 fazda tarif edilir. Bunlar;

- Akut faz
- Ara faz
- Kronik faz

Akut faz lezyonunun en belirgin özelliği ven ve arterlerde özellikle venlerde yüksek oranda hücresel, inflamatuvar trombusdur. Damar duvarının tüm tabakalarını etkiler, fakat media tabakasında nekrotizan alan oluşturmaz. Trombusda, karyoreksis, polimorfonükleer lökositler, mikroabseler, epiteloid hücreler, çok nükleuslu dev hücreler (Giant cells) bulunabilir. Tromboflebitteki bu çok nükleuslu dev hücreler granümatöz lezyonla birlikte TAO için nonspesifik fakat en karakteristik bulgudur (69). Hastaların %40-50'sinde yüzeysel

venlerde ağrılı, sert, kırmızı nodüller olarak ortaya çıkıp kordonlar şeklinde devam eden flebitis migrans tarzında gezici, yüzeysel tromboflebit mevcuttur. Tromboflebit hastalık aktivitesine paralel olabilir. Flebit birkaç gün veya haftada kaybolur ve başka bir ven segmentinde ortaya çıkar (20, 70). Hastaların yaklaşık %25-30'unda iki veya daha fazla ekstremitte tutulumu görülür (14, 71).

Akut fazı, **ara faz** takip eder. Ara faz, arter ve venlerdeki trombusün ilerleyici organizasyonu ile karakterizedir.

En son faz olan **kronik fazda**, okluzif trombüste tam organizasyon, ileri derecede rekanalizasyon ve kollateral dolaşım, media tabakasında belirgin vaskülarizasyonu ve adventisyada perivasküler fibrozis mevcuttur. Arter ve ven birbirine sıkı bir şekilde bağlanmıştır ve ayırmak çok zordur.

TAO'da damar duvarı normal yapısı özellikle internal elastik lamina genellikle sağlam kalır. Bu özellik internal elastik laminada ve mediada belirgin bozulma yapan aterosklerozisten ve diğer tipteki sistemik vaskülitlerden ayırıcı tanı yapılmasında kullanılır (35).

TAO tanısı benzer hastalıkların dışlanması ile konur. Ayırıcı tanıda en önemli hastalıklar, aterosklerozis, emboli, Raynauld fenomeni ve otoimmün hastalıklardır.

Hastalarda mikrovasküler regülasyon mekanizması bozulmuş durumdadır. Tc- 99m ile sintigrafik olarak yapılan arteriyel kan akım hızı ölçümlerinde kan akım hızında azalma gözlenir.

Papa ve ark. yaş, klodikasyon, üst ekstremitte tutulumu, yüzeysel ven trombozu ve vazospastik bulguların olup olmamasına göre puanlama sistemi geliştirmiş ve TAO tanısını düşük, orta, yüksek olasılıklı olarak ifade etmişlerdir (72). Tablo 3 'te Mills ve Porter tarafından tanımlanan major ve minör tanısal kriterler gösterilmektedir (73).

Majör kriterler	Minör kriterler
Distal ekstremitte iskemik semptomlarının 45 yaşından önce başlaması	Gezici yüzeysel tromboflebit
Tütün kullanımı	Raynaud sendromu
Popliteal veya brakial düzey üzerindeki arterlerin hastalıktan korunmuş olması	Üst ekstremitte tutulumu
Dört ekstremitte pletismografisi	Kladikasyo
Arteriyografi ve/veya histopatoloji ile distal okluzif hastalığın belgelenmesi	
Proksimal embolik kaynaklarının dışlanması	
Travma ve lokal lezyonların, otoimmün hastalıkların, hiperkoagülasyona neden olan faktörlerin ve aterosklerozis, diyabet, hiperlipidemi, böbrek yetmezliği, hipertansiyonun	

Tablo 3. Mills ve Porter'a göre major ve minör kriterler.

Tromboanjitis obliterans tanısı için anamnez ve fizik muayene genellikle yeterlidir fakat ayırıcı tanı, iskeminin derecelendirilmesi ve uygun tedavi için ileri tetkikler gerekebilmektedir. Tanı için aşağıda belirtilen algoritma izlenebilir.

- Distal ekstremitte iskemik semptomlar (kladikasyo, iskemik ülser veya gangren)
- Hastalığın varlığının distal nabız basınçlarıyla gösterilmesi (ayak bileği/kol indeksi)
- Otoimmün hastalıklar ve hiperkoagülasyon durumunun laboratuvar testlerle dışlanması
- Embolinin proksimal kaynağının dışlanması (EKO, arteriyografi ile)
- Tromboanjitis obliterans için tedavi

Buerger tanısı konulabilmesi için dünyada yaygın kullanılan Shionaya ve Olin tarafından tanımlanmış tanı kriterleri aşağıda gösterilmiştir (74,75).

Shionaya klinik tanı kriterleri;

- Sigara içme öyküsü

- 50 yaştan önce başlangıç
- İnfrapopliteal arteriyal tutulum
- Üst ekstremitte tutulumu veya gezici tromboflebit
- Sigara dışında ateroskleroz risk faktörlerinin olmaması

Bu beş kriterden dördünün varlığı tanı için yeterli görülmektedir.

Olin (76) klinik tanı kriterleri;

- 45 yaş altında başlangıç
- Devam eden veya bırakılmış sigara öyküsü
- Klodikasyo, istirahat ağrısı, ülser veya gangren gibi distal ekstremitte iskemisi bulgularının varlığı
- Otoimmün hastalıklar, Diyabet, hiperkoagulabilite ve proksimal kaynaklı embolilerin dışlanması
- Klinikle uyumlu arteriyografik bulgular

Tanıda yardımcı olacak spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Tromboanjitis obliteranslı hastalarda klinik bulgu ve semptomlar da tanı koymada yardımcıdır (Tablo 4).

<ol style="list-style-type: none"> 1. İstirahat ağrısı 2. İskemik ülserler <ul style="list-style-type: none"> • Alt ekstremitede • Üst ekstremitede • Alt ve üst ekstremitede 3. Duyusal bulgular 4. Anormal Allen testi 5. Klodikasyo intermittan 6. Tromboflebit
--

Tablo 4. TAO'da Klinik Bulgu Ve Semptomlar (Çoktan aza doğru)

Ateroskleroz, son dönem böbrek yetmezliği ve diabetes mellitus tanılı hastalar dışında üst ekstremitelerde meydana gelmez ve subklaviyan arter distalinde nadiren oluşur (1).

TAO ile aterosklerozis obliterans arasındaki klinik farklar Tablo 5 'de gösterilmiştir.

	TAO	ASO
Başlangıç yaşı	50 yaş↓	50yaş↑
Cinsiyet	Erkek	Erkek ≥ Kadın
İrk	Asyalı ve Musevilerde	Özellik yok
Sigara ile ilişki	Hastalığın ilerlemesinde çok etkili	Hastalığın ilerlemesinde az etkili
Yaralar	Eklem ve distalde	Özellik yok
Ana bulgu	İstirahat ağrısı, ülser ve nekroz	İntermittant klodikasyo
Tromboflebitis migrans	%20–40	Yok
Tutulan arter tipi	Orta ve küçük çaplı	Geniş ve orta çaplı
En çok tutulan	Alt > üst ekstremitte	Genellikle alt ekstremitte
Tutulan ekstremitte	Üçten fazla	1 ve/veya 2 ekstremitte
Tutulmuş şekli	Segmenter, geniş alan ve periferik	Santral, belli bölge ve devamlı
Diyabet	Yok	%20-30
Hiperlipidemi	Yok	Var
Hipertansiyon	Seyrek	Var
Başka organ tutulumu	Seyrek	Var
Anjiyografik bulgular	Ani başlayan, gittikçe daralan, tirbuşon/ağaç kökü	Güve yeniği, lokalize darlık, kalsifikasyon

Tablo 5. TAO ile Aterosklerozis obliterans (ASO) arasındaki klinik farklar.

Ayırıcı tanı için laboratuvar olarak hemogram, biyokimya, idrar tetkikleri, akut faz reaktanları (Westergren sedimentasyon ve CRP), antinükleer antikor, romatoid faktör, kompleman ölçümleri istenmeli, CREST sendromu (Kalsinozis, Raynauld fenomeni, Özofajial hastalık, Sklerodaktili, Telenjektazi) ve skleroderma (antisentromer antikor ve Scl-70) için serolojik profil oluşturulmalı ve hiperkoagulabilite taraması, antifosfolipid antikor tayınları yapılmalıdır.

Ekokardiyografi (transtorasik ve/veya transözofajiyal) veya anjiyografi ile proksimal kaynaklı emboli dışlanmalıdır.

TAO'da segmental tutulum, hem arteriyografik hem de histopatolojik tetkiklerle gösterilebilir. Hastalıklı damar duvarları arasında normal kan damarı bölümleri (skip area)

olması ile karakterizedir. Buerger hastalığı küçük ve orta çaplı arterlerin tutulduğu, segmental tıkaçıcı lezyonlar ile seyreden, distalde daha şiddetli hastalık bulguları olan ve proksimal arterlerin hiçbir aterosklerozis bulgusu göstermeden normal olduğu, tıkanma alanları etrafında tırbüşon (ağaç kökü) kollaterallerin görüldüğü ve belirgin bir emboli kaynağının olmadığı bir patolojik antitedir (77,78). Hastalık genellikle distal damarlarda tutulumla sınırlıdır ve hemen hemen her zaman bacaklarda infrapopliteal ve kollarda brakial arter distalindedir. Hastalara tanı konduğunda; infrapopliteal tutulum %55, femoral- popliteal tutulum %35, iliak arter tutulumu %10 oranlarındadır. Serebral arterlerin, koroner arterlerin, renal arterlerin, mezenterik arterlerin, aortanın, pulmoner arterlerin, iliak arterlerin, testikuler ve spermatik arter/venlerin de tutulumları bildirilmiştir. Ayrıca çoklu organ tutulumları da rapor edilmiştir (79-81).

Anjiyografide, “tapering tıkanıklık” (daralarak tıkanma), ani kesilme, ağaç kökü/tırbüşon şeklinde kollateraller tespit edilirken arter duvarında kalsifikasyon görülmez.

Ağrının nedeni oksijen saturasyonunun azalmasına bağlı doku metabolitlerinin artması ve laktat gibi anaerobik metabolizma artıklarının birikmesidir. Ağrının yeri ve şiddeti tıkanmanın derecesine, kollateral dolaşımın organizasyonuna bağlı olarak değişir. İskemik nöritis daha çok paroksizmal, sinir boyunca, yanıcı karakterde, devamlı ve her türlü tedaviye inatçıdır.

Kladikasyo, distalden başlar ve proksimale doğru ilerler. Isı değişikliklerine, yürüme şekline, yürüme mesafesine, emosyonel durumlara göre artar veya azalır (78, 82). Hastalık ilerledikçe iskemiye ve sinir tutulumuna bağlı olarak %69 oranında nöropati gelişir (32). Geceleri artan ağrı, ayağı sarkıtmakla azalır. Fakat bu, sarkıtma ödemi artırdığından trofik bozukluklar artarken ülserlerin iyileşmesini geciktirir.

Karakteristik olarak el ve ayak parmakları soğuk ve nemlidir. Ülser ve gangren oluşumu hastalığın herhangi bir evresinde ortaya çıkabilir. Arteriyel ülserasyonlar; En sık ayak (en sık 1. parmak) parmakları ve ayak sırtında görülür. Bu kısmın dışındaki ülserasyonlar dış etki/travmaya bağlı oluşur. Lezyonlar deri, deri altı ve adaleyi içine alan sirküler tarzda, keskin kenarlı ülserler şeklindedir. Sıklıkla adale nekrotiktir ve etrafında kızarıklık ve ödem görülür.

Buerger hastalarında akut dönemde ekstremitelerde soğukluk, solukluk ve siyanoz vardır. Ataklar sırasında rekanalize olan arter tekrar tıkanır. TAO'lu hastaların %76'sında iskemik ülserasyonların olabileceği rapor edilmiştir (83). Ekstremitelerde oluşan iskemi mekanizması mikrosirküler yetmezlik ile açıklanmaya çalışılır. Kapiller perfüzyon basıncında düşme

sebebiyle kapiller mikrodolaşımı düzenleyen mekanizmalarda (vazomosyon gibi) bozulma veya kayıp ortaya çıkar (84).

Hastaların çoğunda arteriyel yetmezlik ilerledikçe iskemi artar, kapiller tonus azalır ve kronik vazodilatasyon sonucu relatif hiperemi gelişir. Periferik dolaşım süresi uzar. İskemi ve ağrı nedeniyle ekstremitelerin kullanılmamasına bağlı olarak atrofi gelişir (85).

Arteriyografik bulgular tanı koymada yardımcıdır, patogonomik değildir.

Tromboanjiitis obliteranstaki arteriyografik özellikler Tablo 6 'da özetlenmiştir.

Küçük ve orta çaplı arterlerin tutulumu
<ul style="list-style-type: none"> • El ve ayakta dijital arterler • A. palmaris, palantaris, tibialis, peronealis, radialis, ulnaris, dijitaler
Segmental, tıkaçıcı lezyonlar vardır ve "skip area" oluşturur.
Tutulmuş bölgenin distalinde hastalık daha şiddetlidir.
Tıkanıklık alanları arasında tirbuşon şeklinde kollateraller bulunur
Proksimaldeki arteriyel yapılarda ateroskleroz, kalsifikasyon yoktur
Proksimalde emboli kaynağının olmaması

Tablo 6. Tromboanjiitis obliteranstaki arteriyografik özellikler.

Arteriyografik bulgular sklerdermada, CREST sendromu, sistemik lupus eritematosus (SLE), romatoid vaskülit, bağ doku hastalıkları ve antifosfolipid sendromundakilere benzerliği nedeniyle ayırıcı tanıda dikkatli olunmalıdır. Diabetes mellitus varlığı Buerger hastalığı tanısını ekarte ettirir. Tırnak yatağı kapilleroskopisi CREST sendromu olan veya skleroderması olan hastalarda genellikle ayırıcıdır (1).

Buerger'li hastalarda antikardiyolipin antikorlarının arttığını gösteren yayınlar vardır (22, 61). Fakat Buerger hastalarında inflamatuvar trombüs bulunurken, antifosfolipid antikor sendromunda trombüs non-inflamatuvar karakterdedir.

Kan damarı duvarında düzensizlik veya kalsifikasyon Buerger hastalığının aterosklerozdan ayırıcı tanısında önemlidir (20).

Doppler ultrasonografi, noninvaziv bir tanı yöntemi olarak ekstremitelerin arteriyel ve venöz dolaşımını ortaya koymada değerli bir tanı metodudur. Diğer noninvazif tanı yöntemleri; volüm değişiklikleri (pletismografi), sıcaklık değişiklikleri (termopletismografi), kan akım hızı ölçümleri (Doppler USG), oksijen basınç ölçümleridir.

Radyonüklid tanı yöntemi olarak; Xenon-133 ile klirens oranı, Teknesyum (Tc)-99m ile arteriyel akım hızı tespiti, Talyum-201 perfüzyon sintigrafisi kullanılmaktadır.

TAO'lu hastalarda üst ekstremitte tutulumu varsa el ve parmaklardaki dolaşımı ölçmek amacıyla Allen testi yapılabilir (86, 87). Hastanın eline yumruk yaptırılarak, tenar ve hipotenar bölgeler bastırılarak radyal ve ulnar kan akımı kesilir. Sonra sırayla basınç uygulaması sonlandırılır. Elin rengi ne kadar çabuk gelirse mevcut damarın kan akımının yeterli olduğu sonucuna varılır.

Ayak bileği/brakiyal indeksi (ABI), basit, ucuz, noninvazif bir diğer tanı metodudur ve anjiyografide tespit edilen hastalık şiddeti ve işlevsel semptomlarla bağlantısı oldukça ilişkilidir (88, 89).

Ayak bileği sistolik kan basıncı, brakiyal sistolik kan basıncına bölünerek elde edilen ABI normalde 1.0- 1.3 arasındadır (90). Ancak arterde daralma olan yerlerde, kan akışının bozulduğu alanların daha distalinde sistolik kan basınçları düşer (Tablo 7).

ABI	Değerlendirme
0.91- 1.30	Normal
0.41- 0.90	Hafif- orta şiddette periferik arter hastalığı
0.00- 0.40	Şiddetli periferik arter hastalığı

Tablo 7. Ayak Bileği / Brakiyal İndeks (ABI)

ABI'nin tanısal doğruluğunun değerlendirildiği çalışmalarda normal ve anjiyografik olarak hastalık bulunan ekstremiteler arasında %97 duyarlılık ve %100 özgüllükle ayırım sağlayabildiği, istirahatteki ABI'nin anjiyografik olarak hastalığın şiddetini tahmin etmede önemli olduğu gösterilmiştir (91, 92). ABI'nin yanlış sonuç verebileceği durumlar, diabetes mellitus varlığı, damar yapılarında kalsifikasyon artışı, iki taraflı subklaviyan arterlerde kan akımını etkileyecek patolojilerin bulunması olarak sıralanabilir (93). ABI'de zaman içindeki değişiklikler hastalıkta ilerlemenin izlenmesinde de kullanılabilir (94). ABI'de iyileşme, kollateral damarlar yoluyla perfüzyonda artış olduğunu, ABI'nin bozulması ise hastalıkta ilerleme olduğu ya da revaskülarizasyon gelişim sorununa bağlı perfüzyon azalmasını olduğunu gösterir (95). ABI değerleri çok düşük olan klodikasyonlu hastalar; iskemik ülserler, gangren ve amputasyon açısından daha yüksek risk grubunu oluştururlar.

5. Tedavi

Tromboanjiitis obliterans'ın spesifik bir tedavisi yoktur. Bugüne kadar genel olarak etkili olduğu kabul edilen tıbbi bir tedavi yöntemi tarif edilememiştir. Birçok tartışmalı tedavi seçenekleri denenmiş olup, hastalarda mevcut hastalığın şiddetine, tedavi sonrası sigara

kullanımın devam edilmesine göre uygulanan tedavi yöntemlerinin başarı oranları değişkenlik göstermektedir. Hastalığın ilerlemesini ve amputasyonu önlemek için kanıtlanmış en önemli ve tek nokta sigaranın bırakılması, hiçbir şekilde tütün ürünlerinin kullanılmaması ve sigara içilen yerlerden (ortak veya pasif içicilikten) kaçınılması gerektiğidir (32, 96, 97). Ekstremiteler sıcak/soğuk maruziyeti ve travmalardan korunmalıdır. Yürüme mesafesinin artırılması, vasküler kollaterallerin geliştirilmesi ve arteriyal akımı arttırmaya yönelik egzersizler önerilmelidir. Hastalara ağrı mesafesinin 2/3'ü kadar yürümesi ve sanki ağrı gelmiş gibi bir süre dinlenmesi önerilir. Fakat egzersiz mesafesi hiçbir zaman sınırlandırılmamalıdır (32, 92, 97, 98).

Şiddetli iskemik bulguları olan hastalarda en öncelikli yaklaşım ağrının tedavi edilmesidir. Analjezik (nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ve/veya opiyatlar) ajanlarla ağrı tedavisi TAO hastalarında yetersiz kalmaktadır. Yüksek doz opiyat analjeziklerle tedaviye rağmen şikayetleri devam eden hastalarda epidural analjezi diğer bir seçenek olabilmektedir. Ağrı tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Sempatektomi (34), omentopeksi (99) ve spinal kord stimülasyonu (100) ile ağrı tedavisi klinisyenler tarafından araştırılmakla birlikte uzun dönem yararlı etkilerinin net olmadığını ve amputasyon oranlarını azaltıcı etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da yayınlanmıştır (101).

Medikal tedavinin amacı hastalıktan etkilenmemiş damarlardan ve kompensatuvar kollateral ağdan akımın devamını sağlamak ve korumaktır. Kollateral damarlara selektif olarak etki edebilecek vazodilatör ilaçlar bulunmadığından sistemik vazodilatörler önem kazanmaktadır. Antitrombotik tedavi fulminan arteriel trombotik ilerlemeyi yavaşlatsa da uzun dönemde antikoagülan tedavinin etkinliği bilinmemektedir. Prostaglandinlerin (PG) keşfi ile ekstremitelerin arteriyel yetmezliğinin tedavisinde çığır açılmıştır. PG'ler, intraarteryel uygulamada trombosit agregasyonunu engellerken maksimum vazodilatasyona neden olur ve intravenöz uygulamaya göre yara iyileşmesi ve kollateraller üzerine olumlu etkisi daha hızlı ortaya çıkmaktadır. Pulmoner dolaşımdan geçerken yoğun degradasyona uğraması ve sadece hedef alanda farmakolojik etkilerini sınırlayacak kadar düşük dozda uygulanması nedeniyle sistemik yan etkiler oluşturmaz. Bir prostosiklin (PGI₂) analogu olan iloprost ile yapılan çalışmalar klinisyenlere umut ışığı olmuştur. Avrupa'da 319 hasta ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada oral iloprost ile placebo grubu karşılaştırılmış ve istirahat ağrısı üzerine anlamlı iyileşme gösterilmiştir (102). Fiessinger ve ark. 152 olgu ile yaptığı prospektif çift kör çalışmada intravenöz iloprost ile aspirin karşılaştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 133 hastanın 68'ine intravenöz iloprost, 65'ine düşük doz aspirin uygulanmıştır. Iloprost uygulanan

hastaların %85'inde ağrı azalma ve yara iyileşmesi tespit edilirken aspirin uygulananların sadece %17'sinde aynı sonuca ulaşılmıştır. Ağrının tamamen rahatlaması ve yaranın tamamen iyileşmesi kıyaslandığında sırasıyla iloprost grubunda %63 ve %35 iken aspirin grubunda %28 ve %13 olarak bulunmuştur. Tedavi başlangıcından 6 ay sonraki değerlendirmede iyileşme oranları sırasıyla %88 ve %21, amputasyon oranları ise %8 ve %18 saptanmıştır (103). Aterosklerotik periferik arter hastalığı tedavisinde kullanılan kalsiyum kanal blokörleri, sildenafil, alfa blokörler ve silostazolün de vazodilatör etkileri nedeniyle TAO'da kullanılması düşünülebilir fakat bu konuda yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır.

TAO için tedavi prensipleri şöyle özetlenebilir:

- Hastanın sigara veya tütün ürünü içeren maddeler, esrar ve kokain kullanımının engellenmesi,
- Hastanın pasif içicilik ortamından uzak durması ve korunmasının sağlanması,
- Tutulan ekstremitenin enfeksiyondan korunması, dikkatli temizliği ve travmalardan korunması (tırnakların derin kesilmemesi, dar ayakkabı giyilmemesi, mantar tedavisi gibi)
- Lokal iskemik ülserasyonlar ve ağrının tedavi edilmesi,
- Kalsiyum kanal blokerleri, antiplatelet ajanlar, pentoksifilin,
- İloprost ile tedavi (Prostaglandin I₂=prostasiklin analogu),
- Analjezikler,
- Sempatektomi,
- Rekonstrüksiyona uygun ise cerrahi,
- İmplant edilebilir spinal kord uyarıcısı,
- Sellülit varsa antibiyoterapi,
- Yüzeysel flebit varsa nonsteroid antiinflamatuvar ajanlarla tedavi,
- Tüm tedavi yöntemleri başarısız ise amputasyon.

Tüm çaba trofik lezyonların iyileşmesi için olduğundan hangi lezyonların konservatif yaklaşımla hangilerinin cerrahi yaklaşım ya da amputasyonla tedavi edileceğini belirlemek gereklidir. İskemik ülserasyonun iyileşme potansiyelinin tahmin edilebilmesi ile erken cerrahi girişim ve/veya uzamış hospitalizasyon engellenebilir. Spontan iyileşme için lokal hiperemiye sekonder inflamatuvar yanıt oluşması gereklidir. Ta201in tek intravenöz enjeksiyonu ile elde edilen başlangıç distribüsyonundaki sıcak nokta konservatif tedaviye alınacak iyi yanıtı, redistribüsyon fazındaki "sıcak nokta" ise cerrahi girişim ihtiyacını tahmin etmede iyi bir

yöntemdir. Ta201 ile herhangi bir sıcak nokta hiçbir evrede oluşmuyorsa ülser iyileşmesi beklenmez ve bu durumda demarkasyon hattı belirgin hale geldikten sonra nekrotik doku ortadan kaldırılmalıdır. Trofik lezyonların çoğunda sıcak nokta görülür ve çoğunun spontan iyileşme potansiyeli olduğundan bu hastalara medikal tedavi uygulanmalıdır.

a. Cerrahi Tedavi

(1) Arteriyel Rekonstrüksiyon

TAO'da cerrahi vaskülarizasyon genellikle hastalığın yaygın segmental olması ve büyük oranda distal arterleri tutması nedeniyle ya yapılamaz ya da yapılsa bile başarı oranı düşüktür. Ancak başarıyla uygulandığında iskemik lezyonların iyileşmesinde en etkili yöntem olmaktadır. Tromboendarrektomi çok tercih edilen bir yöntem değildir daha çok by-pass tercih edilir.

Aorta ya da iliofemoral by-pass için sentetik greftler uygulanabilse de intrainguinal ve intra aksiller by-pass'larda otolog ven greftleri tercih edilir. Safena magna genelde tıkalı olduğundan ya da inflamatuvar değişiklikler nedeniyle çapı yetersiz olduğundan, safena parva, sefalik, ya da bazilik ven mümkün olan her şartta kullanılmalıdır. Çünkü otolog venler düşük akım ya da eklem ile çaprazlandığında patenslerini korumaktadırlar. Arteriyografide tıkanmanın proksimal ve distalinde açık ve sağlam arter tespit edilir ise öncelikle otojen ven daha sonra sentetik greftler ile rekonstrüksiyon için cerrahi tedavi uygulanabilir (104, 105). TAO'lu hastalarda cerrahi tedavi yaklaşımı olarak omentopeksinin kullanıldığı çalışmalar bildirilmiştir (105, 106). Adjuvan sempatektomi revaskülarize edilen alanda periferik rezistansı azaltarak kan akımını artırmaktadır. Post operatif antikoagülan veya antitrombotik tedavi revaskülarize segmentin açıklığını sağlamada hala tartışmalıdır. Uzun dönemde revaskülarizasyonun başarısızlığı genelde hastalığın tekrarı, ven greftinin düşük kalitesi, akımın az olması, sigaraya yeniden başlama ya da bu faktörlerin kombinasyonuna bağlıdır.

Greftin zaman içinde tromboze olsa bile tıkanıklık oluşuncaya kadar geçen sürede sağlanan sirkülasyon ile yara iyileşmesinin hızlandığı ve doku kaybını azaltarak ekstremitte kurtarma oranlarının arttığını ifade eden yayınlar vardır (76, 103, 107).

(2) Sempatektomi

Direkt cerrahi girişimin imkânsız olduğu hastalarda semptomları azaltmaya yönelik indirekt cerrahi yöntem olarak sempatektomi denenebilir (108, 109).

Sempatektomi sonrası kan akımı artar, kollateral perfüzyon artar ve ağrı ileti transmisyonu değişir.

Sempatik stimülasyona ekstremitelerin cevabı vazokonstriksiyon, derinin soluklaşması,

soğuması ve terlemede artma şeklindedir. Sempatik stimülasyonun ortadan kaldırılması ile derideki arterler ve arteriyo-venöz anastomozlardaki bazal ve refleks vazokontraksiyon ortadan kalkar, total kan akımının artar ve buna bağlı olarak derinin kanlanması artar. Böylece deri sıcaklığı artarken, deride terleme azalır ve deri kuruluğu artar. Gözlenen kan akımındaki artışın büyük bölümü ciltteki arteriyo-venöz anastomozlar yoluyla şant olur ve doku perfüzyonunda anlamlı değişiklik oluşturmaz. Kasta kan akımının sempatik kontrolü önemsizdir. Kas ve deride prekapiller sfinkterlerin adrenerjik aktiviteye verdikleri cevaplar farklıdır. Deri sfinkterlerinin sempatik uyarılara cevabı maksimal iken, kas kan akımından asıl sorumlu olan istirahat ve egzersiz sırasında ortaya çıkan metabolitlerdir. Hatta bazı hastalarda sempatektominin kas kan akımını arttırmadığı gibi steal (çalma) fenomeni nedeniyle azalttığı tespit edilmiştir. Sempatektominin, kas kan akımından çok deri ve kemiklere giden kan debisini arttırdığı bilinmektedir.

Sempatektominin amputasyonun önlenmesinde, ağrının giderilmesindeki rolü çok iyi bilinmemekle birlikte yüzeysel iskemik ülserlerin iyileşmesinde ve istirahat ağrısının giderilmesinde etkili olduğu ileri sürülmektedir (110, 111).

Sempatektomiden sonra ilk 3–4 günde görülen hiperemik evreyi kan akımının nispeten azaldığı “BEŞİNCİ GÜN FENOMENİ” diye bilinen bir evre izler. Bu fenomen daha çok torakal sempatektomiden sonra görülür. Bunu takiben debi yeniden artar ve sonra yavaş yavaş azalarak 10–12 hafta sonra stabilleşir (112). İstirahatteki vazomotor tonüs genellikle sempatektomiden 2 hafta- 6 ay sonra normal seviyeye geriler. Vazomotor tonusun normal seviyeye dönüşünün miktarı ve süresi, dolaşımdaki norepinefrin düzeyine, fizyolojik kontraksiyon kaybına ve vasküler adaptasyonun derecesine bağlıdır.

Sempatektomi komplikasyonları aşağıda sıralanmıştır:

- Post-sempatektomi nevraljisi
- Horner sendromu (Serviko-torasik sempatektomide)
- Travmatik şilotoraks (Serviko-torasik sempatektomide)
- Sempatik innervasyonun rejenerasyonu
 - ✓ Sempatik zincirin yetersiz eksizyonu
 - ✓ İntermediate ganglion varlığı
 - ✓ Diğer tarafla çaprazlaşan fibrillerin varlığı
 - ✓ Ganglion sayısında ve dalların dağılımındaki kişisel farklılıklar
 - ✓ Sempatik sinir sisteminin rejenerasyonu
- Lomber arter ve venlerde kanama

- Paradoks gangren
- Seksüel fonksiyon bozuklukları
- Sudomotor değişiklikler
- Steal (çalma) fenomeni

Alt ekstremitelerde lomber sempatektominin etkisi torakal sempatektomiye kıyasla daha uzun sürer (107).

Sempatik etkinin geri dönmesi bunun sonucu olarak vazokonstriktör aktivitenin ortaya çıkmasına sinir rejenerasyonu denir. Sinir rejenerasyonu oranının torakal sempatektomilerde %95 iken, lomber sempatektomilerde ise %10 civarında olduğu bildirilmiştir (21, 34).

TAO'da sempatektominin diğer tedavi seçeneklerine yardımcı olarak uygulanması gerektiği bildirilmiştir (21, 108).

Kimyasal blokaj yapan ilaçların radyolojik görüntüleme altında sempatik ganglionlara uygulanması yoluyla farmakolojik sempatektomi de yapılabilmektedir. Cerrahi sempatektomiye üstünlüğü daha az invaziv olması ve maliyetinin düşük olmasıdır.

b. Medikal Tedavi

(1) Antikoagülan Tedavi

Antikoagülan ilaçlar, pıhtılaşma faktörlerinin etkinliğini veya sentezini bozarak pıhtılaşma kaskatını inhibe eder ve böylece kanın koagülasyon yeteneğini azaltırlar.

Heparin, antitrombin III aracılığı ile kanda trombin, faktör XII, XI, X, IX, VII ve kallikrein gibi bazı pıhtılaşma faktörlerini inaktive ederek indirek yoldan etki gösterir.

Oral antikoagülanlar ise direk etki ile karaciğerde K vitaminine bağımlı olarak yapılan faktörlerin (protombin, faktör VII, faktör IX ve faktör X) sentezinin son basamağını bozarlar.

TAO'da antikoagülan tedavi sadece kronik fazdaki şiddetli iskemik ekstremitedeki kollateral kan akımını iyileştirmek için kullanılır (1).

(2) Antiagregan Tedavi

Kullanılan antiagregan ajanlar aspirin ve tiklopidindir. Tiklopidin'in uzun süreli tedavisi sırasında lökopeni açısından takip edilmesi önemlidir. TAO'nun kronik döneminde etkileri tartışmalıdır.

(3) Kalsiyum Kanal Blokörleri

Nifedipin, nikardipin, amlodipin gibi kalsiyum kanal blokörleri arterler üzerindeki vazospazmı azaltıcı etkileri nedeniyle TAO tedavisinde kullanılmaktadır.

Periferik vazodilatörler, vazospastik hastalıkların tedavisinde spazmı çözümlenerek etkili olmalarına rağmen TAO'lu hastalarda damarların düz kas gevşetici etkiye yanıt verememesi,

sağlam damarların vazodilatasyonu sonucu göreceli olarak stenotik damara gelen kan miktarının azalması (çalma fenomeni) nedeniyle tedavi edici etkileri azdır. TAO'lu hastaların periferik damarlarında endotel bağımlı vazorelaksasyonda da bozukluk vardır (37).

(4) Pentoksifilin Tedavisi

Pentoksifilin, ksantin türevi fosfodiesteraz inhibitörü bir ilaçtır. Periferik vazodilatasyon yanında kanda reolojik etkiler de göstererek kanın viskozitesini azaltır, akışkanlığını artırarak iskemik alanın beslenmesini sağlar. Bu reolojik etki eritrositlerin hücre membran esnekliklerini artırarak eritrositlerin fleksibilitesini veya deformabilitesini arttırmasına bağlı ortaya çıkmaktadır (87). İntermitent kladikasyolu hastalarda bacak kaslarının oksijenlenmesini ve kronik oklüzif arter hastalığı olan hastaların kladikasyo oluşana kadar yürüdükleri mesafeyi belirgin şekilde arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca TAO'lu hastalarda trombositlerin artmış olan agregasyon yeteneğini de azaltır.

(5) Trombolitik (fibrinolitik) Tedavi

İntraarteriyel trombolitik tedavinin TAO'daki etkinliği tartışmalıdır. Çünkü TAO'daki trombüs inflamatuvar özelliktedir. İntraarteriyel streptokinaz uygulanarak yapılan bir çalışmada genel başarı oranı (amputasyonun önlenmesi veya düzeyinin değişmesi gibi) %53 olarak bildirilmiş, başka bir çalışmada da ürokinaz kullanımının faydalı olduğu belirtilmiştir (113, 114). Fakat TAO'da distal damarlarda yoğun bağ dokusu ve fibröz materyaller içeren inflamatuvar karakterde trombüs olduğu için trombolitik tedavinin yüksek oranda etkili olmayabileceği kanısı yaygındır. Hastanın eğer amputasyondan başka seçeneği kalmadıysa trombolitik tedavi düşünülebilir.

(6) İloprost

Prostaglandin, mikrovasküler kan akışının düzenlenmesinde, trombosit agregasyonu ve vazodilatasyonun inhibe edilmesinde önemli rol oynamaktadır.

Periferik arter hastalıklarında prostaglandin kullanımı ilk olarak 1973 yılında bildirilmiştir (115). O zamandan beri hem kontrolsüz çalışmalarda hemde randomize klinik çalışmalarda prostaglandin E1, prostaglandin I2 preparatlarının şiddetli ekstremite iskemisi tedavisinde yaralı etkileri olduğuna dair çeşitli çalışma raporları raporlar bildirilmiştir (116, 117).

PGI2 (Prostasiklin), trombositler, lökositler ve endotelial hücreleri üzerine etkileri olan bir molekül olarak tanımlanmış ve damar duvarını etkileyen hastalıklar üzerine tedavi edici etkileri olabileceği düşünülmüştür.

PGI2, endojen olarak vasküler endotel hücrelerinde araşidonik asitten prostasiklin

sentetaz aracılığı ile sentezlenen bir maddedir. PGI2 analogu olan iloprost, endojen prekürsörün farmakolojik özelliklerine sahip olup endojen prekürsöre göre daha stabildir (118, 119). PGI2, vasküler düz kas hücrelerinde adenil siklaz enzimini aktive ederek hücre içi c-AMP artışı sonucu vazodilatasyona neden olur. Aynı zamanda mikrovasküler kan akışının düzenlenmesinde, trombosit agregasyonunun inhibe edilmesinde de önemli rol oynar. Mikrovasküler sistemde vazokonstriktif etkisi olan tromboksan A2 ile vazodilatasyon etkisi olan PGI2 arasında bir denge vardır (120).

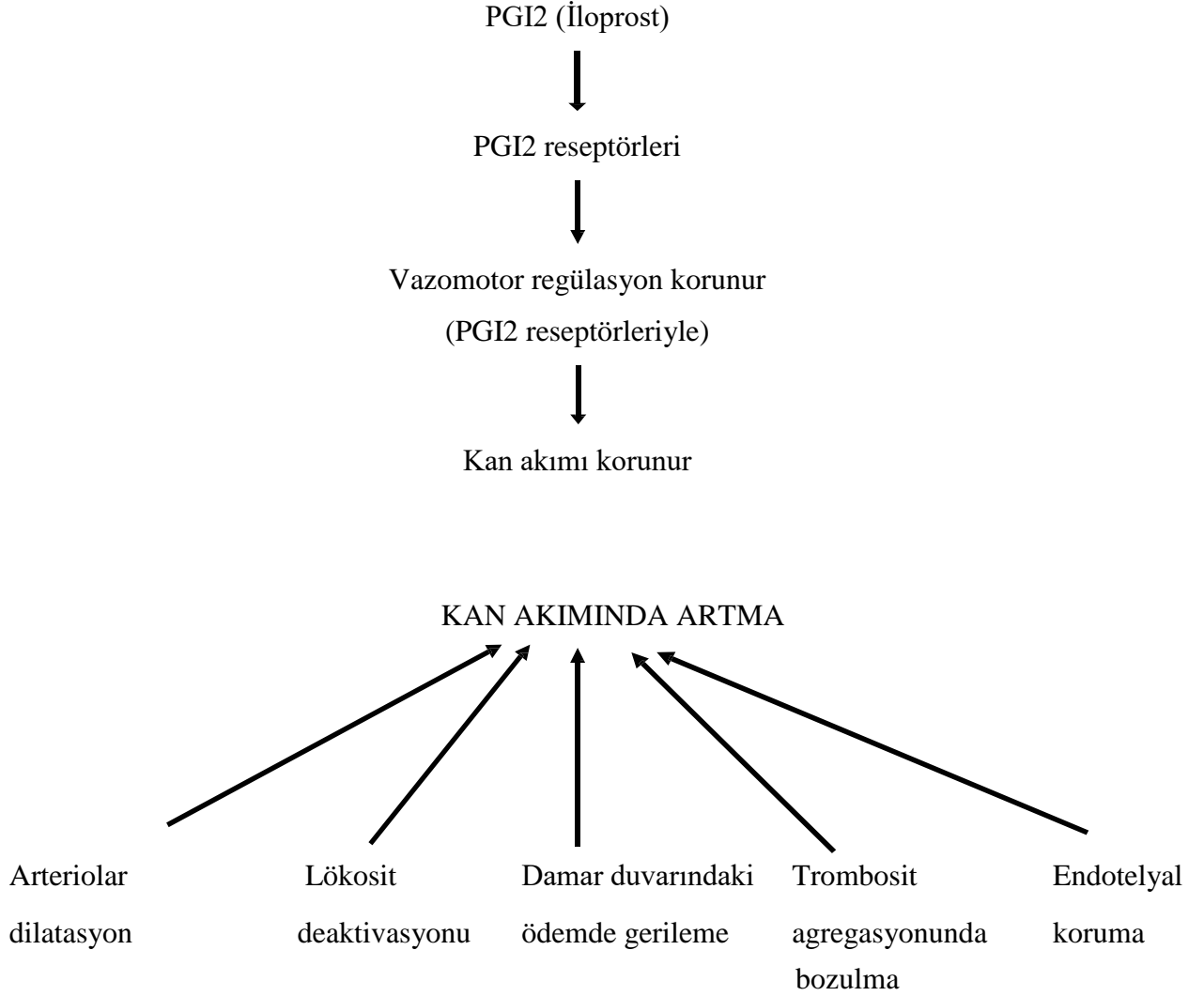
İloprostun PGI2 ile eşdeğer trombosit kümeleşmesi ve vazokonstriksiyonun engellemesi gibi benzer farmakolojik etkileri mevcuttur (118, 121, 122). Eliminasyon yarı ömrü 20–30 dakika olup (prostasiklinin 2–3 dakikadır) dolaşımdan hızla uzaklaştırılır (119). İloprost'un farmakoterapötik kullanımını iyileştirmek için oral yavaş salınım özelliğinde ilaç formu geliştirilmiştir. Yavaş salınım özelliğindeki formülasyonun intravenöz infüzyon ile farmakokinetik olarak eşdeğer etkide olduğu saptanmıştır. Böylece TAO hastalarında intravenöz iloprost ile gözlenen faydalı etkiler, yeni yavaş salınım özelliğindeki ilaç formülasyonu kullanılarak per-oral farmakoterapi ile de gerçekleştirilebilir (123-126).

İloprost'un periferik arter hastalığı (PAH), TAO veya Raynaud fenomeni gibi şiddetli periferik arter hastalıklarının farklı tiplerindeki tedavide terapötik etkinliği gösterilmiştir (103, 127, 128). Günlük infüzyonlar şeklinde 14–28 gün boyunca iloprost uygulanan hastalarda iskemik ülserlerin iyileşmesi ve istirahat ağrısının giderilmesinde İloprost'un plaseboya göre daha yararlı olduğu gösterilmiştir (129, 130).

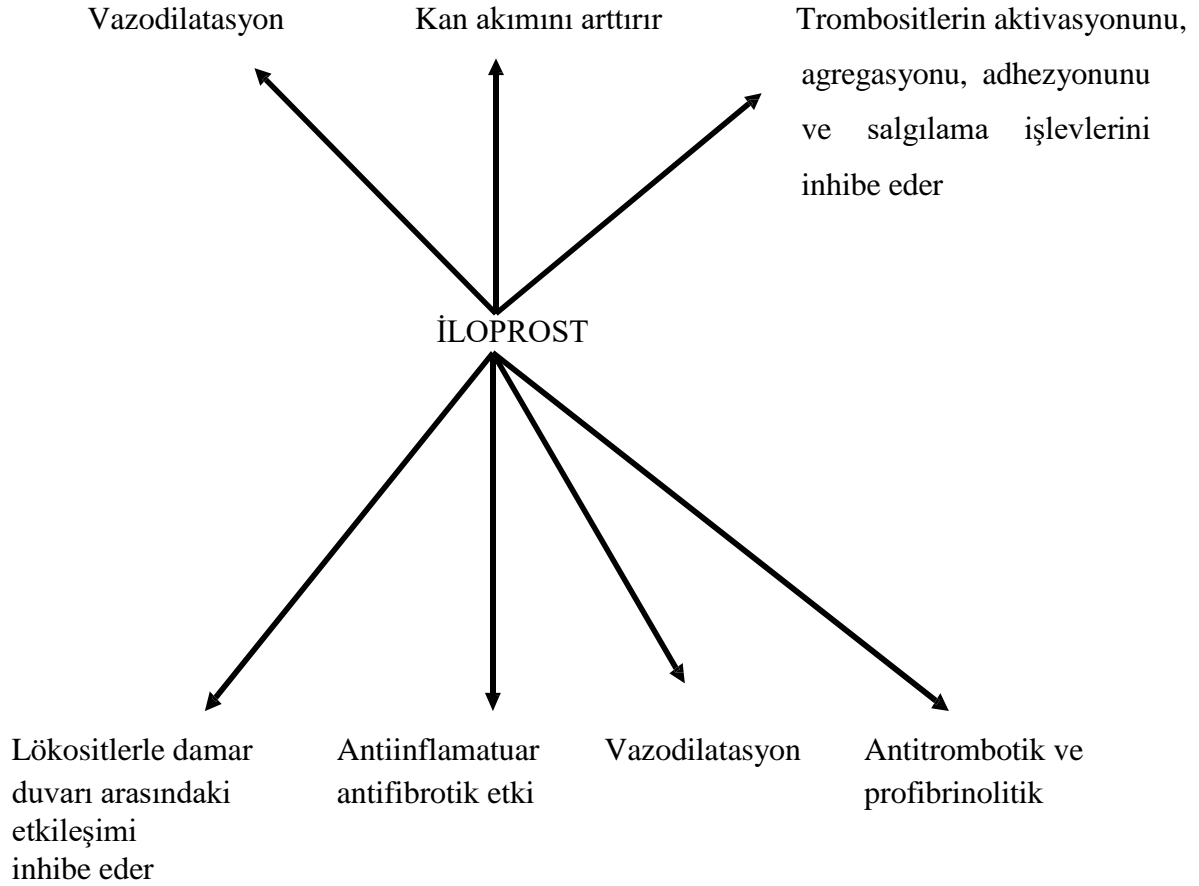
Vazodilatasyon ve aynı zamanda trombosit agregasyonu inhibisyonunun başladığı en düşük infüzyon hızının 0,5 ng/kg/dk. düzeyinde olduğu gösterilmiştir. Yüksek iloprost dozlarının bu etkiyi arttırmadığı rapor edilmiştir (131, 132). 0,5–2,0 ng/kg/dk dozundan daha yüksek dozlarda vazodilatasyonun artışına bağlı olarak kanın ciltten kas dokusuna doğru kaçması (steal fenomeni) sonucu terapötik etki daha fazla artmadığı gibi antiplatelet ve diğer olumlu etkilerinin de azaldığı görülür. Koroner yetmezliği bulunan hastalarda yüksek dozlarda (2,0–6,0 ng/kg/dk) iloprost tedavisinin koroner dolaşımdan çalmaya neden olduğu bildirilmiştir (133, 134).

Mikrodolaşım savunma sisteminin bileşenleri; uygunsuz lökositler, trombosit aktivasyonu ve hasar görmüş endotelden oluşur. Bu üç unsur, birbirini güçlendirerek kapiller tıkanma ve doku hasarı ile sonuçlanan zararlı bir döngü oluşturur. Tıkanıklık distalinde PGI2 üretimi azalmış, tromboksan A2 düzeylerinde artma nedeniyle de kapiller düzeyde mikrodolaşım mekanizması bozulmuştur. İloprost'un trombosit ve nötrofillerin iskemik

bölgeye toplanmasını engelleyici, ayrıca vazodilatör etkileriyle mikrodolaşımı düzenleyici etkileri mevcuttur (135-138). İloprost'un mikrodolaşım üzerine etkileri Şekil 1'de ve farmakolojik etkileri Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 1: İloprost'un mikrodolaşım üzerine etkileri.



Şekil 2: İloprost'un farmakolojik etkileri.

İloprost'un uzun süreli alt ekstremitte iskemisi sonrasında reperfüzyon hasarını önemli derecede azalttığı gösterilmiştir (136, 139). İloprost, nötrofil adhezyonunu (140), nötrofillerden serbest radikallerin salgılanmasını engelleyerek reperfüzyon sırasında nötrofillerin sebep olduğu endotelial hasarı azaltmaktadır (141). PGI₂ mikrosirkülasyon bozukluklarını iyileştirerek şiddetli iskemi, inflamatuvar doku lezyonları, vazospastik ve soğuk stress intoleransında amputasyon oranı ve mortaliteyi azaltır (131).

Periferik arteriyel hastalıkta vasküler direnci azaltarak, dijital kan akımını artırırken mikrosirkülasyondaki kapiller öncü damarları dilate ederek mevcut direnci ve kapiller bölgede lökosit adhezyonunu azaltarak mikrosirkülasyonda küçük tromboemboli oluşumunu önler.

İloprost'un farmakolojik özellikleri aşağıda sıralanmıştır:

- Vasküler endotelde besleyici kan akımını geliştirir.
- Lökosit aktivasyonu ve adezyonunu inhibe eder.
- ATP nedenli trombosit agregasyonunu, aktivasyonunu ve aktive olan trombositlerden 5-HT ve tromboksan salınımını inhibe eder.

- Endotelial hücre geçirgenliğini azaltır.
- Vasküler sistemin farklı kesimlerindeki vazokonstriksiyonu inhibe eder.
- Tümör nekrozis faktör artışını inhibe eder.

İloprost'un klinik yararları aşağıda sıralanmıştır;

- Şiddetli iskemide, inflamatuvar doku lezyonlarında, vazospastik ataklarda ve soğuk stres intoleransında mikrosirkülasyon bozukluklarını iyileştirerek amputasyon oranı ve mortalitenin azalmasını sağlar (142).
- Periferik arteriyel hastalıklarda, koroner kalp hastalığında, miyokard infarktüsünde vasküler direnci düşürür.
- Dijital kan akımını artırır (143).
- Venöz çapı azaltıp venöz drenajı artırarak venöz ülserlerin iyileştirilmesi üzerinde olumlu klinik etkileri bildirilmektedir (144).
- Pulmoner hipertansiyon tedavisinde, inhalasyon yoluyla uygulandığında pulmoner hipertansiyonu düşürür ve oksijenasyonu düzeltir (145).

c. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Geni Kullanımı

Isner ve ark. yaptıkları çalışmada Buerger hastalığı olan hastalarda vasküler endotelial büyüme faktörü geninin kullanımı sonucunda iskemik ülserlerde küçülme, iyileşme ve istirahat ağrısının azaldığını bildirmişlerdir (146).

d. Epidural Anestezi Tedavisi

Epidural anestezi ile sempatik aktivasyon azalır, bozulan perfüzyonun düzelmesi ile TAO'lu hastaların ekstremitte ağrıları azaltılır ve/veya ortadan kaldırılır. Doku perfüzyonunu düzeltmesinin bir başka sonucu olarak da yara iyileşmesine katkıda bulunmakta ve iskemik ekstremitenin gangrene gidişini durdurabilmektedir (147-149).

(1) Epidural Spinal Elektiriksel Stimulasyon Tedavisi

Sinir trasesi boyunca elektiriksel akım uygulanarak, sinirin ağrı eşiği yükseltip sempatik aktivasyonun azaltılması ile iskemik bölgedeki doku kanlanmasının artırılması amaçlanmaktadır. Cerrahi revaskülarizasyonun yapılamadığı ve diğer tedavi yöntemlerinin etkili olmadığı hastalarda ağrıyı azalttığı için ve amputasyonu önlediği için alternatif bir tedavi seçeneği olabileceği bildirilmektedir (144).

(2) Kimyasal Ajanlarla Sempatik Sinir Blokları

Simpatik sinir blokları geçen yüzyılın başından beri tanı, tedavi ve prognoz tayininde kullanılmaktadır. Sempatik sinir blokları vasküler yetersizliğe bağlı olan ağrı, visseral ağrı ve sempatik komponenti olduğu düşünülen ağrı için uygulanmıştır.

Nörolitik lumbar sempatik bloklar kladikasyo için çok az bir yarar sağlasa da sonrasında ağrıdan kurtarmak ve cilt ülserlerinin iyileşmesini hızlandırmak için kullanılmıştır. Sempatektominin cilt kan akımını arttırdığı, fakat kaslara giden besleyici kan akımını arttırmadığı ileri sürülmüştür. Bazı araştırmacılar bu görüşü kabul etmemektedirler ve nörolitik lumbar sempatik blokaj sonrası ağrısız uzun mesafe yürüyüşte kısa ve uzun dönemde önemli gelişmeler rapor etmişlerdir. Kimyasal sempatektomide, lidokain %0.5, bupivakain %0.25, mepivakain %0.5, fenil alkol %7-10, alkol %50-100 klorokresol ve %5-7.5'lük sudaki fenol çözeltisi gibi kimyasal özellikteki maddeler kullanılmaktadır (147-150).

B. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

1. Tanım

Hiperbarik Oksijen (HBO) tedavisi, hastanın kapalı bir basınç odası içerisinde, deniz seviyesinden (1 ATA = 1 Bar = 760 mmHg) daha yüksek basınçlarda, aralıklı olarak %100 oksijen solunması esasıyla uygulanan medikal bir tedavi yöntemidir (151). Mevcut bilgiler bu basıncın en az 1,4 ATA veya daha üzerinde olması gerektiği yönündedir. Deniz seviyesi basıncında (1 ATA) %100 oksijen solunması (normobarik oksijen) veya vücudun bir bölümünü %100 oksijene maruz bırakmak (topikal oksijen) HBO tedavisi olarak kabul edilmez.

Sadece bir hastanın tedavi edilebildiği tek kişilik basınç odası (Şekil 3) veya birden fazla hastanın tedavi edilebildiği çok kişilik basınç odaları mevcuttur (Şekil 4). Tek kişilik basınç odası genellikle %100 oksijen ile basınç altına alınır ve hasta direkt ortam havasından soluma yapar. Günümüzde daha yaygın olarak kullanılan çok kişilik basınç odası ise hava ile basınçlanır, belirli bir basınca ulaşıldıktan sonra hastalar aralıklı olarak maske, başlık veya endotrakeal tüp yardımı ile %100 oksijen solurlar. Tedavi süreleri ve basınçları hastalıklara göre değişiklikler göstermektedir (152).



Şekil 3. Tek kişilik basınç odası



Şekil 4. Çok kişilik basınç odası

2. Tarihçe

HBO tedavisinin temellerinin, 1662 yılında aslen bir İngiliz rahip olan Henshaw'ın yaptığı "Domicilium" adını verdiği basınç odası ile atıldığı söylenebilir. Bu sistemin mekanizması körük yardımıyla kapalı bir odaya yüksek basınçlı hava verilmesine dayanıyordu ve sadece hava tedavisi uygulanıyordu. Bu bilinen ilk basınç odasında akut hastalıklara yüksek basınçta, kronik hastalıklara ise daha düşük basınçta hava tedavisi uygulanıyordu (153, 154). 1830'larda bu tedaviye ilgi yeniden artmıştır. Junod ve Pravas basınç odaları yapıp çeşitli hastalara tedaviler uygulamışlardır (155, 156). 1840'larda ise Triger benzer teknolojiyi kezon adıyla bilinen basınçlı hava tünellerinde kullanarak, bu tünellerde uzun süre çalışan işçilerde eklem ağrıları ve merkezi sinir sistemi (MSS) bulguları bildirmiş, daha sonra bu semptomların dekompresyon hastalığı (vurgun) ile uyumlu olduğu saptanmıştır (157).

1800'lerin ikinci yarısında hiperbarik tıp konusundaki en önemli araştırmalar Paul Bert tarafından yapılmıştır. 1870'de çalışmalarına başlayıp 1878'de yayımladığı "La Pression Barometrique: Recherches de Physiologie Experimentale" adlı kitabında basınç gaz

çözünmesi ilişkisini, kabarcık oluşumunu, hastalık oluşumunda çözünmüş gaz miktarının değil serbest kalan gaz miktarının önemli olduğunu açıklamıştır. Kezon havasındaki nitrojenin dekompresyon patolojilerinin sebebi olduğunu belirlemiş, yeniden basınç altına almanın ne şekilde tedavi edici etkiye sahip olduğunu açıklamıştır. Bununla birlikte basınç düşürülürken geçirilen sürenin uzatılmasıyla nitrojenin atılımının artacağını ve bu bulguların azalacağını da belirtmiştir. Oksijenin tedavide kullanımından ilk bahseden de Paul Bert'tir. Kezon kazalarından edinilen tecrübeyle dekompresyon patolojilerini rekompresyonla geçirmeyi hedefleyen “dekompresyon bekleme” kullanılmıştır (158).

Amerika kıtasındaki uygulamalar 1880'lerde J.L.Corning'in Hudson nehri tüneli inşaatı sırasında parolitik dekompresyon hastalarının basınçlı hava ile iyileştiklerini gözlemlemesinin ardından dekompresyon ilişkisiz beyin ve spinal kord hastalıklarında da basınçlı hava kullanması ile başlamıştır (153, 154, 159).

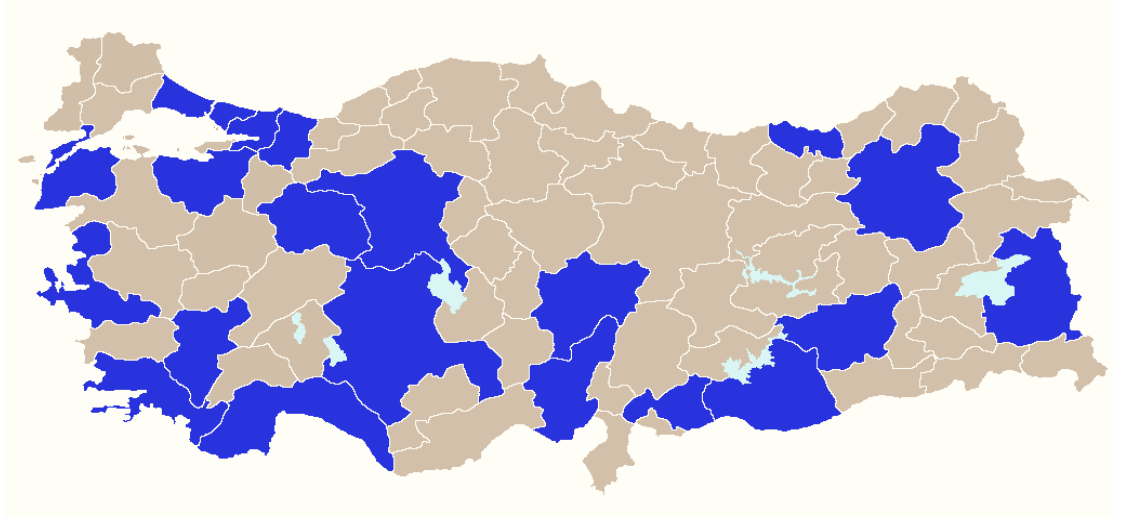
Hiperbarik oksijenin tıpta ilk kullanımı 1937'de Behnke ve Shaw'ın dekompresyon hastalarını tedavi etmeleri ile başlamış, bunu 1938'de Brezilya'da Almeida ve Costa'nın HBO'yu lepra tedavisi için kullanmaları ve ABD'de End ve Long'un 1942'de hayvanlarda oluşturulan CO zehirlenmesini HBO ile tedavi etmeleri izlemiştir (153).

Modern HBO tedavisi çalışmaları, basınç odasında oksijenin de solutulmasıyla 1950'den sonra başlamıştır. Churchill-Davidson HBO ile tümörlerde radyoterapi duyarlılığı üzerine çalışmıştır (160). Boerema da oksijenin basınçlı ortamda artmış çözünürlüğünden faydalanıp başarılı kalp ve dolaşım sistemi çalışmaları yapmıştır. 1960'da domuzlar üzerinde yaptığı “*Life Without Blood*” (kansız hayat) çalışması basınç odası içinde çok düşük hemoglobin düzeyleriyle de hayatın sürdürülebileceğini kanıtlamıştır (161).

1960'lardan sonra çalışmalar hız kazanmış, ilki 1963'te Amsterdam'da düzenlenen toplantılarla gelişmeler yaygınlaşmıştır. Sonrasında HBO tedavi merkezlerinin sayısı artmıştır. Merkezlerin kimilerinde bilimsel temellere dayanmadan pek çok endikasyonla HBO tedavisi uygulanması HBO tedavisinin bilimsel gelişiminde gerilemeye yol açmıştır (153). Bu sebeple 1970'lerin sonunda Sualtı ve Hiperbarik Tıp Cemiyeti (Undersea & Hyperbaric Medical Society-UHMS) HBO tedavisinin temel kural ve prensiplerini yayınlamıştır.

Geçtiğimiz son 50 yılda bilimsel temele dayanan çok sayıda çalışma yapılmış, uluslararası toplantılar düzenlenerek bu bilgiler paylaşılmış ve dergiler yayınlanmıştır. Tüm bunların sonucunda, HBO tedavisinin endikasyonları ve tıp alanındaki yeri daha keskin sınırlarla belirlenmiştir (162). Avrupa'da da bu alanda 1990 yılında kurulan Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi (European Committee for Hyperbaric Medicine-ECHM) 1994'te ilk konsensus bildirisini yayınlamıştır (153).

HBO tedavisi, ülkemize de, diğer birçok yerde olduğu gibi, ilk olarak donanmada dekompresyon hastalığı tedavisinde kullanılmasıyla girmiştir. 1976'da yapılan protokolle İstanbul Tıp Fakültesi'nde Deniz ve Sualtı Hekimliği kurulmuştur. HBO tedavisi sonraki yıllarda Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA)'nde ve kliniğimizde dalış hastalıkları haricindeki diğer endikasyonların tedavisinde de kullanılmaya başlanmış, 1990'lı yıllarda özel HBO merkezlerinin yaygınlaşmasıyla daha da tanınır olmuştur. Günümüzde birçok büyük şehirde basınç odası bulunmakta ve HBO tedavisi uygulanmaktadır (153). Türkiye genelinde toplam 20 ilde çok kişilik basınç odası bulunmaktadır (Şekil 5). Sadece İstanbul'da üçü devlete bağlı 10 özel merkezde hizmet veren toplam 13 basınç odası aktif olarak tedavi hizmeti vermektedir.



Şekil 5: Türkiye'de basınç odası bulunan şehirler

3. Fiziksel Temel

HBO tedavisi kapalı bir sistem içerisinde basıncın artırılması ile oksijen solunarak yapılan bir tedavi yöntemidir. Etkilerinin anlaşılabilmesi için bazı gaz kanunlarının hatırlanması gerekmektedir. Gazların basınç, hacim, sıcaklık, çözünürlük ilişkileri gaz kanunları ile açıklanır.

a. Boyle Gaz Kanunu

Sabit sıcaklıkta, belli bir kütledeki gazın hacmi basıncı ile ters orantılıdır. Boyle Gaz Kanunu aşağıdaki gibi ifade edilir.

$$P \cdot V = k \text{ (T sabit) } P: \text{ Basınç } V: \text{ Hacim } k: \text{ Sabit}$$

Boyle Gaz Kanunu'na göre sabit sıcaklıkta basınç arttıkça gaz kabarcıklarının hacminde küçülme meydana gelir. Bu kanun arteriyel gaz embolisi ve dekompresyon hastalığı gibi bazı

patolojilerin tedavisinde HBO kullanılmasının temel prensibini oluşturur. Ayrıca HBO tedavisinin en sık görülen yan etkisi olan barotravmalar da, Boyle Gaz Kanunu ile açıklanır (163).

b. Charles ve Gay-Lussac Gaz Kanunları

Basınç sabit tutulduğunda, gazların sıcaklıkları arttıkça hacimleri de artar. Yani hacim ve sıcaklık arasında doğru bir orantı vardır (J. Charles). Sabit hacimli bir gazın, basıncı ile sıcaklığı doğru orantılıdır (L. Gay-Lussac). Her iki kanun da aşağıdaki şekilde ifade edilir.

$$V1 / T1 = V2 / T2 \text{ (P sabit) P: Basınç V: Hacim T: Sıcaklık}$$

$$P1 / T1 = P2 / T2 \text{ (V sabit) P: Basınç V: Hacim T: Sıcaklık}$$

Bu Kanun uyarınca basınç odalarında, basınç hızlı bir şekilde arttırılırsa ortam sıcaklığı artar (63). Bu nedenle hiperbarik sistemlerde sıcaklığın kontrol altında tutulması amacıyla iklimlendirme sistemleri gerekmektedir.

c. Henry Gaz Kanunu

Sabit sıcaklıkta bir sıvı içerisinde çözünen gaz miktarı ile o gazın parsiyel basıncı doğru orantılıdır. Her bir gazın, farklı sıvılar için çözünürlük kat sayısı farklıdır ve sıcaklıkla değişir. Oksijen, normal koşullar altında %97-98 hemoglobine bağlı, %2-3 ise plazmada çözünmüş halde taşınır. Deniz seviyesinde arteriyel oksijen saturasyonu %97,5'dur. 1 gram hemoglobin 1,34 ml oksijen ile bağlanır. Hemoglobin değeri 15 gr/dl olan normal bir insanda, 100 ml kanda 19,5 ml oksijen taşınabilir. Kapiller seviyede oksijen saturasyonu %75'e düşer. Dolayısıyla taşınan oksijen miktarı 14,5 ml'ye düşer; 100 ml kan ile yaklaşık 5 ml oksijen dokulara transfer edilir (164). HBO tedavisi ile plazmada çözünen oksijen miktarı artar. 2,8 ATA'da %100 oksijen solunmasıyla, 100 ml kanda çözünen oksijen miktarı 6 ml olmaktadır. Böylece bu değer, hemoglobinden bağımsız olarak, plazmada çözünen miktarıyla, dokuların oksijen ihtiyacını karşılamaya yeterli düzeydedir. Ayrıca Henry Gaz Kanunu dekompresyon hastalığının fizik temelini de açıklamaktadır.

d. Dalton Gaz Kanunu

Bir gaz karışımının basıncı, karışımındaki her bir gazın kısmi basınçlarının toplamına eşittir. Aşağıdaki formülle ifade edilir.

$$PT = P1 + P2 + P3 + \dots + Pn$$

PT: Gaz karışımının toplam basıncı

P1 + P2 + P3 + \dots + Pn: Karışımındaki gazların kısmi basınçları toplamı

Soluduğumuz havanın yaklaşık %21'ini oksijen, %78'ini nitrojen, kalan %1'ini diğer gazlar oluşturur. Yerküre ve tüm canlılar, atmosfer tarafından uygulanan bir basınç altındadır. Bu basınç değeri deniz seviyesinde 1 kg/cm², 760 mmHg veya 1 ATA'ya eşittir. Dalton Gaz

Kanununa göre havadaki oksijenin parsiyel basıncı $21/100 \times 760 \text{ mmHg} = 159,6 \text{ mmHg}$ (yaklaşık 160 mmHg) veya 0,2 ATA olmaktadır. Örneğin ortam basıncı 2 katına çıkarılırsa oksijenin parsiyel basıncı da doğru orantılı olarak artar ve 320 mmHg veya 0,4 ATA olur (164).

4. Fizyolojik Etkileri

Esas olarak HBO'nun iki temel etkisi vardır: Bunlar; basıncın doğrudan etkisi ve parsiyel oksijen basıncının yükselmesine bağlı oluşan metabolik etkilerdir.

a. Basıncın Doğrudan Etkileri

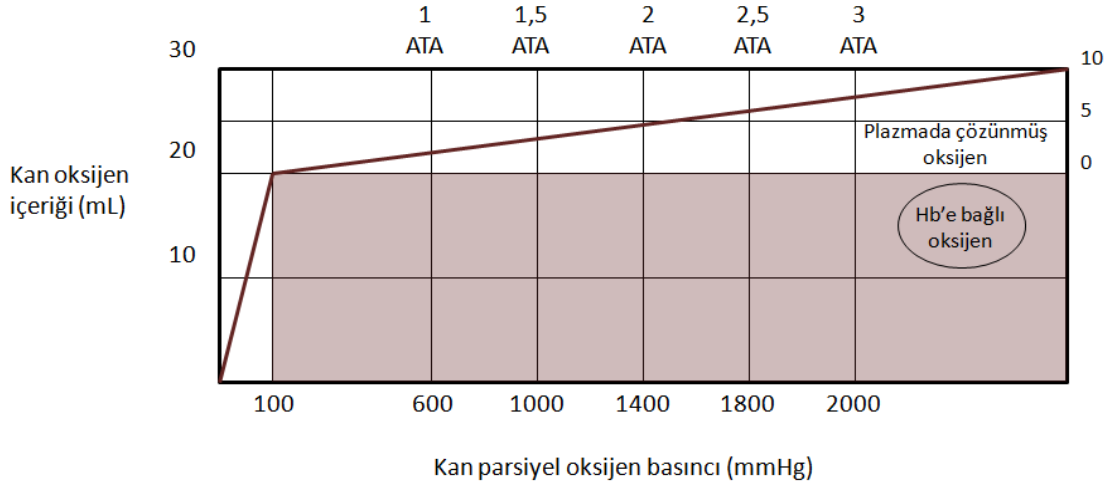
Bu etkilerin en başında kabarcık boyutunun küçülmesi gelir. Bu etki Boyle yasasıyla açıklanır. Bu kanunla anlatılmak istenen, gaz dolu boşluğun hacminin basıncın artışı ile ters orantılı olarak azalmasıdır. Bu etki daha çok dekompresyon hastalığı, gaz embolisi gibi hastalıkların tedavisinde önemlidir. Boyutu küçüldükçe yüzey gerilimi artan kabarcık kritik bir çapa kadar küçüldüğünde artmış yüzey geriliminin de etkisiyle kollabe olur. Benzer şekilde gazlı gangrende de doku içinde bulunan gazın hacminin küçülmesine neden olur. Hastalığın olduğu bölgede basıncın azalmasını ve dolaşımın rahatlamasını sağlar. Ayrıca hem basıncın azalması hem de perfüzyonun düzelmesi ağrının da gerilemesine yardımcı olur (165).

Komplikasyonlardan biri olan barotravmaların ortaya çıkmasından da bu etki sorumludur.

b. Parsiyel Oksijen Basıncının Artışının Yarattığı Etkiler

Oksijeni bağlayarak dokulara taşıyan hemoglobin normal şartlarda neredeyse tamamen oksijenle doymuş durumdadır. Bundan dolayı normobarik ortamda %100 oksijen solutmak, hemoglobine bağlı oksijeni belirgin düzeyde arttırmaz ve dokuların oksijenlenmesinde anlamlı bir fark oluşturmaz. Burada dokuların daha fazla oksijenlenmesi için kritik olay plazmada çözülmüş olan oksijenin miktarının artırılmasıdır (165).

Henry Yasası'nda da bahsedildiği üzere ortam basıncının artışıyla oksijenin plazmada çözünürlüğü ve kanın oksijen taşıma kapasitesi artar (Şekil 6). Hava solunması sırasında 100 ml'de çözülmüş oksijen, 1 ATA'da 0,3 ml, 2 ATA'da 0,8 ml iken parsiyel basınç arttırılarak %100 oksijen solunduğunda 1 ATA'da 2 ml, 2 ATA'da 4 ml'dir.



Şekil 6. Basınç artışıyla oksijen çözünürlüğü ilişkisi

HBO tedavisinin bu etkisinden en çok CO intoksikasyonu tedavisinde faydalanılır. Plazmada çözülmüş oksijenin artışı ile doku hipoksisi azalır ve intoksikasyon bulguları geriler. Aynı etki mekanizmasından derin anemilerde ve kan transfüzyonunun geciktiği durumlarda da faydalanılır (165).

(1) Kardiyovasküler etkiler

Bu sistemdeki en göze çarpan etki bradikardi ve buna bağlı olarak gelişen kardiyak outputun azalmasıdır (166). Ancak dokulara ulaştırılan oksijen miktarı artmış olduğundan bu durum bir olumsuzluk meydana getirmez. Aynı nedenle, dokular gerekli oksijeni daha az miktarda kandan alabildiğinden periferik vazokonstriksiyon görülür ve periferik direnç artar. Kan basıncında da minimal bir artış olur. Oluşan vazokonstriksiyon HBO tedavisinin antiödem etkisini ortaya çıkartır. Ayrıca, kapiller geçirgenliğin bozulduğu hipoksik ortam, hiperoksijenizasyon ile düzelir ve damar dışına kaçak azalır. Bu da ödemin azalmasında etkilidir (167).

(2) Antitoksik etki

HBO tedavisi toksinlerin üretimini direkt inhibe ederek veya etki mekanizmalarını bozarak antitoksik özellik gösterir. Gazlı gangren, Clostridium perfringes bakterisi ile oluşan myonekrotik bir enfeksiyondur. Bu bakterinin ürettiği alfa toksin oksijen stabildir ve hücre membranlarına zarar verip, kapiller geçirgenliği artırarak etki eder. HBO, bu toksinin üretimini direkt olarak inhibe ederek anti toksik etki gösterir (168). Oksijen labil olan teta toksini ise detoksifiye eder.

(3) Antibakteriyel etki

HBO bu etkisini bakterilere doğrudan etki ederek, savunma sisteminin bakterilere yanıtını değiştirerek veya antibiyotiklerin etkilerini artırarak gösterir. Oksijen anareob

bakterilere doğrudan, aeroblara ise bifazik etki ile öldürücüdür. Bifazik etkide; 1.5 ATA'ya kadar %100 oksijen uygulandığında, bakterilerin çoğalmasına yardımcı olurken 1.5 ATA'dan daha yüksek basınçlarda %100 oksijen uygulandığında, bakterileri inhibe ederek bakteriyostatik etki ortaya çıkar. Anaerob bakteriler ise süperoksid dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan savunma sisteminden yoksun olduklarından tedavi sırasında artan serbest oksijen radikallerine karşı kendilerini koruyamayan bakterilerin, DNA ve RNA dizileri hasar görür. Böylece bakteride metabolik aktivite tümüyle bozular ve canlılığını sürdürmez (168). Lökositlerin mikroorganizmaları öldürmek için oksijen bağımlı ve bağımlı olmayan 2 seçeneği vardır. Polimorfonükleer lökositlerin (PNL) ve makrofajların antibakteriyel fonksiyonları hipoksiden etkilenir. Hipoksik dokularda enfeksiyon riski daha fazladır ve lökositlerin oksijen bağımlı mekanizmalarına ihtiyaç duyulur. Oksijen bağımlı mekanizmanın temeli fagozom membranları üzerinde yer alan fagozomal oksidazın oksijeni substrat olarak kullanıp ROS oluşturmaya dayanır. Fagozomal oksidaz aktivitesi oksijen basıncı ile koreledir. Yara alanında oksijen parsiyel basıncı 30 mmHg'nın altına indiğinde fagozomal oksidaz çalışmaz (168). Hipoksik yara ortamında enfeksiyona neden olur. HBO tedavisi doku oksijen basıncını artırarak, hipoksik dokularda lökositlerin bakteri öldürme kapasitelerini artırır (169). HBO tedavilerinde parsiyel oksijen basıncı 30-1200 mmHg aralığında seyredir. Böylece konağın savunma sisteminin aktivitesi artmış olur.

Ayrıca HBO bazı antibiyotiklerle sinerjistik ya da additif etki gösterir. Örneğin Pseudomonas enfeksiyonlarında kullanılan sülfonamidleri potansiyalize eder. Aminoglikozidlerin etkinliği hipoksi, vasküler patojenler, travmalar, nekrotizan enfeksiyon gibi durumlarda azalır. Aminoglikozidlerin hücre duvarından geçişi oksijene bağımlıdır. HBO tedavisi aminoglikozidlerin bakteri hücresi içine transferini sağlayarak etkili olur. Postantibiyotik etkilerini uzatır (168, 170). Vankomisin ve teikoplanin gibi protein sentezini bloke ederek etkili olan antibiyotiklerin minimal inhibitör ve minimal bakterisid konsantrasyonları HBO tedavisi ile düşer (171).

(4) Yara iyileşmesine etkisi

Yara; doku bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanır ve yara iyileşmesi; inflamasyon, proliferasyon ve rejenerasyon/maturasyon olmak üzere üç evreden oluşur.

Doku hasarı damarlarda ve parankimal hücrelerde dejenerasyona, vazoaktif maddelerin ve kemotaktik faktörlerin oluşumuna neden olur. Bu mediatörler inflamatuvar hücrelerin hasarlı alana yönelmesini sağlar. Yaralanmanın olması ile başlayan inflamasyonda önce damar bütünlüğünün bozulduğu yerde fibrin tıkaç oluşur. Sonrasında kemotaktik faktörlerin etkisiyle bölgeye göç eden nötrofiller damar dışına çıkarak bölgede debridman yaparlar. Daha

önce de anlatıldığı gibi HBO nötrofillerin hem oksidatif hem de non-oksidatif fonksiyonlarını arttırır. Ardından bölgede makrofaj hakimiyeti başlar ama nötrofillerin görevi de devam eder (172).

Proliferasyonda ise ön planda olan fibroblastlar ve endotel hücreleridir. Özellikle görevleri de doku matriksi üretimi ve neovaskülarizasyondur. Bu ikisi birlikte gerçekleşir. Vaskülarizasyon olmadan matriksin ana elemanı olan kollajen yapılamaz. Kollajen olmadan da damar duvarını oluşturan endotel hücrelerine destek doku oluşamaz. Kollajenin üçlü heliks yapısının oluşması ve hücreden salınması için prolin hidroksilasyonu; stabilizasyonu için lizin hidroksilasyonu gereklidir. Bu reaksiyonların hepsi oksijen bağımlıdır ve gerçekleşebilmeleri için en az 30-40 mmHg parsiyel basınç olması gereklidir. Ancak yaranın ortamı hipoksik, hipoglisemik, asidotik, hiperkalemik ve hiperlaktatiktir ve parsiyel oksijen basıncı 20 mmHg'nin altındadır (173). Parsiyel oksijen basıncı 20 mmHg altına düştüğünde hiçbir hücre bölünememektedir. Fibroblast migrasyonu ve proliferasyonu, protein sentezi, büyüme faktörlerinin sentezi, anjiogenez gibi yara iyileşmesinin bir çok fazında hipoksi uyarıcı etki gösterirken kronik hipoksi durumunda yara iyileşmesi inhibe olur. Hücre replikasyonu, kollajen sentezi, sitokinlerin ekspresyonu azalır. Kollajen sentezi akut hipoksi sonrasında da azalır (169). HBO etkisi ile dokuda hiperoksi oluşur, kollajen yapımı hızlanır.

Son aşama olan yeniden yapılanma (remodeling), üretilen kollajenin yara yerinde düzenlenmesidir. Bunun için kollajen lifler arasında çapraz bağlar oluşur ve bağ dokusu güçlenir. Bu çapraz bağların oluşması için de gerekli parsiyel oksijen basıncının 20-60 mmHg olduğu gösterilmiştir (174). Tedavi sırasında oksijenizasyonun artışı bu evreye de etki etmektedir. Bu esas aşamalardan sonra yaranın üstünün epitelyum ile kapatılması (re-epitelizasyon) evresi gelir. Fiziopatolojiye doğrudan etkileri dışında HBO, ödemi azaltıp, infeksiyonla mücadeleyi arttırarak da yara iyileşmesine katkı sağlar.

Yara iyileşmesinin birçok fazı oksijen bağımlıdır. Yara çevresindeki hücreler proliferere olmak ve protein sentezi yapmak için enerjiye gereksinim duyarlar. Kollajen konnektif dokunun ve yara iyileşmesinin en önemli unsurudur. Yara yüzeyinde kollajen birikimi oksijen basıncı ile ilişkilidir. Düşük oksijen basıncına sekonder doku hipoksisi, fibroblastlardan kollajen sentezini azaltır. Kollajen sentez sonrası maturasyonu için, posttraslasyonel modifikasyona uğrar ve hücre dışına transport olur. Yara iyileşmesinde son aşama olan yeniden yapılanma (remodeling), üretilen kollajenin yara yerinde düzenlenmesidir (posttraslasyonel modifikasyon). Kollajenin modifikasyonu, prolin kalıntılarının oksijen bağımlı bir enzim olan prolil hidroksilaz enzimi ile hidroksillenmesiyle olur, böylece kollajen lifler arasında çapraz bağlar oluşur ve bağ dokusu güçlenir. Bu çapraz bağların oluşması için

de gerekli parsiyel oksijen basıncının 20-60 mmHg olduğu gösterilmiştir (174). Prolil hidroksilaz enzimi parsiyel oksijen basıncı 20 mmHg iken maksimum %50 aktivite gösterirken, parsiyel oksijen basıncı 150 mmHg'ya çıktığında %90 aktivite gösterir (175).

Oksijenin kapiller dolaşımında eritrositlerden hücre içine, mitokondrilere geçişi sırasında geçmesi gereken difüzyon mesafesi ve parsiyel oksijen basıncındaki düşüş hücrel hipoksi açısından belirleyicidir. Parsiyel oksijen basıncı 100 mmHg olduğu zaman difüzyon mesafesi 64µm iken, 2000mmHg olduğunda 246µm ye çıkar (176). HBO tedavisi hücre kültüründe fibroblast proliferasyonunu artırır. Bu etki her 120 dakikalık tedavi sonrası 72 saat devam eder. Bu etki günde iki seans yapıldığı zaman ya da basıncın 2.4 ATA dan 4.0 ATA ya çıkarılmasıyla artmaz (177).

HBO tedavisi aynı zamanda hem yara dokusundan hem de normal dokudan elde edilen fibroblastlardan hyaluronik asit ve proteoglikan sentezini artırır. Aynı zamanda endotelial hücre proliferasyonunu artırır, bu etki tedavinin 15.dakikasında başlar (178).

İyileşmeyen yaralardaki en önemli problem hipoksi, ödem ve bu uygun zeminde ilerleyen enfeksiyondur. HBO tedavisinin yara iyileşmesinde hemen her fazda hipoksi döngüsünü kırdığı için etkilidir. HBO; fibroblastik aktivite, kollajen sentezi, kollajenin çapraz bağlanması, epitelizasyon, neoanjiogenez, osteoblastik aktiviteler gibi yara iyileşmesi fazlarında etkilidir (179).

Kollajen oluşumu neovaskülarizasyon için gereken matriksi oluşturur. Hipoksi başlangıçta neovaskülarizasyonu uyarsa da matür damar oluşumu için yine oksijen varlığı şarttır. HBO tedavisi angiogenez için ana faktör olan VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) ekspresyonunu artırır. Endotelial progenitor hücreler ve kök hücrelerin kemik iliğinden mobilizasyonunu NO aracılığı ile yapar. Dokudaki ödem-hipoksi-ödem zincirinin HBO tedavisinin neden olduğu vazokonstriksiyon sonucu kırılmasıyla yara bölgesinde fibroblastik aktivite ve kollajen sentezi artmaktadır. Yara iyileşmesinin inflamasyon fazında önemli olan lökositlerin oksidatif yol aracılığı ile bakteri öldürmesinde de oksijen kilit rol oynar ve hipoksik yara ortamında bu işlevin olmaması enfeksiyonlara zemin hazırlar. Yukarıda anlatılan olaylar birbiriyle ilişkili döngü şeklinde oluşur ve her aşamasında oksijen gereklidir. (180).

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) bir glikoproteindir. Trombositlerin alfa granüllerinde bulunur ve yara iyileşmesi ile ilişkilidir. Rekombinant PDGF diyabetik ayak ülserlerinde tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Zhao ve ark.nın yaptığı çalışmada PDGF ve TGF-β1 (tümör büyüme faktörü beta) tedavisinin yara iyileşmesini artırdığı, HBO tedavisinden daha etkin olduğunu göstermişlerdir. İskeminin eşlik ettiği yaranın iyileşmesinde

ise HBO tedavisinin kombinasyonunun sinerjistik etki gösterdiği bulunmuştur (181).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar NO'nun normal yara iyileşmesinde mediyatör rol oynadığını göstermiştir. Anjiogenez, inflamasyon, hücre çoğalması, matriks depozisyonu ve remodelling gibi çeşitli aşamalarında ana rol oynar. Diyabetik ayak yarası olan hastalarda NO üretiminin azaldığı gösterilmiştir. HBO tedavisinin yara iyileşmesindeki etkisi, hiperoksi ve lokal NO üretimini artırmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir (182).

5. Endikasyonlar

Hiperbarik oksijen tedavisi kimi ülkelerde etkinliği bilimsel olarak kanıtlanmış hastalıkların bile ancak bir kısmında kullanılırken, kimi ülkelerde kontredikasyonlar dışında kalan neredeyse tüm hastalıklarda denenmektedir. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı'nın özel hiperbarik oksijen merkezleri için kabul ettiği endikasyon listesi Tablo 8'de verilmiştir.

EK5

Hiperbarik Oksijen Tedavisi Endikasyonları;

1. Dekompresyon hastalığı,
2. Hava veya gaz embolisi,
3. Karbonmonoksit, siyanid zehirlenmesi, akut duman inhalasyonu,
4. Gazlı gangren,
5. Yumuşak dokunun nekrotizan enfeksiyonları (derialtı, kas, fasya),
6. Crush yaralanmaları, kompartıman sendromu ve diğer akut travmatik iskemiler,
7. Yara iyileşmesinin geciktiği durumlar (diyabetik ve non-diyabetik),
8. Kronik refrakter osteomyelit,
9. Aşırı kan kaybı,
10. Radyasyon nekrozları,
11. Tutması şüpheli deri flepleri ve greftleri,
12. Termal yanıklar,
13. Beyin absesi,
14. Anoksik ansefolapati,
15. Ani işitme kaybı,
16. Retinal arter oklüzyonu,
17. Kafa kemikleri, sternum ve vertebraların akut osteomyelitleri.

Tablo 8. Sağlık Bakanlığı HBO tedavisi endikasyon listesi

Ülkemizde sağlık giderleri Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından ödenir. Bu ödemeler yapılırken Sağlık Uygulama Tebliği' nin (SUT) kapsam maddesinde tanımlanan endikasyonlar esas alınır. SUT' un HBO tedavisi ile ilgili kapsam bölümünde acil durumlar hariç HBO tedavisi için, ikinci veya üçüncü basamak sağlık kurumları tarafından sağlık kurulu raporu düzenleneceği bildirilmektedir. Bu raporda; tanı ile uygulanması istenilen seans sayısı yer alacaktır. Raporda belirtilen seans sayısı, SUT Eki “Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulama Listesi”nde belirtilen “İlk sekte seans sayısı” sütununda yer alan seans sayısını geçemez. Ancak, bu seans sayılarını aşan seanslarda tedavinin devamının gerekmesi halinde, SUT listesinde belirtilen “Maksimum toplam seans sayısı” sütunundaki seans sayıları aşılmamak kaydıyla, ikinci bir sağlık kurulu raporu düzenlenmelidir. 21.01.2012 tarih ve 28180 no'lu Resmi Gazete'de yayınlanan SUT değişikliğiyle "**Kemiğin İdiopatik Aseptik Nekrozu**" da SGK ödeme kapsamına alınmıştır. 18.01.2016 tarihli en güncel değişiklik tebliği işlenmiş 2013 SUT EK 2/D-3 ekinde hiperbarik oksijen tedavi endikasyonları ve ICD tanı kodları düzenlenmiştir.

Sualtı ve Hiperbarik Tıp Birliği (Undersea and Hyperbaric Medicine- UHMS) de 2003 yılında kesinleşmiş Hiperbarik Oksijen Tedavisi endikasyonlar listesi yayınlamıştır. 2011 yılında revize edilmiştir. Bu liste de Tablo 9'da verilmiştir (183).

Indications
1. Air or Gas Embolism
2. Carbon Monoxide Poisoning
3. Clostridial Myositis and Myonecrosis (Gas Gangrene)
4. Crush Injury, Compartment Syndrome and Other Acute Traumatic Ischemias
5. Decompression Sickness
6. Arterial Insufficiencies
7. Severe Anemia
8. Intracranial Abscess
9. Necrotizing Soft Tissue Infections
10. Osteomyelitis (Refractory)
11. Delayed Radiation Injury (Soft Tissue and Bony Necrosis)
12. Compromised Grafts and Flaps
13. Acute Thermal Burn Injury
14. Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss (Newly approved on October 8, 2011 by the UHMS Board of Directors)

Tablo 9. UHMS tarafından belirlenen HBO tedavisi endikasyon listesi

Bunun dışında Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi'nin (European Committee of Hyperbaric Medicine - ECHM) 2004'te belirlediği endikasyon listesi bulunmaktadır. ECHM endikasyonları 3 tipe ayırmıştır. Tip 1'deki endikasyonlar HBO'nun mutlaka uygulanması önerilen hastalıklardır. Tip 2 endikasyonlar HBO uygulanmasının iyi olacağı, tip 3 endikasyonlar ise tedavinin opsiyonel olduğu hastalıkları içerir. Ayrıca tüm endikasyonlar, tedavinin yararlılığını inceleyen yayımlara göre A, B, C, D, E, F gruplarından birine dahil edilirler. 1. derece kanıta dayalı öneriler Derece A, 2. derece kanıta dayalı öneriler Derece B, 3. derece kanıta dayalı öneriler Derece C olarak kabul edilmiştir. Sadece kontrollü olmayan çalışmalarla desteklenmiş ve konsensusun uzman görüşü olmayan durumlar Derece D, fayda

sağlanacağına dair kanıt bulunmayan ya da yanlış yorum veya metodolojilerin sonuca varmayı engellediği durumlar Derece E, HBO kullanılmaması yönünde kanıtların bulunduğu durumlar Derece F olarak verilmiştir. Liste Tablo 10'de verilmiştir.

**ECHM 7th Consensus Conference (Lille, Dec 3-4, 2004)
Summary of Clinical Indications for HBO Therapy**

CONDITION	ACCEPTED			NOT ACCEPTED		
	Level of Evidence			Level of Evidence		
	A	B	C	D	E	F
Type I						
CO intoxication		X				
Crush Syndrome		X				
Prevention of Osteoradionecrosis (dental extraction)		X				
Osteoradionecrosis (mandible)		X				
Soft Tissue Radionecrosis (cystitis)		X				
Decompression Accident			X			
Gas Embolism			X			
Anaerobic or Mixed Bacterial Anaerobic Infections			X			
Type II						
Diabetic Foot Lesion		X				
Compromised Skin Graft and Musculocutaneous Flap			X			
Osteoradionecrosis (other bones)			X			
Radio-induced Proctitis / Enteritis			X			
Radio-induced Lesions of Soft Tissues			X			
Surgery and Implant in Irradiated Tissue (preventive action)			X			
Sudden Deafness			X			
Ischemic Ulcer			X			
Refractory Chronic Osteomyelitis			X			
Neuroblastoma Stage IV			X			
Type III						
Post-anoxic Encephalopathy			X			
Larynx Radionecrosis			X			
Radio-induced CNS Lesions			X			
Post-vascular Procedure Reperfusion Syndrome			X			
Limb Re-implantation			X			
Burns >20 % of Surface Area and 2nd degree			X			
Acute Ischemic Ophthalmologic Disorders			X			
Selected Non-healing Wounds secondary to Inflammatory Processes			X			
Pneumatosis Cystoides Intestinalis			X			
Other indications						
Post-sternotomy Mediastinitis				X		
Stroke				X		
Sickle Cell Disease				X		
Malignant Otitis Externa				X		
Acute Myocardial Infarction				X		
Femoral Head Necrosis				X		
Retinitis Pigmentosa					X	
Tinnitus					X	
Interstitial Cystitis					X	
Facial (Bell's) Palsy					X	
Cerebral Palsy						X
Multiple Sclerosis						X
Fetoplacental Insufficiency						X

Conditions where the use of HBO₂ was supported by level A, B or C evidence were considered as accepted indications.

- **Level A** : At least 2 concordant, large, double-blind, controlled randomized studies with no or little methodological bias.
- **Level B** : Double-blind controlled, randomized studies but with methodological flaws; studies with only small samples, or only a single study.
- **Level C** : Consensus opinion of experts.

In order to make more transparent the jury discussion and decision, conditions which were not considered as accepted indications for HBO₂ are also reported with the Jury's evaluation of the existing evidence. The scale used in this table is an extension of that used for accepted indications.

- **Level D** : Only uncontrolled studies with no consensus opinion of expert = too weak evidence.
- **Level E** : No evidence of beneficial action, or methodological or interpretation bias preclude any conclusion.
- **Level F** : Existing evidence indicates against the use of HBO₂.

Tablo 10. ECHM'nin belirlediği HBO tedavisi endikasyon listesi

6. Kontrendikasyonlar

Kontrendikasyonlar kesin ve göreceli olarak iki grupta incelenir. Tek mutlak kontrendikasyon tedavi edilmemiş pnömotorakstır. Tedavi sırasındaki basınç değişiklikleri ve olayın tansiyon pnömotoraksa dönüşerek yaratabileceği hayati tehlike nedeniyle bu durum kesin kontrendikasyon olarak kabul edilir. Pnömotoraksı olan bir hastanın mutlaka HBO tedavisi görmesi gerekiyorsa hastaya basınç odasına almadan önce göğüs tüpü takılmalıdır. Hastanın kliniği ve tedavinin sağlayacağı fayda değerlendirilerek karar verilen göreceli kontrendikasyonlar listesi ise Tablo 11’de verilmiştir.

Göreceli Kontrendikasyonlar
1. Üst solunum yolu infeksiyonu
2. Obstrüktif akciğer hastalıkları
3. Grafide asemptomatik akciğer lezyonu
4. Geçirilmiş göğüs ya da kulak cerrahisi
5. Kontrolsüz hipertermi
6. Gebelik
7. Klostrofobi
8. Nöbet geçirme

Tablo 11. HBO tedavisi göreceli kontrendikasyon listesi

Bu listede yer almayan konjestif kalp yetmezliği, spontan pnömotoraks, herediter sferositoz gibi hastalıkların da rölatif kontrendikasyonlar içinde yer aldıkları düşünülmektedir. Bu durumlarda hasta HBO tedavisine alınacaksa gelişebilecek komplikasyonlara yönelik önlemler alınarak, mutlaka çok kişilik basınç odası içinde ve müdahale yapabilecek bir sağlık elemanının gözetiminde tedaviye alınmalıdır (184).

7. Yan Etkiler

a. Barotravmalar

Boyle Gaz Kanunu ile açıklandığı gibi gaz dolu boşluklarda, basınçla hacim değişimi oluşması barotravmaların temelidir. Bu konu; HBO tedavisinin henüz gelişmediği zamanlarda yüksek irtifa uçucuları ve dalgıçlarda fazlaca incelenmiştir. HBO tedavisi de basınç maruziyeti açısından bir tür kuru ortamda dalış olduğundan, barotravma ile ilgili verilerin bir kısmı dalış tıbbına aittir.

Barotravmalar, HBO tedavisinin en sık karşılaşılan komplikasyonudur ve bunların arasında da ilk sırada orta kulak barotravması görülür. Orta kulak barotravmasına sıklıkla ilk

HBO tedavi seansında rastlanılır.

Çeşitli kulak eşitleme tekniklerini hastaya titiz şekilde öğretmek ve kulak eşitlemenin özellikle kompresyonun erken dönemlerinde yapılmasının önemini vurgulamak, orta kulak barotravmasını önleyebilir. Basınç odası iç yardımcısı ile hasta arasında iyi bir iletişimin temin edilmesi de en az bunun kadar önemlidir. Çünkü bu yolla kulak barotravmasının ilk bulguları ortaya çıktığında vakit kaybetmeden dalış durdurulabilir.

Basınç odasında kompresyonun yavaş yapılması, orta kulak barotravması sıklığının azalması ile ilişkilendirilmiştir. Basınç odasında kompresyon hızı; hastaların kulak eşitleme yapabileceği kadar yavaş ancak tedavi basıncına belirlenen sürede varacak kadar hızlı olmalıdır.

Orta kulak barotravması, olguların çoğunda sadece bir kez ortaya çıkar ve hastanın birkaç gün hiperbarik şartlara maruz kalmamasıyla kendiliğinden düzelir. HBO tedavisi ertelenemiyorsa, miringotomi yapılarak veya kulak zarına ventilasyon tüpü yerleştirilerek tekrar barotravma gelişmeyeceğinden emin olunur. Nadiren gelişen şiddetli barotravmalarda eğer kulak zarı rüptüre olmuşsa, infekte olmaması halinde %90 oranında spontan olarak iyileşir.

Yine bununla beraber vücuttaki diğer kapalı hava içeren bölgeleri olan paranasal sinüsler, gastrointestinal sistem, dental, akciğer barotravmaları da nadir olsa da gözlenebilir. Sık görülmemesine rağmen en tehlikeli olanı pulmoner barotravmadır.

b. Oksijen Toksisitesi

HBO tedavisinin en tehlikeli olabilecek yan etkisi oksijen toksisitesidir. Daha çok akut etkiyle santral sinir sistemini ve kronik etkiyle de pulmoner sistemi etkileyerek bulgular ortaya çıkar. Oksijenin normal atmosferik şartlarda oluşabilecek toksik etkileri, antioksidan defans mekanizmaları ile önlenir. Ancak oksijenin parsiyel basıncı 0,5 ATA'yı geçtiğinde antioksidan mekanizmaların kapasitesi aşılır, insanlar için oksijenin toksik özellikleri ortaya çıkar. Oksijen toksisitesi klinik olarak ortaya çıkması parsiyel basınca, maruz kalınan süreye ve kişisel duyarlılığa bağlı olarak değişmektedir. Diğer yandan oksijene duyarlılık dokudan dokuya da değişim göstermektedir.

Akut olarak ortaya çıkan merkezi sinir sistemi toksisitesi 2 ATA ve üzeri basınçlarda oksijen solunurken görülür. Uyuşma, karıncalanma, kas seğirmesi gibi bulgular görülebilir. Ancak grand mal konvülziyon gibi ağır bir klinik tabloya da neden olabilir. Toksisite bulguları oksijen solunmasına ara verildikten bir süre sonra geriler.

Günümüzde, yapılan HBO tedavilerinde 3 ATA üzerinde oksijen verilmemektedir. Ayrıca tedaviler genellikle 20-30 dakika oksijen, 5-10 dakika hava soluma olacak şekilde

planlanmaktadır.

Kronik bir süreç olan solunum sistemi oksijen toksisitesi, uzun süre daha düşük basınçta oksijen açısından zengin solunum yapan hastalarda görülür. İlk zamanlarda sadece trakeal iritasyon hissi oluşturur. Zaman geçtikçe akut solunum yetmezliğine kadar ilerler. Solunum sıkıntısı geliştiği için oksijen verilmeye devam edilirse durum daha da ağırlaşır (151,185).

Ayrıca geçici myopi, kıllanmada artış gibi yan etkiler de uzun dönemde görülebilir.

C. TAO-BUERGER HASTALIĞI'NDA HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

Buerger hastalığı özellikle alt ekstremitelerde iskemiyle giden bir periferik vasküler hastalık (PVH) grubudur. İskemi sonucu dokuya oksijen sağlanmasında azalırken doku metabolizma ürünleri ve CO₂ retansiyonunda artma meydana gelir. Oluşan toksik ürün retansiyonunu değiştirmek zordur fakat oksijenlenme problemi HBO tedavisi ile telafi edilebilir. HBO tedavisinin bu hastalarda egzersiz limitini aşamalı olarak arttırdığı böylece yürüme mesafesini arttırarak intermittan klodikasyo tedavisine yardımcı olduğu ileri sürülmektedir. HBO tedavisinin PVH'larda kullanılma gerekçeleri ile ilgili görüşlerin bir kısmı aşağıda belirtilmiştir (186).

- Perfüzyonu düşük olan hipoksik/iskemik dokuların düşük olan TcPO₂'sini arttırmak
- Hipoksi nedeniyle bozulan hücresel metabolizmayı düzeltmek
- Yeni gangren oluşma sıklığını ve mevcut gangrenin büyüklüğünü azaltmak
- Canlı ve ölü dokular arasında demarkasyon hattının oturmasını sağlamak
- Vasküler yetmezliğe bağlı yaraların iyileşmesine katkıda bulunmak
- Arteryel travmaya sekonder, cerrahi girişim planlanan ya da cerrahi girişimin başarısız olduğu vakalarda ekstremitenin kurtarılmasına yardımcı olmak
- Algojenik polipeptitlerin birikimini azalatıp lokal dolaşımı iyileştirmek
- Hipoksiyi azaltarak ve reseptörlerin endorfin duyarlılığını arttırarak ağrıyı azaltmak
- Kan akışkanlık özelliklerini iyileştirip iskemik ekstremitenin perfüzyonunu ve egzersize bağlı oluşan biyokimyasal bozulmayı iyileştirip fiziksel performansı arttırarak egzersiz kapasitesini arttırmak

Periferik vasküler hastalıklarda HBO tedavisi 1960'li yıllardan beri çeşitli deneysel ve klinik çalışmalarla araştırılmıştır. HBO tedavisini PVH'larda ilk kullanan kişi İllingworth olmuştur. 1962'de yaptığı çalışmada akut arteryel hasar sonrası HBO tedavisi uyguladığı

hastaların birkaçında ekstremitelerinde kurtarıldığını ve Buerger tanılı hastalarda HBO tedavisi ile yara iyileşmesinin hızlandığını ve istirahat ağrısı şikayetinin düzeldiğini bildirmiştir (186, 187).

1973'te Petrowsky ve ark. TAO tanılı 125 hastayı 2.0 bar, 60 dk, 10 ila 18 seans HBO tedavisine alarak 1 yıl takip etmişler. Raporlarında HBO tedavisinin başta ağrı sendromu olmak üzere kladikasyon mesafesi, ülser iyileşmesi, terleme, siyanoz, kıllanma ve tırnak gelişimi üzerine faydalı olduğu üzerinde durmuşlardır (188).

1976'da Lukich ve ark. Buerger tanılı hastalarda dokular arası gaz değişimleri ve oksijen dengesi üzerine yaptıkları çalışmada HBO tedavisinin iskemik dokularda asit-baz dengesi bozukluğunu ve dokulardaki oksijen eksikliğini azaltarak metabolik süreci normalleştirdiğini raporlamışlardır (186).

Sakakibara ve ark. HBO tedavisi uygulanan TAO tanılı amputasyon önerilmiş 109 hasta ile yaptıkları çalışmada, hastaların %70'inde ağrının azaldığı ya da kaybolduğunu, %79'unda ülserin kısmi ya da tam olarak iyileştiğini, %75'inde ise amputasyonun önlendiğini bildirmişlerdir (186).

Fredenucci 1966-1983 yılları arasında arteriyopatisi olan 2021 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada pletismografik verilerle HBO tedavisinin hastaların %40'ında vazokonstriksiyon ile kan akımının sağlıklı dokulardan hipoksik dokulara yönlendirildiğini göstermiş, HBO tedavisinin asemptomatik arteriyopatili hastalarda önemli bir tedavi metodu olduğunu ileri sürmüştür (188, 189).

68 hastada yapılan prospektif, çift kör, randomize kontrollü çalışmada ise tedavi grubundaki hastalarda ilk 3 aylık periyotta ağrısız yürüme mesafelerinde artış tespit edilmiş, 6 aylık takiplerinde de bu iyileşmenin giderek arttığı tespit edilmiştir (188,190).

Yephuni ve ark. tarafından HBO tedavisi alan 1684 hastada yapılan bir çalışmada, dolaşım yetmezliği derecelendirmesi yapılmamasına rağmen hastaların %91'inde iyi ya da kabul edilebilir düzelme, vasküler kaynaklı ülseri olan 370 hastanın %82.5'inde de iyi ya da kabul edilebilir iyileşme gözlemlendiği rapor edilmiştir (191).

Yagi ve ark. Grade IV 41 TAO hastasının %82'sinde fevkalade ya da faydalı etkiler görüldüğünü, yara iyileşmesinde ise klasik tedavinin %30, HBO tedavisinin %70.2 faydalı olduğunu raporlamışlardır (188,192).

Buerger hastalığında medikal tedavi seçenekleri PVH ile aynıdır. Medikal tedavinin amacı kan akışkanlığını düzenlemektir. PVH'larda medikal tedavinin etkinliğini değerlendirmede fiziksel aktivite yanıtları kullanılmaktadır. 1987'de 1000m. den daha kısa mesafede kladikasyon tarifleyen 63 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların 3 ay sonraki

kontrollerinde %67 oranında yürüme mesafelerinde iyileşme olduğu (193).

114 hastanın dahil edildiği diğer bir çalışmada ise tedavi sonrası kladikasyon şikayetlerinin %65 azaldığı, 1 yıl sonraki kontrolde sırasıyla %107 ve %137 azaldığı, kontrol grubunda ise %3 ve %22 oranında azalma tespit edildiği bildirilmiştir (188). Aynı çalışmada grade III hastaların %78'inde ilk HBO tedavisi sonrasında istirahat ağrısı azalmış yada tamamen kaybolmuş ve 1 yıllık sürede tekrar etmemiş, %69'u grade II'e gerilerken, %9'u grade IV'e ilerlemiş, trofik ülserler ise tüm hastaların %48'inde kısmi yada tam iyileşirken 1 yılın sonunda bu oranın %70'e kadar yükseldiği rapor edilmiştir (188).

III. AMAÇLAR

Bu çalışmada bir üniversite hastanesi ve bir özel HBO tedavi merkezinde tedavi edilen Buerger hastalığı tanımlı hastaların verilerinden yola çıkarak hiperbarik oksijen tedavisinin bu hastalarda amputasyon seviyesi, amputasyon oranı ve yara iyileşmesi üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

IV. GEREÇ VE YÖNTEM

1992-2016 yılları arasında İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı ve Ankara Özel Fora Hiperbarik Oksijen Tedavi Merkezi'ne Buerger tanısıyla başvuran ve Hiperbarik oksijen tedavisine alınan hastalar dosya ve otomasyon sistemleri üzerinden taranarak verileri değerlendirilmiştir.

1992-2016 yılları arasında yaraları nedeniyle HBO tedavisi almaya üzere İTF Sualtı Hekimliği'ne başvuran Buerger tanımlı 115 hastanın 92'si ve Ankara Özel Fora Hiperbarik Oksijen Tedavi Merkezine başvuran 46 hastanın 44'ü çalışmaya dahil edildi. Çalışma dışı bırakılan 25 hastanın tanı konulma yaşı 50'nin üzerinde olanları 22 hasta ve tanı konulma yaşı bilinmeyen ve başvuru esnasında yaşı 50'nin üzerinde olanları 3 hastadır.

Tüm hastaların demografik özellikleri, ek hastalıkları, tanı koyulan yaş, tanı yöntemi, geçmişte uygulanan tedavi yöntemleri, geçmişte uygulanan amputasyon seviyeleri, başvuru anında ve tedavi sonunda enfeksiyon parametreleri, kültür sonuçları, Fontaine sınıflamasına göre evreleri, vasküler görüntüleme yöntemi sonuçları, HBO tedavisi için başvuru sayıları, HBO tedavisi seans sayıları ve HBO tedavisi yanıtları kaydedildi. İncelenen tüm veriler hastaların HBO tedavisine yanıtları ile karşılaştırıldı.

Ek hastalığı bulunanlar kendi içinde Buerger hastalığının seyrini kötü yönde etkileyen grup (DM, RA, Protein C ve Protein S eksikliği, Faktör V Leiden mutasyonu, PAN, Venöz Yetmezlik) ayrıca çalışılarak değerlendirildi. 12 yıl esrar kullanımı olan bir hasta, madde

bağımlılığı kabul edilerek hastalık seyrini etkileyen gruba dahil edildi. Ekstremitelerde iskemiye neden olabilen ve yara iyileşmesini geciktiren hastalıklar Buerger hastalığı seyrini etkileyen hastalıklar olarak kabul edilmiştir.

Sigara içme öyküleri adet/gün ve paket/yıl şeklinde hesaplanarak <10 adet/gün olanlar hafif, 10-40 adet/gün olanlar orta, ≥ 40 adet/gün olanlar ise yoğun sigara tüketimi olarak değerlendirildi.

Kliniğimize başvuru esnasında hastaların hangi yöntemlerle tanı aldıkları incelendi (Klinik bulgular, anjiyografi ve/veya biyopsi). Tanı yöntemi bilgilerine ulaşılamayan hastalar klinik olarak tanı konulmuş kabul edildi.

Kliniğimize başvuruları öncesinde almış oldukları tedaviler cerrahi ve konservatif tedavi olmak üzere 2'ye ayrılarak; sempatektomi, arteryel rekonstrüksiyon ve amputasyon yapılanlar cerrahi tedavi grubunda incelenirken, her bir grup da kendi içinde değerlendirildi. Başvuru esnasında almakta oldukları medikal tedavi; vazodilatör ajanlar, anti-trombotik ajanlar ve analjezikler olmak üzere ana başlıklara ayrıldı.

Vasküler durumu değerlendirmek amacıyla yapılmış arteryel Doppler USG ve anjiyografi verileri a. poplitea ve ayak bileği referans alınarak gruplandırıldı. Amputasyon seviyeleri hastaların iş gücü kaybı, hayat kalitesine etkileri de göz önünde tutularak parmak, ön ayak, orta ayak ve Syme hariç arka ayak amputasyonları "minör amputasyon", Syme, diz altı, diz dezartikülasyonu ve dizüstü amputasyonlar ise "majör amputasyon" olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Hastaların yara iyileşmeleri açısından HBO tedavisine yanıtlarını değerlendirebilmek amacıyla başvuru esnasında ve tedavi bitiminde sedimentasyon, CRP ve lökosit (WBC) değerleri ile takipleri boyunca alınan doku kültürlerindeki mikroorganizma üremeleri incelendi. Mikroorganizmalar hastane enfeksiyon etkenleri ve nazokomiyal olarak 2 gruba ayrıldı.

Sedimentasyon değeri başvurusu sırasında (geliş) ve taburculuk esnasındaki (çıkış) ölçümler kıyaslanarak sırasıyla geliş<20mm/saat ve çıkış<20mm/saat ise "normal", geliş ≥ 20 mm/saat ve çıkış<20mm/saat ise "şifa", geliş ≥ 20 mm/saat ve çıkış>geliş ise, geliş ve çıkış değerlerinin arasında % 50'den az iyiye gidiş varsa "salah", çıkış değeri ≥ 20 mm/saat ve çıkış>geliş ise "kötüleşme" olarak değerlendirildi.

CRP değeri başvurusu sırasında (geliş) ve taburculuk esnasındaki (çıkış) ölçümler kıyaslanarak sırasıyla geliş<5mg/L ve çıkış<5mg/L ise "normal", geliş ≥ 5 mg/L ve çıkış<5mg/L ise "şifa", geliş ≥ 5 mg/L ve çıkış>geliş ise, geliş ve çıkış değerlerinin arasında % 50'den az iyiye gidiş varsa "salah", çıkış değeri ≥ 5 mg/L ve çıkış>geliş ise "kötüleşme" olarak

değerlendirildi.

WBC ölçümleri ise; sırasıyla geliş <10.0 $103/\mu\text{l}$ ve çıkış <10.0 $103/\mu\text{l}$ ise “normal”, geliş ≥ 10.0 $103/\mu\text{l}$ ve çıkış <10.0 $103/\mu\text{l}$ ise “şifa”, geliş ≥ 10.0 $103/\mu\text{l}$ ve çıkış $>$ geliş ise, geliş ve çıkış değerlerinin arasında % 50’den az iyiye gidiş varsa “salah”, çıkış değeri ≥ 10.0 $103/\mu\text{l}$ ve çıkış $>$ geliş ise “kötüleşme” olarak değerlendirildi.

Doku kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar hastane enfeksiyonu etkenleri ve nazokomiyal etkenler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Psödomonas, enterobacter, acinetobacter, klebsiella, serratia, proteus, E.coli, alfa ve beta hemolitik streptokok, enterekok, morganela, stentrophomonas, maya saptananlar hastane enfeksiyonu etkeni; MRSA, MRKNS, MDSA, MDKNS, S.aureus, gram negatif basil, nonhemolitik streptokok, corynebacterium, propionebacterium, S. epidermidis ve difteroid suşları nazokomiyal etkenler olarak kabul edildi.

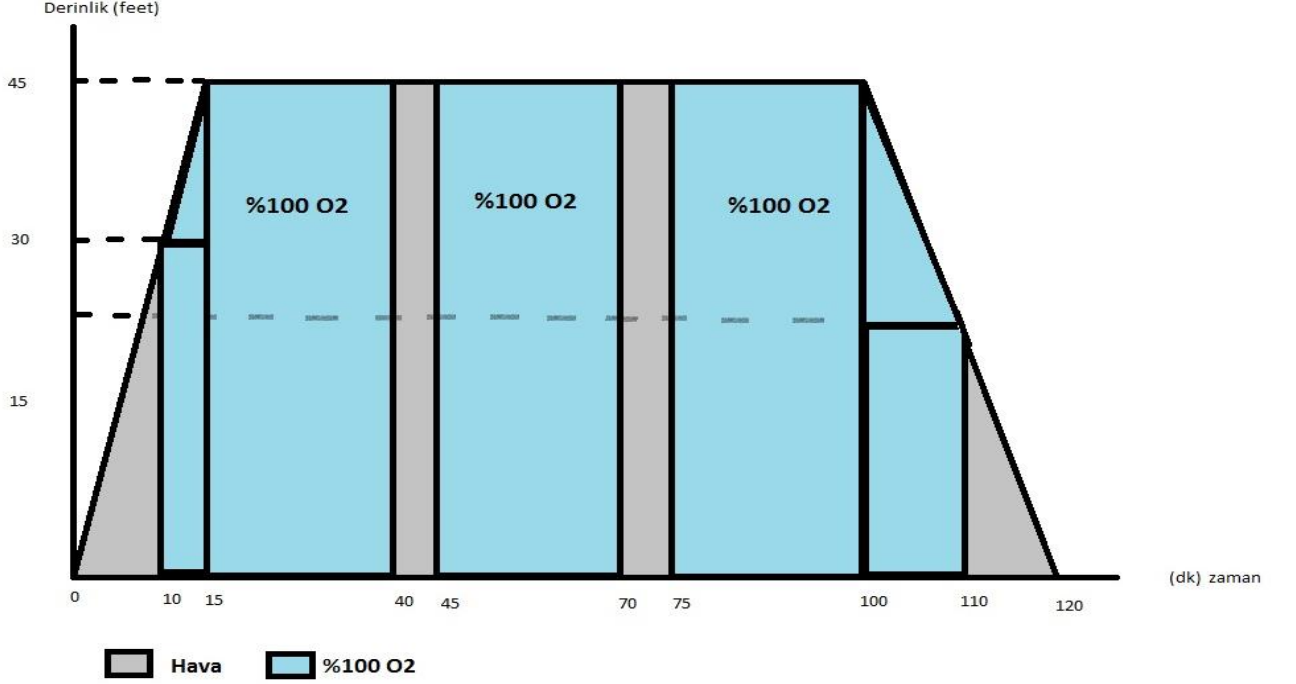
Hastaların HBO tedavisine yanıtları değerlendirilirken tedaviye yanıtları yara iyileşmesi ve amputasyon olmak üzere 2 grup halinde ele alındı. 4 hastanın tedavi yanıtı verilerine ulaşılamadı. Yarası tamamen iyileşenler “şifa”, kısmen iyileşenler “salah”, iyileşmeyen ya da kötüye gidenler “haliyle” şeklinde sınıflandırılırken; amputasyon yapılan hastalarda, parmak amputasyonu, transmetatarsal veya metatarsofalangeal amputasyon yapılanlar, ya da başvuru esnasındaki etkilenen eklem ile amputasyon seviyesi arasında bir seviye fark varsa “şifa” grubuna, tarsometatarsal (Lisfranc), intertarsal (Chopart), Boyd veya Pirogoff amputasyonu yapılanlar, ya da başvuru esnasındaki etkilenen eklem ile amputasyon seviyesi arasında iki seviye fark varsa “salah” grubuna, Syme, diz altı, diz dezartikülasyonu, el bilek dezartikülasyonu ve dizüstü amputasyon yapılanlar ise “haliyle” grubuna dahil edildi.

HBO tedavisi alıp amputasyon yapılan hastalar 3 alt gruba ayrıldı. Parmak amputasyonu, ön ayak amputasyonu (Metatarsofalangeal ve/veya transmetatarsal), Orta ayak amputasyonu [Tarsometatarsal (Lisfranc) ve/veya İntertarsal (Chopart)], Arka ayak amputasyonu (Boyd ve/veya Pirogoff) yapılanlar “minor amputasyon”, Syme, el bilek dezartikülasyonu, diz dezartikülasyonu ve diz altı amputasyon yapılanlar “diz altı amputasyon”, dizüstü amputasyon yapılanlar ise “dizüstü amputasyon” grubuna dahil edildi. Hastaların amputasyon seviyesi sınıflandırması aşağıda tanımlanmıştır (Tablo 12).

AMPUTASYON SEVİYESİ SINIFLAMA	
MİNÖR	MAJÖR
Parmak amputasyonu	Arka ayak amputasyonu Syme El bilek dezartikülasyonu Diz dezartikülasyonu Dizaltı amputasyon
Ön ayak amputasyonu Metatarsofalangeal Transmetatarsal	
Orta ayak amputasyonu Tarsometatarsal (Lisfranc) İntertarsal (Chopart)	
Arka ayak amputasyonu Syme (hariç) Boyd Pirogoff	Dizüstü amputasyon

Tablo 12. Amputasyon seviyesi sınıflandırma

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalara çok kişilik basınç odasında, 2,4 ATA(atmosfer absolute) basınçta, her seansı 120 dakika (her seansta dalış zamanı 15 dakika (3 ft/dk, 16,2 kPa/dk), tedavi derinliği 45 ft ve çıkış zamanı 20 dakika (2,25 ft/dk, 12,1 kPa/dk)), günde bir seans ve haftada beş gün olmak üzere Hiperbarik Oksijen tedavisi uygulanmıştır (Şekil 7).



Şekil 7. Hastalara uygulanan HBO tedavisi protokolü

Demografik veriler ve ölçümlerden elde edilen veriler Microsoft Office Excel 2013 veri tabanı programına kaydedildi. Tüm veriler daha sonra SPSS 21.0 istatistik programına aktarıldı. Veriler ortalama değer \pm standart sapma (SD) veya n (%) olarak belirtildi. İstatistiksel metot olarak bağımsız gruplarda parametrik karşılaştırmaya imkan veren Student's t-Testi ve nonparametrik karşılaştırmaya imkan veren ki-kare testi ile aynı grup içinde tekrarlayan ölçümlerde nonparametrik karşılaştırmaya imkan veren Wilcoxon testleri kullanıldı. P değerinin 0,05'den küçük olması halinde farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

V. BULGULAR

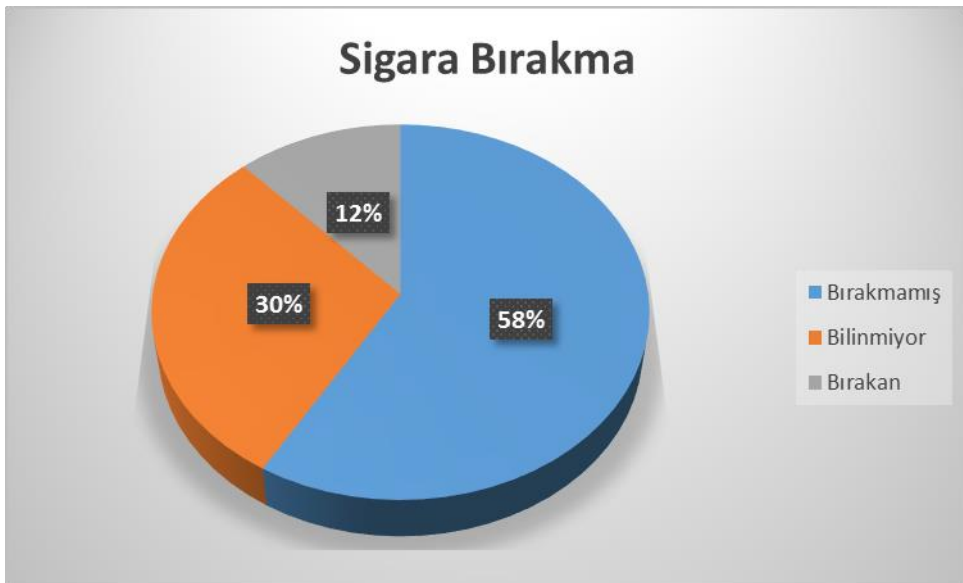
Çalışmaya dahil edilen Buerger tanılı hastaların 120'si erkek (%88), 16'sı kadın (%12) ve E/K: 7.5/1 idi (Şekil 8).



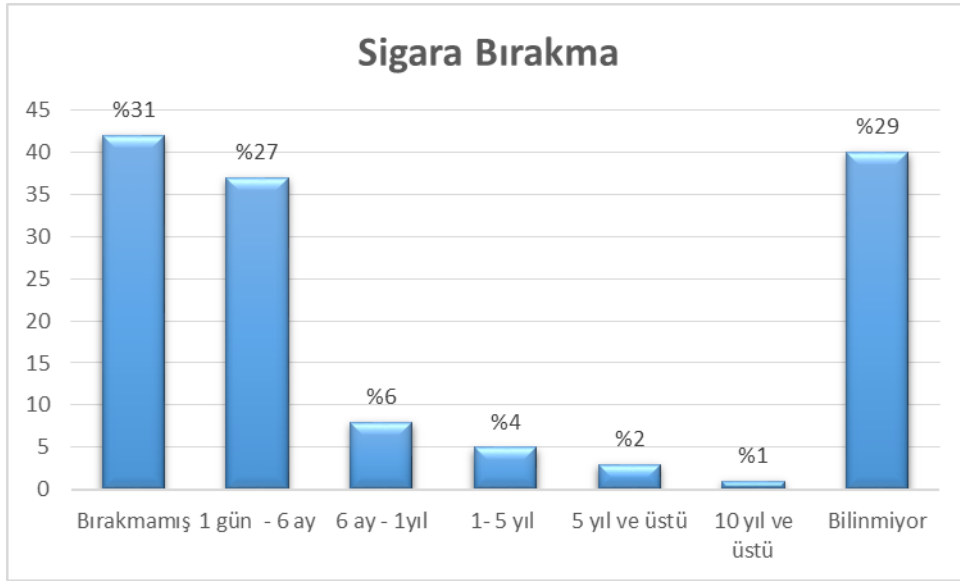
Şekil 8. Cinsiyet Dağılımı

Başvuru esnasında yaş ortalaması 41.21 ± 7.78 (22-66 yaş) olarak bulundu. Bunların %35'i 31-40 yaş, %42'si 41-50 yaş aralığında idi. Başvuru sırasında 107 hastanın Buerger hastalığı tanısının minimum aynı yıl, maksimum 30 yıl önce konulduğu, ortalama hastalık sürelerinin 5.75 ± 7.10 (0-30 yıl) olduğu saptandı. 136 hastanın 29'unun tanısının kaç yıl önce konulduğu bilgisine ulaşılamadı.

Sigara özgeçmişleri değerlendirilirken 6 ay ve üzeri sigara içmemiş olanlar sigarayı bırakmış kabul edildi. 136 hastanın 16'sının (%12) sigarayı bıraktığı, 79'unun (%58) halen içmeye devam ettiği saptanırken, 40 (%30) hastanın verilerine ulaşılamadı. Hastaların sigara bırakma durumları Şekil 9 ve sigara bırakma süreleri Şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 9. Sigara bırakma durumları

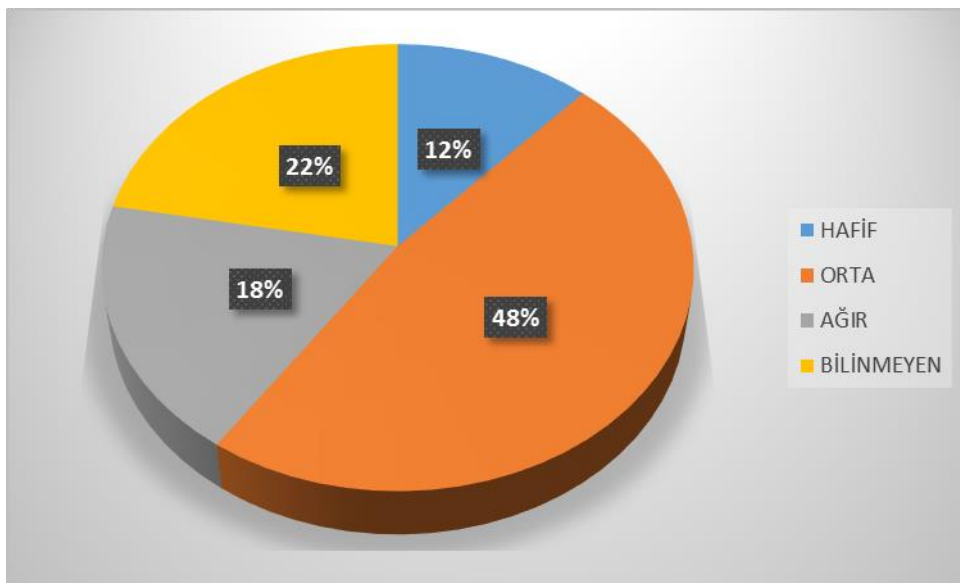


Şekil 10. Sigara bırakma süreleri

136 hastanın 30'unun (%22) bilgilerine ulaşılamazken, başvuru sırasında 16'sının (%12) sigarayı bıraktığı, 25'inin (%18) ağır derecede, 65'inin (%48) orta derecede sigara içicisi olduğu tespit edildi (Şekil 11).

Hastaların sigara içip içmedikleri veya sigara içme düzeyleri ile HBO tedavisine gösterdikleri yanıt açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahip olmadıkları gözlemlendi ($p>0.05$).

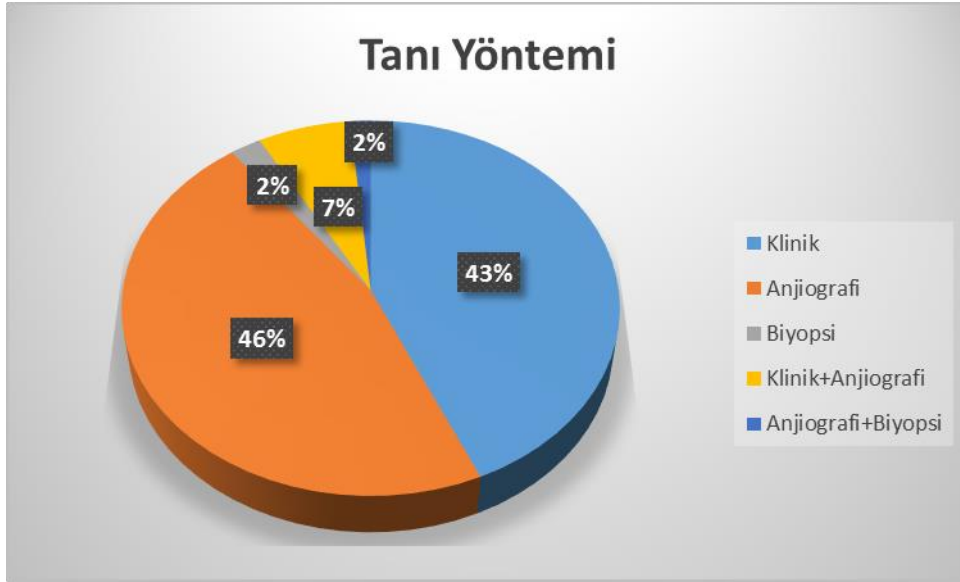
Çalışmamıza katılan kadın hastalar erkeklere oranla daha az paket/yıl ($p=0.005$), daha az adet/gün ($p=0.029$) ve daha az şiddette ($p=0.006$) sigara içmekteydi.



Şekil 11. Sigara içme ağırlık dereceleri

Hastaların 80'inde (%59) ek hastalık tespit edilmedi. Ek hastalığı bulunan 56 hastanın ancak 22'sinde (%16.1) Buerger hastalığı seyrini etkileyen hastalık bulunmaktaydı. Hastaların ek bir hastalıklarının olup olmadığı veya bu hastalığın Buerger hastalığının seyrini etkileyen hastalıklardan olup olmadığı HBO tedavisine verdikleri yanıt ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir ilişki saptanamadı (her ikisi de $p>0.05$). Ek hastalıkların tedavi süresini etkileyip etkilemediği araştırıldığında; hastaların ek hastalıklarının bulunup bulunmadığı veya bu hastalığın Buerger hastalığının seyrini etkileyen hastalıklardan olup olmadığı, HBO seans sayıları ile karşılaştırıldığında da anlamlı bir ilişki bulunmadı (her ikisi de $p>0.05$). Bu ilişki yalnızca şifa sağlanan hastalarda araştırıldığında da anlamlı sonuç elde edilemedi (her ikisi de $p>0.05$).

Hastaların %43'üne klinik bulgular, %46'sına anjiyografi, %2'sine biyopsi ile tanı konulduğu bilgisine ulaşılmıştır. 9 (%7) hastada anjiyografi ve klinik bulgularla, 2 (%2) hastada da anjiyografi ve biyopsi ile tanı konulduğu tespit edilmiştir (Şekil 12).



Şekil 12. Hastaların başvuruları öncesinde tanı konma yöntemleri

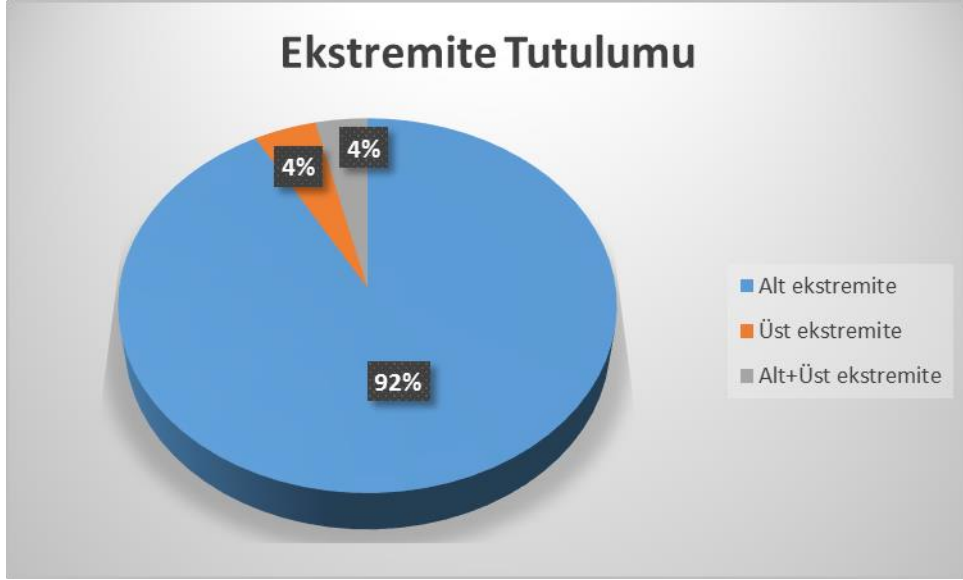
Başvuru esnasında 136 hastanın 134 gibi büyük bir oranı (%99) Fontaine grade IV evresinde idi. Geriye kalan 2 hasta da Fontaine grade III seviyesinde idi.

Hastaların 124'ünde (%92) sadece alt ekstremitte, 6'sında (%4) sadece üst ekstremitte, 5'inde (%4) hem alt hem üst ekstremitte tutulumu mevcuttu (Şekil 13). Tutulum bölgesi ile HBO tedavisine yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p>0.05$).

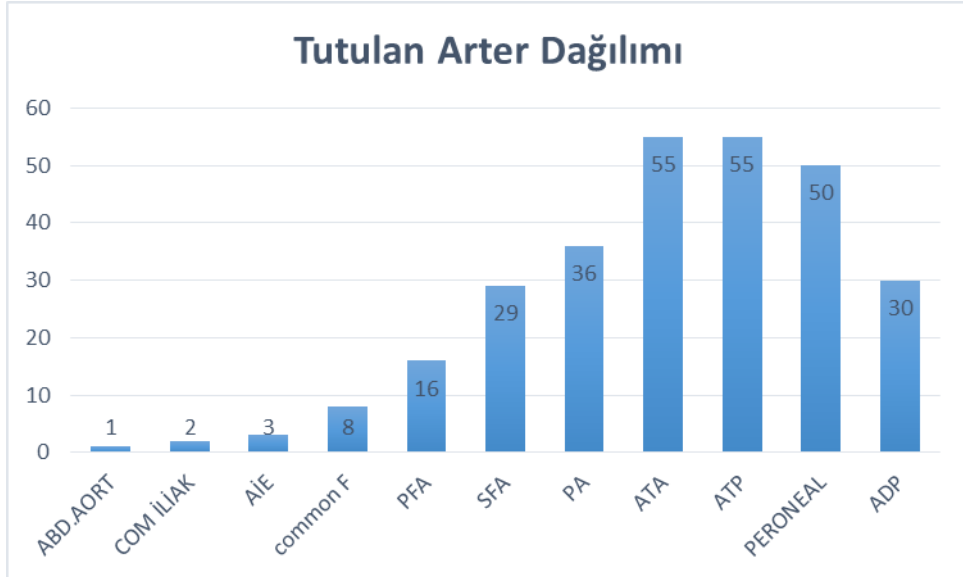
Olgularımızın sadece 2'sinde (%1.48) her dört ekstremitte, 3'ünde (%2.2) üç ekstremitte, 19'unda (%14.07) iki ekstremitte tutulum olduğu görülmüştür. Tutulan ekstremitte sayısı ile HBO tedavisine yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki

saptanmamıştır ($p>0.05$)

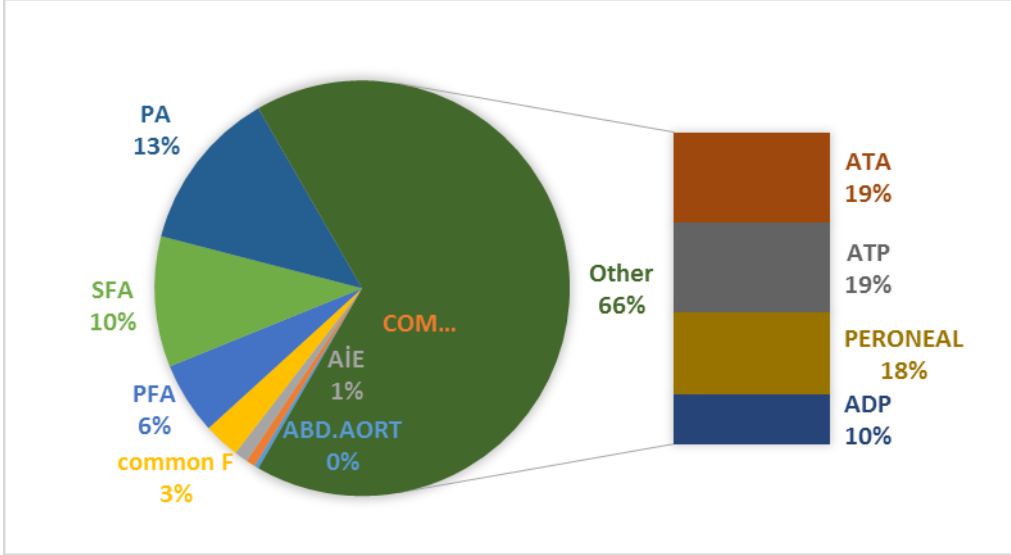
Arter tutulumları incelendiğinde dağılımın küçük arterlerden daha üst seviyedeki arterlere doğru azalarak gerçekleştiği görülmektedir (Şekil 14 ve 15). En sık tutulan arterler a.tibialis anterior, a. tibialis posterior ve a. peronealis olarak bulunmuştur. Tutulan arter ile HBO tedavisine yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p>0.05$).



Şekil 13. Hastaların ekstremitte tutulumları (üst-alt)

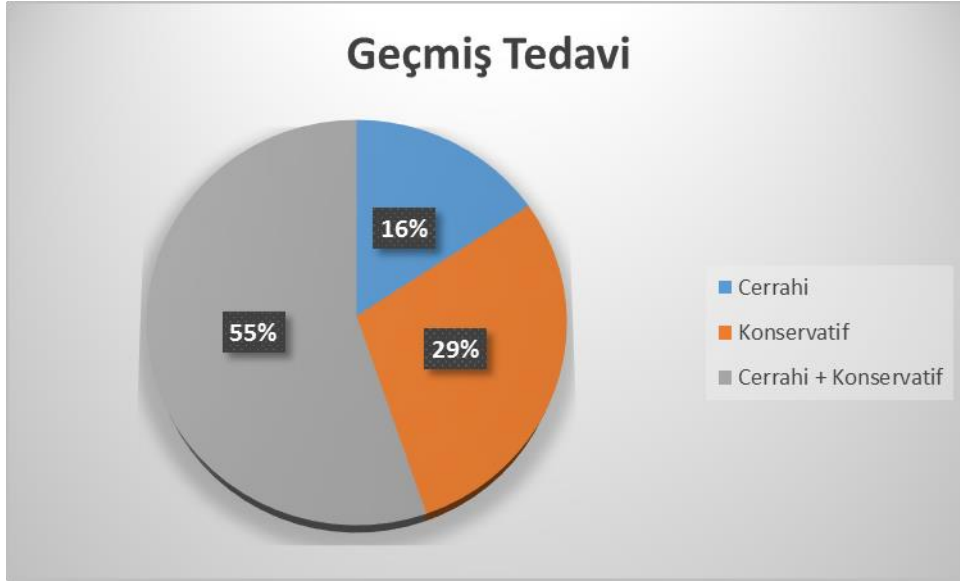


Şekil 14. Hastaların ekstremitte tutulumları (dağılım)



Şekil 15. Hastaların ekstremite tutulumları (dağılım)

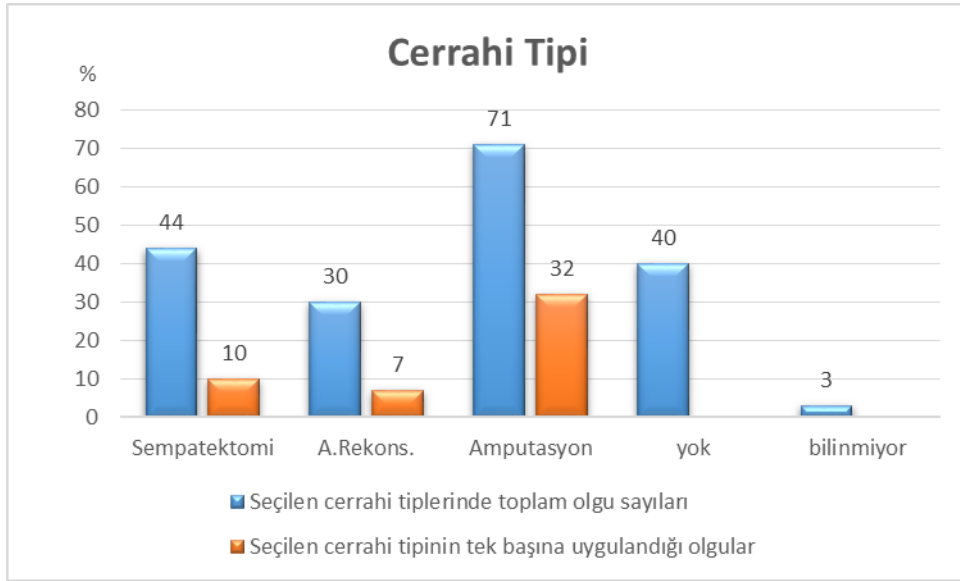
Hastaların HBO tedavisi almadan önce almış oldukları tedaviler Şekil 16'da gösterilmiştir. 136 hastanın 2'sinin geçmişte aldıkları tedavi verilerine ulaşılammıştır.



Şekil 16. Hastaların başvuru öncesinde aldıkları tedaviler

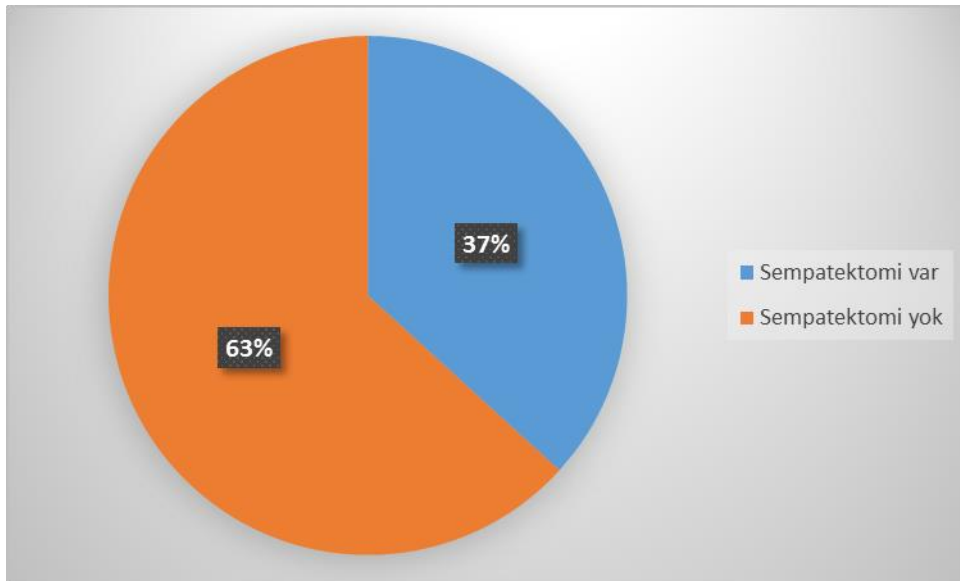
Özgeçmişlerinde cerrahi tedavi uygulanan 93 hasta incelendiğinde 44'üne sempatektomi, 30'una arteryel rekonstrüksiyon, 71'ine minör ve/veya majör amputasyon uygulandığı, sadece sempatektomi yapılan 10, sadece arteryel rekonstrüksiyon yapılan 7, sadece amputasyon yapılan 32 hasta olduğu gözlemlendi. Hastalara geçmişte uygulanmış cerrahi yöntemlerin tipi Şekil 17'de gösterilmiştir. Hastalara daha önceden uygulanan tedaviler ile

HBO tedavisine yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p>0.05$).

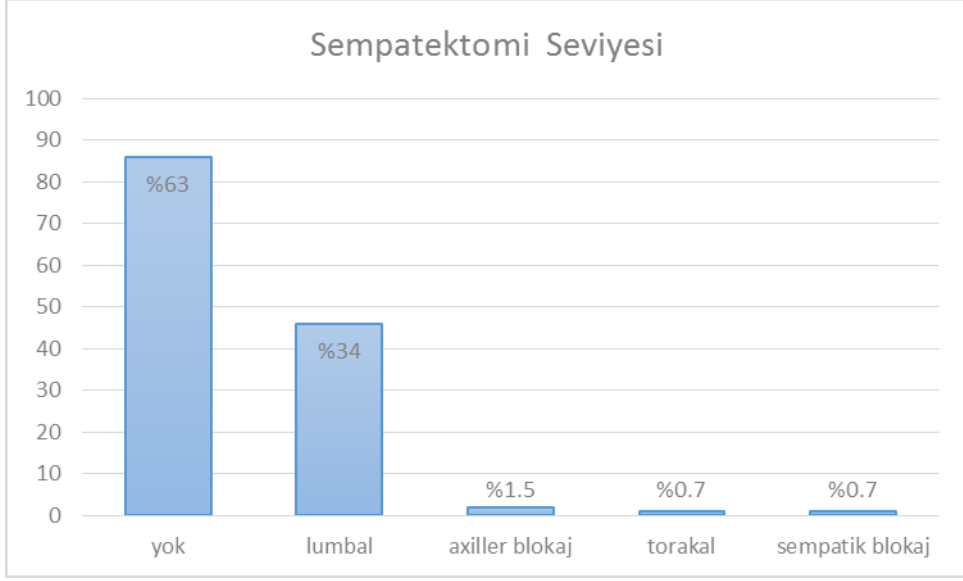


Şekil 17. Hastalara geçmişte uygulanmış cerrahi yöntemlerin tipi

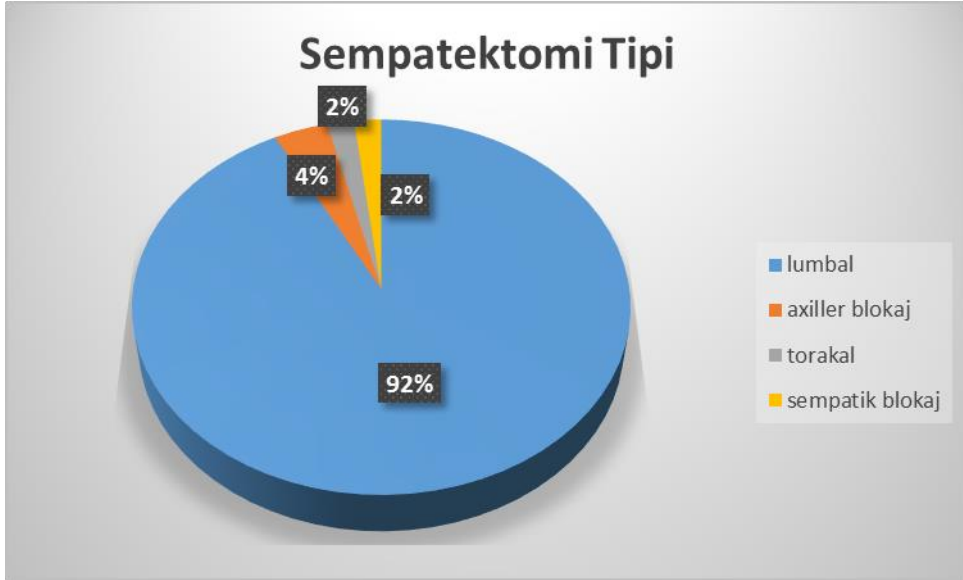
Hastalara sempatektomi yapılıp yapılmadığı Şekil 18 ve sempatektomi yapılanlarda sempatektomi seviyesi Şekil 19 ve 20 'de gösterilmiştir. 136 hastanın 86'sinde (%63) sempatektomi yapılmadığı, 50'sinde (%38) ise sempatektomi yapıldığı, çalışmaya dahil edilen 136 hastanın 46'sında (%34), sempatektomi yapılan 50 hastanın 46'sında (%92) lumbal sempatektomi yapıldığı tespit edilmiştir. Hastalara daha önceden sempatektomi yapılıp yapılmadığı veya bunun seviyesi ile HBO tedavisine yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p>0.05$).



Şekil 18. Sempatektomi özgeçmiş (var-yok)



Şekil 19. Başvuru öncesinde yapılan sempatektomi seviyesi



Şekil 20. Sempatektomi yapılan hastalarda sempatektomi seviyesi

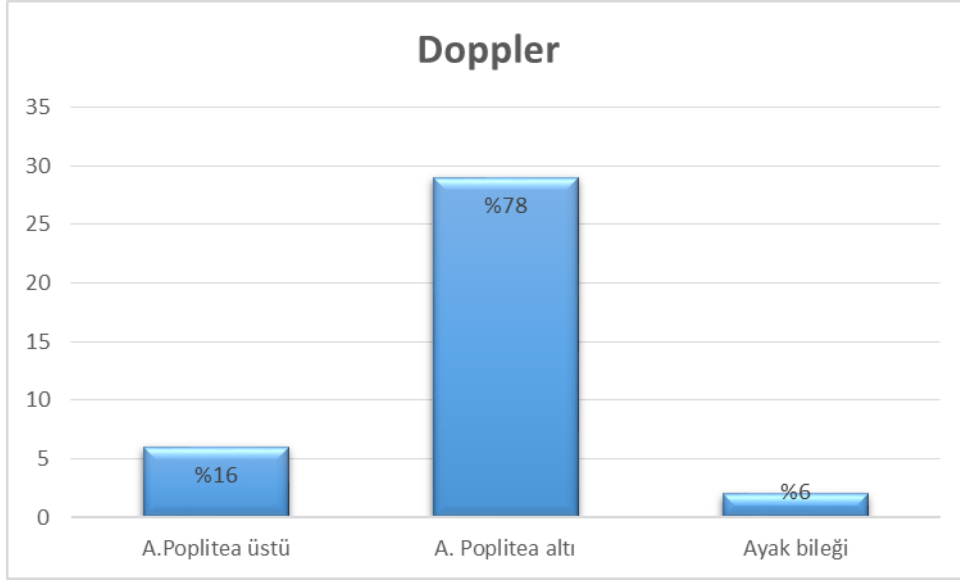
Çalışmaya dahil edilen 136 hastanın 129'unun konservatif tedavi aldığı, 118 hastada anti-trombotik ajanların kullanıldığı (örn: ilomedin, trental, drisentin, plavix, fraksiptarin, coumadin, varfarin, tromboliz, oksapar, karum, opirel, planör, trentilin, clexane), 99 hastada analjezik ajanların kullanıldığı (narkotik, non-narkotik), 39 hastada vazodilatör ajanların kullanıldığı (örn: plendil, angiodel, nidilat, acuitel, diovan, cilostazol) ve 48 hastada ise diğer medikal tedavi (E vitamini, psikoanaleptik, epileptik ajanlar, gabapentin) seçeneklerinin tercih edildiği gözlemlendi. Medikal tedavi seçiminde çoğunlukla anti-trombotik ve analjezik ajanların tercih edildiği, çoğunda en az ikili olacak şekilde kombinasyon tedavilerinin tercih edildiği

gözlendi. Hastalara daha önceden medikal tedavi uygulanıp uygulanmadığı veya bunun türü ile HBO tedavisine yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p>0.05$).

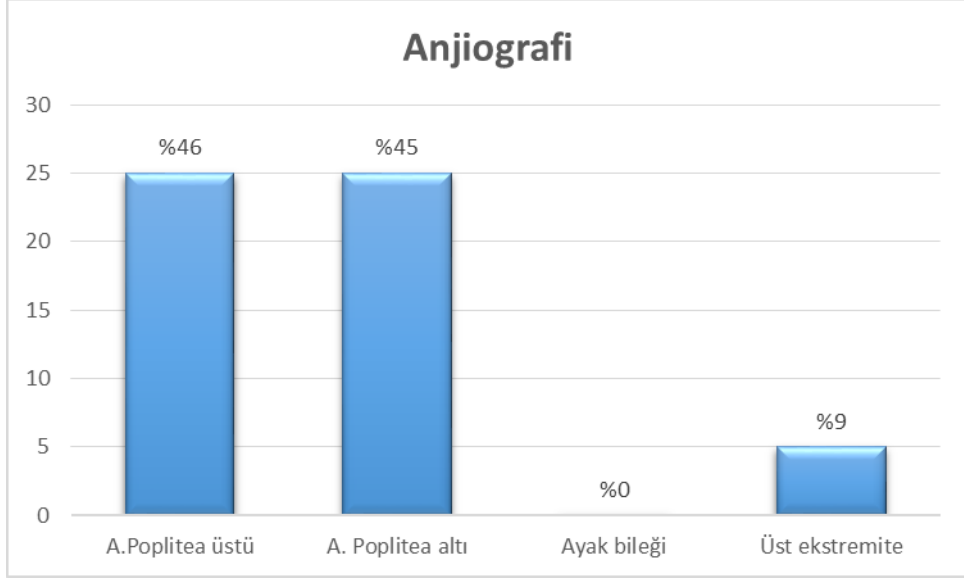
Vasküler durumu değerlendirmek amacıyla yapılmış arteryel Doppler USG ve anjiyografi verileri a. poplitea ve ayak bileği referans alınarak gruplandı. 136 hastanın sadece 37'sinin alt ekstremitte ve/veya üst ekstremitte arteryel Doppler USG verilerine ve 55'inin anjiyografi verilerine ulaşıldı. Doppler USG incelemesi yapılan hasta oranı üniversite kliniğinde tedavi edilen 92 hastanın 26'sı (%28) ve özel merkezde tedavi edilen 44 hastanın 11'i (%25) idi. Anjiyografi incelemesi yapılan hastaların oranı ise üniversite kliniğinde tedavi edilen 92 hastanın 40'ı (%43) ve özel merkezde tedavi edilen 44 hastanın 15'i (%33) idi.

Verilerine ulaşılan hastalardan diz altı (a.poplitea altı) ve ayak bileği tutulumu olanlarda diz altı, dizüstü (a.poplitea üstü) ve daha alt seviyede tutulumu olanlarda dizüstü tutulum olduğu kabul edildi.

Doppler USG verilerine ulaşılan 37 hastanın 6'sında (%16) dizüstü, 29'unda (%78) diz altı, 2'sinde (%6) ayak bileği tutulumu tespit edilirken, Anjiyografi verilerine ulaşılan 55 hastanın 5'inde (%9) üst ekstremitte tutulumu, 25'inde (%46) dizüstü, 25'inde (%45) diz altı tutulumu tespit edildi. Referans alınan bölgelere göre dağılım Şekil 21 ve 22'de gösterilmiştir.



Şekil 21. Başvuru öncesinde yapılan Arteryel Doppler USG verilerinin dağılımı

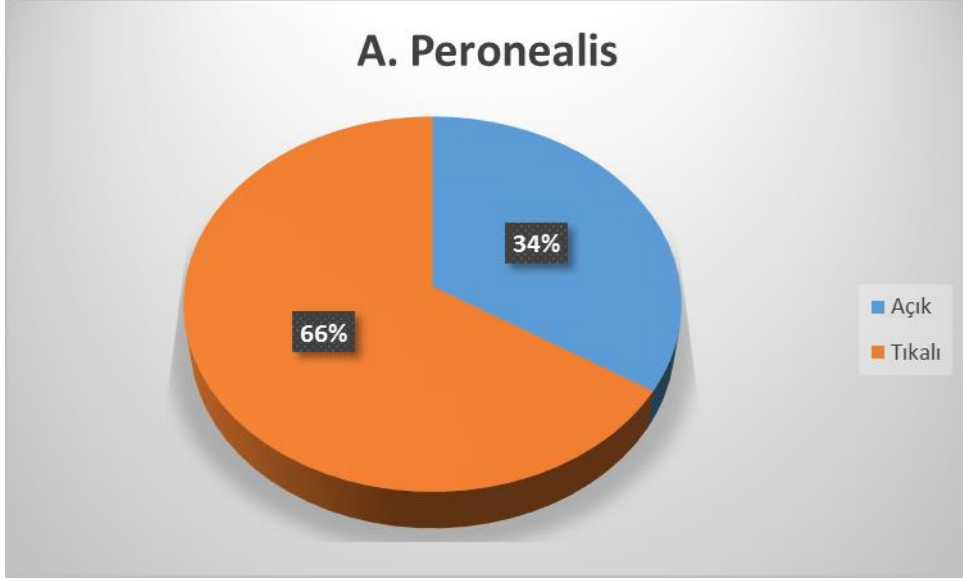


Şekil 22. Başvuru öncesinde yapılan Anjiyografi verilerinin dağılımı

Doppler USG verilerine ulaşılan 37 hasta içerisinde sadece dizüstü tutulumu olan 1 hasta, sadece diz altı tutulumu olan 5 hasta ve sadece ayak bileği tutulumu olan 2 hasta tespit edildi. Dizüstü tutulumu olan 6 hastanın; birinde aynı zamanda diz altı tutulum, 4'ünde aynı zamanda hem diz altı hem ayak bileği tutulumu olduğu, diz altı tutulumu olan 29 hastanın; 25'inde aynı zamanda ayak bileği tutulumu olduğu gözlenmiştir.

Anjiyografi verilerine ulaşılan 55 hasta içerisinde sadece dizüstü tutulumu olan 5 hasta, sadece diz altı tutulumu olan 18 hasta tespit edildi. Dizüstü tutulumu olan 25 hastanın; 15'inde aynı zamanda diz altı tutulum, 5'inde aynı zamanda hem diz altı hem ayak bileği tutulumu, diz altı tutulumu olan 25 hastanın 7'sinde aynı zamanda ayak bileği tutulumu olduğu gözlenmiştir.

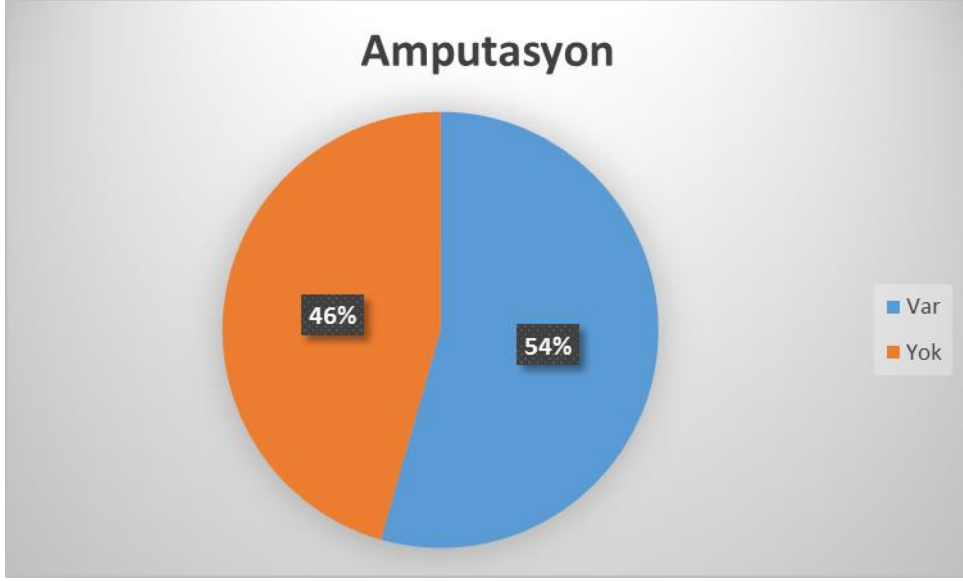
Arteriyel rekonstrüksiyonda kritik rol alan a. peronealis tutulumu ile ilgili veriler Şekil 23'te gösterilmiştir.



Şekil 23. Başvuru sırasında A. Peronealis tutulumu

Alt ekstremitte tulumu olan 50 hastanın 17'sinde (%34) a. peronealis açık iken 33'ünde (%66) tıkalı olduğu gözlenirken, peroneal arter tıkanıklığı olanlardan 12'sinde (%36) aynı zamanda ayak bileği düzeyinde, 15'inde (%45) ise dizüstü seviyede tıkanıklık tespit edilmiştir. Hastaların Doppler USG veya Anjiyografik yöntemlerle ekstremitte damarlarında tutulum/tıkanıklık olup olmadığı veya bunun seviyesi ile HBO tedavisine yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p>0.05$). A. peronealis tutulumu olup olmadığının da HBO tedavisi sonuçlarını etkilemediği görüldü ($p>0.05$). Damar tutulumu olup olmadığı veya bunun seviyesi ile HBO seans sayısı arasında da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). Yine A. peronealis tutulumu olup olmadığının da HBO seans sayısını etkilemediği görüldü ($p>0.05$).

Amputasyon seviyeleri açısından 136 hastanın özgeçmişleri incelendiğinde 74 hastada, toplam 93 amputasyon uygulandığı, bunların 79'unun (%85) minör, 14'ünün (%15) majör amputasyon olduğu görüldü. Bunlardan 1 hastaya 2 kez majör amputasyon, 11 hastaya birden fazla minör amputasyon, 3 hastaya da hem minör hem majör amputasyon uygulanmıştı (Şekil 24 ve 25).

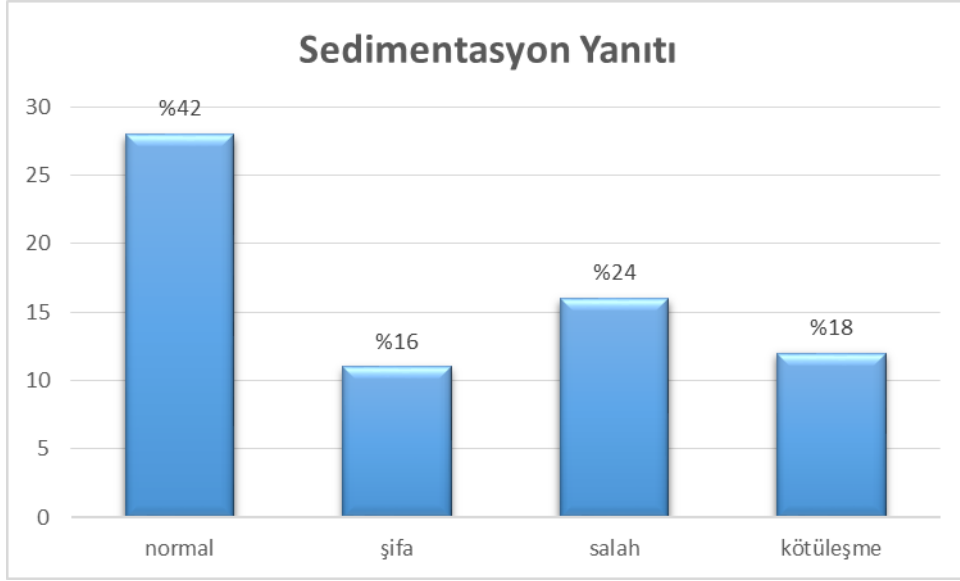


Şekil 24. Özgeçmişte amputasyon varlığı



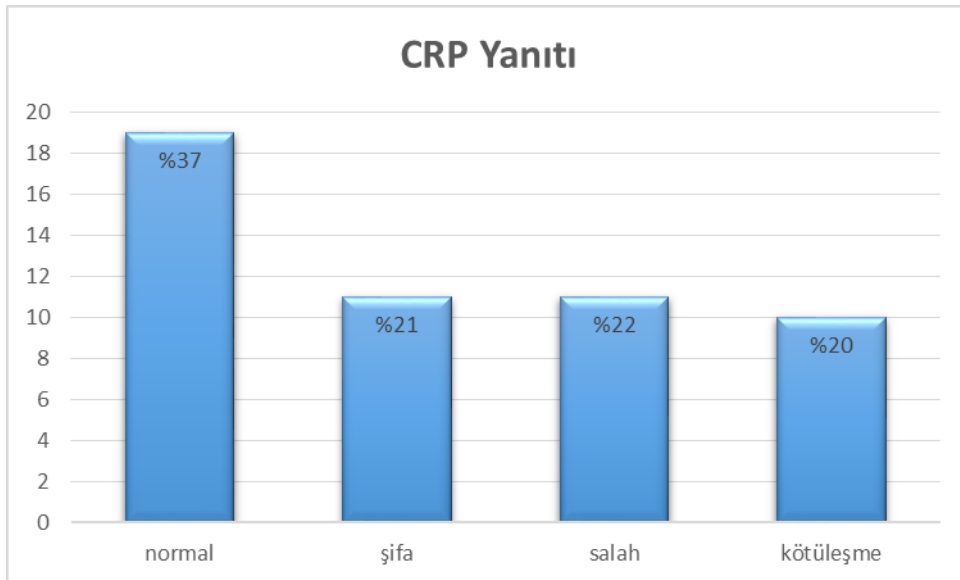
Şekil 25. Geçmişte yapılan amputasyon seviyesi

Hastaların takipleri sırasında ölçülen sedimentasyon yanıtları Şekil 26 'da gösterilmiştir. 136 hastanın 69'unun verilerine ulaşılmazken, verilerine ulaşılabilen hastaların 44'ünün özel hiperbarik merkezine başvurular olduğu tespit edildi. Verilerine ulaşılabilen hastalar dikkate alınarak yapılan değerlendirme sonucunda 69 hastanın 11'inde (%16) şifa, 16'sında (%24) salah ile taburcu edildiği raporlanmıştır.



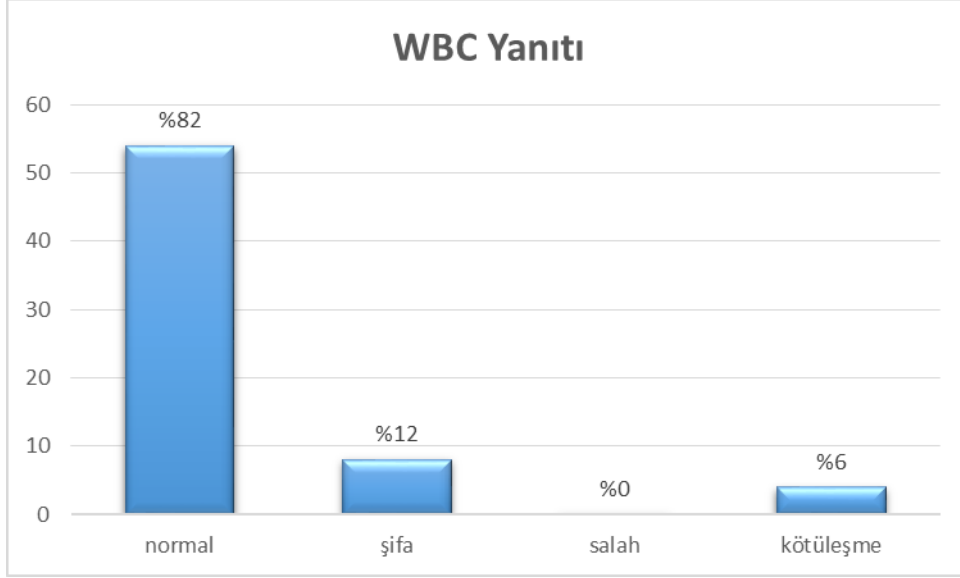
Şekil 26. Verilerine ulaşılan hastaların sedimentasyon yanıtları

Yine CRP yanıtları açısından incelenen 136 hastanın 85'inin bilgilerine ulaşılamazken, 85 hastanın 44'ünün özel hiperbarik merkezine başvuran hastalar olduğu görüldü. Verilerine ulaşılan 51 hastanın değerlendirilmesinde 11'inde (%21) şifa, 11'inde (%22) salah ile tedaviye yanıt alındığı gözlemlendi (Şekil 27).



Şekil 27. Verilerine ulaşılan hastaların CRP yanıtları

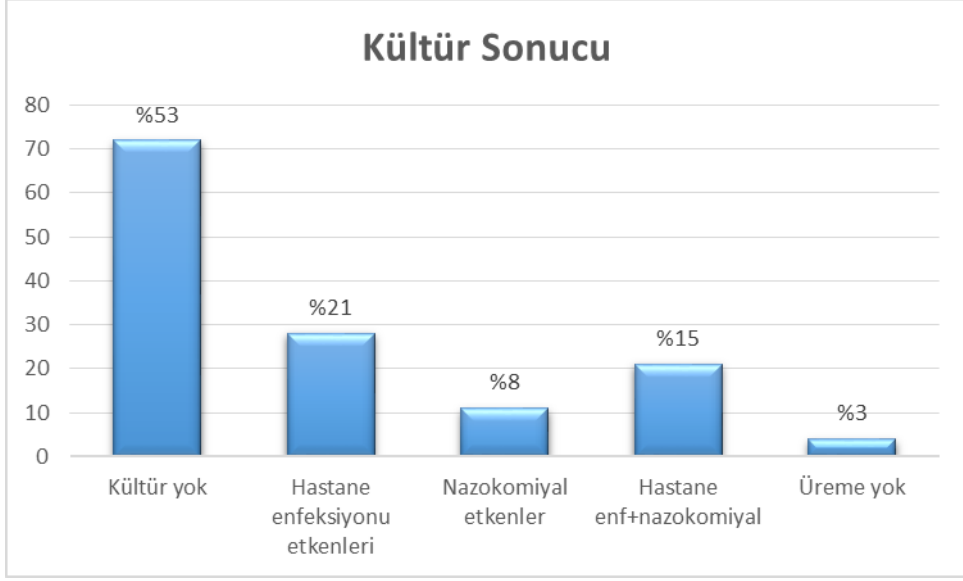
WBC ölçümleri açısından ise 136 hastanın 70'inin verilerine ulaşılamadı. Verilerine ulaşılamayan 70 hastanın 44'ü özel hiperbarik merkezine başvuran hastalar idi. Verileri bulunan 66 hasta değerlendirildiğinde 54'ünde (%82) tedavi öncesi ve sonrası WBC değerlerinin normal olduğu, 8'inde (%12) şifa, 4'ünde (%6) kötüleşme yanıtı alındığı görüldü (Şekil 28).



Şekil 28. Verilerine ulaşılan hastaların WBC yanıtları

Sedimentasyon, CRP, WBC ölçüm sonuçları ve bu değerlerdeki değişimler açısından yapılan istatistiksel incelemede bu laboratuvar ölçümleri ile HBO tedavisine verilen yanıtlar açısından hiçbir anlamlı ilişki saptanamadı ($p>0.05$).

Yara kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar açısından 136 hastanın 72'sinin kültür sonucuna ulaşılamazken, 4 hastanın kültüründe üreme olmadığı, 28 hastada sadece hastane enfeksiyonu etkeni, 11 hastada nazokomiyal etkenler, 21 hastada hem hastane enfeksiyonu hem nazokomiyal etkenlerin ürediği tespit edildi. Hem hastane enfeksiyonu etkenleri hem nazokomiyal etkenlerin ürediği hastalarda hastane enfeksiyonu üremesi olduğu kabul edilerek sınıflama yapıldığında 64 hastanın 49'unda (%36) hastane enfeksiyonu etkenleri, 11'inde (%8) nazokomiyal etkenler ürediği gözlemlendi. Hastaların kültür sonuçları Şekil 29 'da gösterilmiştir.



Şekil 29. Hastaların kültür sonuçları

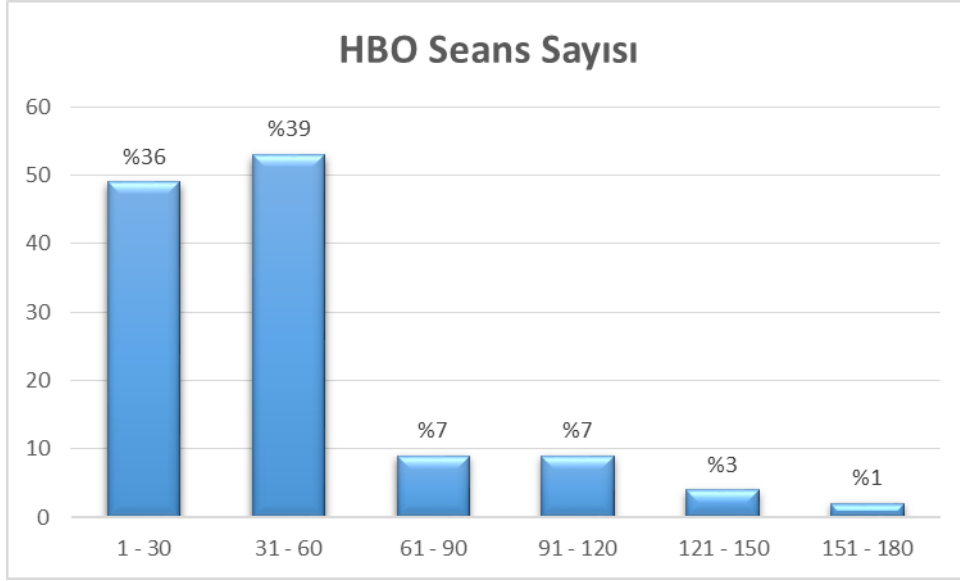
Yara kültüründen elde edilen enfeksiyon etkeninin nazokomiyal olup olmaması ile HBO tedavisine verilen yanıtlar açısından veya HBO seans sayısı ile anlamlı ilişki saptanamadı ($p>0.05$).

Çalışmaya dahil edilen 136 hastanın HBO tedavisi almak üzere kaç kez başvurdukları araştırıldığında 1 hastanın verilerine ulaşılmadı. 135 hastanın 107'sinin sadece bir kez başvurduğu, 22'sinin 2 kez, 3'ünün 3 kez, 2'sinin 4 kez ve 1'nin 5 kez başvurduğu görüldü. Hastaların tedavi için başvurularıyla ilgili detaylı veriler Şekil 30 'da gösterilmiştir.

Başvuru Sayısı	Toplam	İTF	Fora
1 kez	107	78	29
2 kez	22	12	10
3 kez	3	1	2
4 kez	2	0	2
5 kez	1	0	1

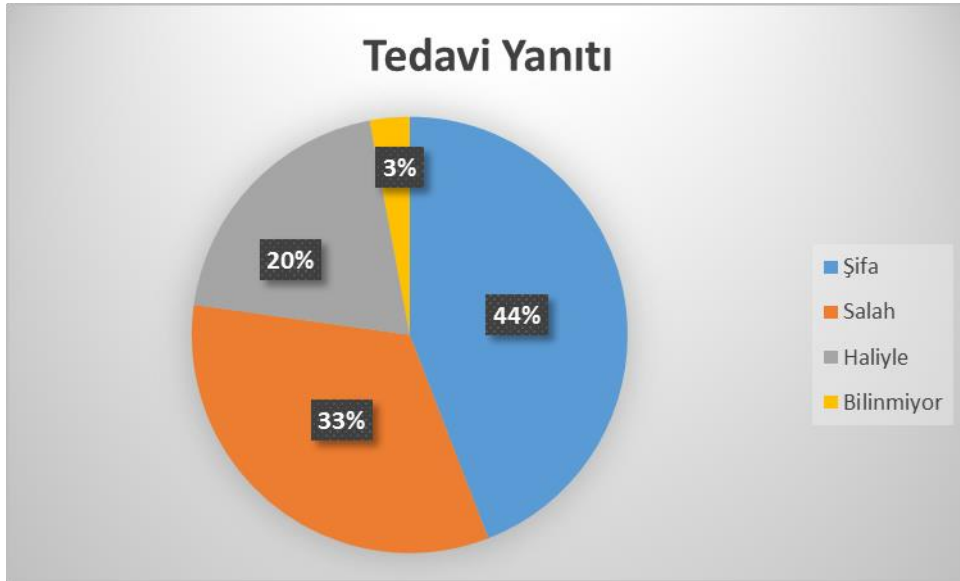
Şekil 30. Hastaların HBO tedavisi için başvuru sayıları

Hastaların tedavi süresince aldıkları HBO tedavisi seans sayıları 30'ar seanslık gruplara ayrılarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 136 hastanın 3'ünün tedavi seans sayılarına ulaşamadı, 7'sinin HBO tedavisine alınmadığı gözlemlendi. Tedaviye alınan 126 hastanın HBO tedavisi seansları Şekil 31 'de gösterilmiştir.



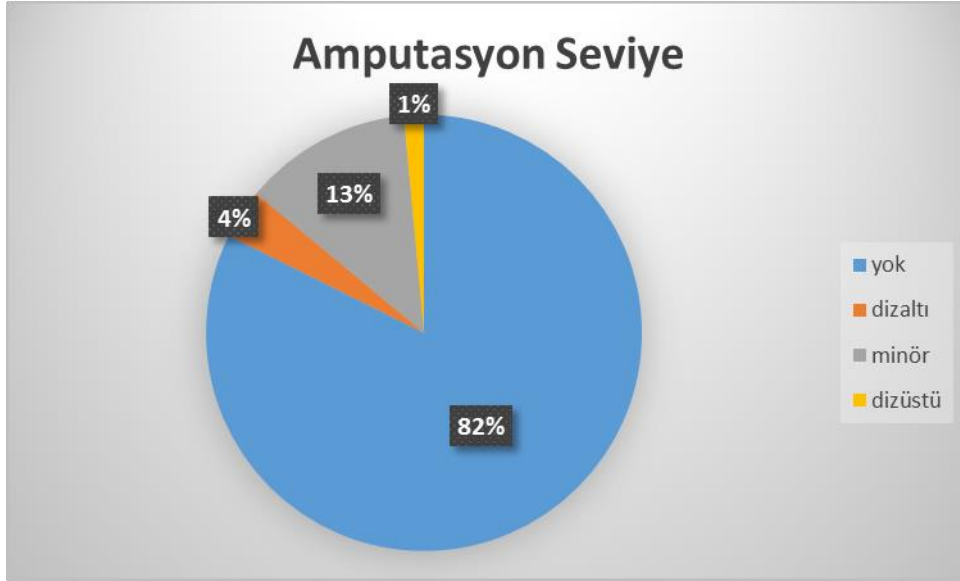
Şekil 31. Hastaların HBO tedavi seansları

HBO tedavi yanıtı bilinen 132 hastanın 60'i (%44) şifa ile, 45'i (%33) salah ile, 27'si (%20) haliyle taburcu edildi. Hastaların HBO tedavisine yanıtları Şekil 32 'de gösterilmiştir.



Şekil 32. Hastaların HBO tedavisine yanıtları

Çalışmaya dahil edilen 136 hastanın 24'ünde (%18) amputasyon yapılmış, amputasyon yapılan 24 hastanın 17'sinde(%13) minör amputasyon 5'inde (%4) diz altı amputasyon, 2'sinde (%1) ise dizüstü amputasyon yapıldığı tespit edilmiştir. Hastaların HBO tedavisi sonrası amputasyon seviyeleri Şekil 33 'te gösterilmiştir. Bu amputasyon seviyeleri ile hastaların sigara öyküleri, ek hastalıkları.... vs hiçbiri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).



Şekil 33. Hastaların HBO tedavisi sonrası amputasyon seviyeleri

VI. TARTIŞMA

Çalışmamız retrospektif düzenlenmiş bir çalışmadır. Bu nedenle çalışmaya temel oluşturan veriler hasta dosyaları ve otomasyon sisteminden elde edilmiştir. Çalışma planlanırken hasta alım kriteri, hastaların HBO dışındaki ek tedavileri, hastaların yatarak veya ayaktan tedavi özellikleri birbirinden farklı olduğu için bir üniversite kliniği ile bir özel merkez çalışılarak aradaki farklılıkların incelenmesi de amaçlanmıştır.

Buerger hastalığı ile ilgili olarak genel kabul görmüş bir özellik de hastalık tanı yaşının 50 yaşın altında olmasıdır (74-76). Bu nedenle hasta dosyaları incelendiğinde tanı konma yaşı 50'nin üzerinde olanlar için çalışma dışı bırakılma kriteri uygulanmıştır.

Buerger hastalığı ortalama 20-40 yaşları arasında görülür ve erkeklerde görülme sıklığı daha fazladır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların % 88'i erkek, %12'si kadındı ve erkek cinsiyetin kadın cinsiyete oranı 7.5/1 idi. Hastaların başvuru esnasında yaş ortalamaları 41.21 ± 7.78 (22-66 yaş), tanı konma yaş ortalamaları 35.04 ± 7.78 olarak tespit edildi. Çalıştığımız hasta grubunun cinsiyet ve yaşla ilgili verileri daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu bulundu (14, 20-24, 76).

Etiyolojik nedenleri tam olarak belirlenememiş olmasına rağmen TAO'lu hastalarda hastalığın seyri ile sigara içme (aktif/pasif) ve/veya sigara dumanına maruziyet öyküsü arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu otorlerin çoğu tarafından kabul edilmektedir (20, 21, 40). Tütün kullanımının sürekliliği ya da pasif içicilik hastalık progresyonu ve hastalık aktivasyonu açısından önemlidir. (4, 14, 21, 46-51, 76). Sigara içindeki tütün ve tütünün bazı bileşenlerinin damarlarda vasküler reaktivite değişikliğine ve aşırı duyarlılık sonucunda inflamatuvar tıkaçıcı hastalığa neden olduğu ileri sürülmektedir (44, 45, 52). Ayrıca sigara kullanımının bırakılması hastalık progresyonunu engellendiği için; yara iyileşmesi ve hastaya uygulanacak medikal ve/veya cerrahi tedavi yöntemlerinin başarısını da etkilemektedir. Ancak çalışmamızda sigara kullanımı ve bunun düzeyi ile iyileşme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Bu durumun nedeni, hem üniversite hastanesi hem de özel merkezlerde takip ve tedavi süresince sigara kullanımı yasaklanmasına rağmen ayaktan takip edilen hastalarda bunun kontrol edilememesi olabilir. Klinik deneyimlerimizde Buerger tanılı hastaların sigarayı bıraksalar bile periyotlar halinde sigara kullanmaya devam ettikleri bilinmektedir. Buerger hastalığına eşlik edecek hastalıkların varlığı, özellikle Buerger hastalığının gidişatına etki ettiği kabul edilen ek hastalıkların varlığında tedavi sonucunun değişmesi beklenebilir. Oysa çalışmamızda ne ek hastalık bulunması ne de bu hastalıkların Buerger hastalığı üzerinde olumsuz etkisi olduğu bilinen hastalıklardan olmasının tedavi

sonucuna bir etkisi saptanamamıştır. Ek hastalığı bulunan hastaların daha uzun sürede iyileştikleri, bu nedenle daha fazla HBO seansı uygulandığı düşünülebilir. Ancak hasta grubumuzda bu yönde de bir istatistik ilişki saptanamamıştır. Bu ilişkinin arandığı yöntem, tedaviden yanıt alınamayan hastalara da fazla sayıda seans uygulanmış olması nedeniyle eleştirilebilir. Bu nedenle yalnızca şifa sonucu elde edilmiş hastalarda da ek hastalık varlığının şifa sonucu elde edilene kadar gereken seans sayısını arttırıp arttırmadığı ayrıca araştırıldı, ancak ilişki saptanamadı.

Buerger hastalığının kesin tanısı için dünya genelinde konsensus oluşturulabilmiş değildir. Tanıda anamnez ve fizik muayene genellikle yeterlidir fakat ayırıcı tanı, iskeminin derecelendirilmesi ve uygun tedavi için ileri tetkikler gerekebilmektedir. Bu amaçla kullanılan arteriyografik yöntem patognomik değildir fakat klinik bulgu ve semptomlar gibi tanı koymada yardımcıdır. Hastalarımızın çoğunluğunun tanısının arteriyografik yöntemlerle konulduğu, bu oranın klinik tanı koyma oranından da yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Bu sonuçlar arteriyografik incelemelerin hem ayırıcı tanı hem de uygun tedavi seçiminin değerlendirilmesi amacıyla yapıldığını, bu nedenle sayıca fazla olduğunu düşündürmektedir.

Başvuru esnasında hastaların neredeyse tamamının Fontaine evrelemesine göre Grade IV düzeyinde olması, HBO tedavisinin tüm diğer tedaviler değerlendirildikten sonra ve çok ağır hastalar için uygun görüldüğünü; diğer hekim grupları tarafından ancak bu düzeydeki hastaların HBO kliniklerine sevk edildiklerini ortaya koymaktadır. Öte yandan Sağlık Bakanlığının ve dolayısı ile SGK'nın HBO endikasyon listesinde Buerger hastalığının dahil edildiği grup “yara iyileşmesinin geciktiği durumlar (diyabetik, non-diyabetik)” grubudur. Bu nedenle Fontaine sınıflama sisteminde açık yara bulunmayan Grade 1, 2 ve 3 grubundan hastanın bulunmaması, hastaların neredeyse tamamının Grade IV düzeyinde bulunması şaşırtıcı değildir.

Buerger hastalığında açık yarası bulunmayan, Fontaine sınıflamasına göre Grade 1-3 aşamasında bulunan hastalara HBO tedavisinin etkisi bu çalışmada ortaya konamamıştır. Öte yandan HBO'nun bir “yara iyileştirme” tedavisi olarak değil, doğrudan hastalığın ana patolojisine etki ederek klinik yakınmaları, yürüme mesafesini, ağrı düzeyini, tekrarlama oranını etkilediğine yönelik çalışmalar da bulunmaktadır (188-190, 192). Henüz yarası bulunmayan Buerger hastalarında HBO tedavisinin etkinliğine yönelik prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar ile olumlu etkisinin saptanması halinde Sağlık Bakanlığının endikasyon listesine bu hasta grubu yara iyileşmesi alt grubunun dışında da bağımsız olarak yer alabilir. Bu durumda sonradan iyileşmesi oldukça zahmetli olan bu hastalığın progresyonunun engellenmesi sağlanabilir.

TAO, primer olarak periferik damarların hastalığıdır ve en sık alt ekstermite tutulumu görülür. Çalışmamızda da alt ekstermite tutulumunun literatürle uyumlu olarak belirgin düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. Tedaviye yanıt açısından alt veya üst ekstermite tutulumunun farklı olup olmadığı merak uyandıran bir konudur. Çalışmamızda bu yönde istatistiksel bir farklılık saptanmadı. Bununla birlikte üst ekstermitesinde tutulum olan hasta sayımızın düşük olması bu karşılaştırmaya imkan tanımamıştır.

Tutulan ekstermite sayısı açısından çalışmamızda elde ettiğimiz sıralama tek ekstermiteden dört ekstermiteye doğrudur. Bu durum beklenen bir sonuçtur. Tutulan ekstermite sayısının hastalığın şiddetini yansıttığı düşünülebilir. Bununla birlikte tutulan ekstermite sayısı ile tedaviye yanıt arasında bir ilişki saptayamadık. Bunun sebebi de bu dağılımın tek ekstermite tutulumu lehine orantısız oluşu, birden fazla ekstermite tutulumu olan hasta sayısının azlığı olabilir.

Buerger hastalığında sık tutulan arterler daha çok diz altı seviyede yerleşim gösteren orta çaplı arterlerdir. Çalışmamızda da en sık tutulan arterler a.tibialis anterior, a. tibialis posterior ve a. peronealis olarak bulunmuştur. Tutulan arter seviyesi yükseldikçe hastalığı şiddetinin arttığı bilinmektedir (1, 14, 30, 36, 71). Bu durumda daha küçük arter tutulumu olan hastalarda HBO tedavisine yanıtın daha yüksek olması beklenebilir. Ancak yapılan istatistiksel incelemede çalışmamız bu yönde bir sonuç sağlayamamıştır.

Çalışma grubumuzdaki hastaların verisi bulunmayan ikisi hariç tümüne daha önceden bir tedavi uygulandığı görülmektedir. Hiç bir hasta tanı konulur konulmaz HBO tedavisine gönderilmemiştir. Tümüne daha önceden cerrahi ve/veya medikal tedaviler uygulanmıştır. HBO tedavisinin bu açısından “başka tedaviler ile yarar sağlamamış” hastalara uygulandığı söylenebilir.

HBO tedavisine başlamadan önce hastalara uygulanan tedavilerin HBO tedavisi ile sağlanacak sonuç üzerine de etkisi olduğu düşünülebilir. Ancak ne hastalara uygulanan tedavi yöntemi, ne de bunun şekli ve seviyesinin HBO tedavi sonuçlarını etkilemediği saptanmıştır. Öte yandan Buerger hastalığında uygulanan cerrahi tedavilerin sağladığı yararların zamanla gerilediği bilinmektedir (10, 21, 25, 34, 74-77, 108, 110, 135). Çalışma grubumuzdaki hastalara daha önce uygulanan tedaviler HBO tedavisinden hemen önce uygulanmadığından ve uygulanma zamanları açısından büyük bir dağılım olduğundan tedavilerin sinerjistik etki gösterip göstermediği ortaya konulamamıştır.

Arteriyel revaskülarizasyondan sonra greft zaman içinde tromboze olsa bile tıkanıklık oluşuncaya kadar geçen sürede sağlanan sirkülasyon ile yara iyileşmesinin hızlandığı ve doku kaybını azaltarak ekstermite kurtarma oranlarının arttığını ifade eden yayınlar vardır (76, 103,

107). HBO tedavisi ile kanlanma az olsa bile plazmada çözülmüş olan oksijenin miktarının arttırıldığı (165) ve periferik vazokonstriksiyon ile kanın akımının sağlıklı dokulardan hipoksik dokulara yönlendirildiği gösterilmiştir (188, 189). Çalışmamızda geçmişte uygulanan tedavi yöntemleri ile HBO tedavisine yanıt arasında istatistiksel açıdan bir ilişki bulunamaması geçmişte uygulanan cerrahi tedavilerin ya etkili olarak uygulanmadığı (sempatektomi) ya da başvuru sırasında etkilerinin sonlandığı (tromboz), Buerger tanı hastalarda cerrahi tedavi planlandığı aşamada HBO tedavisinin de akla gelmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Buerger hastalığı küçük ve orta çaplı damar tutulumu ile ilişkili bir patolojidir. Bu nedenle tanı, ayırıcı tanı ve tedavi planlanmasında damar tutulumunun ortaya konulması ve bunun düzeyi son derece önem taşımaktadır (1, 10, 25, 74-77, 104, 105). Klinik değerlendirmeye eşlik eden tanı yöntemlerinden en sık kullanılanları non invaziv ve kolay oluşu ile ön plana çıkan Doppler USG inceleme yöntemi ile invaziv oluşuna rağmen tedavi planlanması aşamasında da son derece kullanışlı olan anjiyografik yöntemlerdir (89, 95, 101, 104, 105). Öte yandan bu incelemelerin başvuran hastaların çok düşük bir kısmına yapılmış olduğu görülmektedir. Hastaların üniversite veya özel kliniğe başvurmuş olması da bu incelemelerin yapılması açısından bir fark göstermemektedir. Tutulan damar seviyesinin çok büyük orandaki bir hasta grubumuzda görüntüleme yöntemleri ile gösterilememiş olması tutulan damar seviyesi ile HBO tedavi yanıtı değerlendirmesini de zorlaştırmaktadır. Retrospektif olarak planlanmış çalışmamızda bu açıdan yeterli veriler bulunmamaktadır. Bu nedenle HBO tedavi yanıtını etkilemesi beklenen tutulan damar seviyesi çalışmamızda anlamlı sonuçlar vermemiştir. Damar tutulumu ve bunun seviyesi sadece tedaviye verilen yanıtları değil, etkilemesi beklenen seans sayılarını da değiştirmemiştir.

Laboratuvar bulguları, özellikle inflamasyon ve enfeksiyonu yansıtan ve rutinde sık kullanılan sedimentasyon, CRP ve WBC ile yapılan çalışmalarda bu ölçümlerin tedavi boyunca değişimi ile HBO tedavi yanıtları arasında bir ilişki kurulamamıştır. Bunun önemli nedenlerinden biri bu ölçümlerin her hastaya tedavi öncesinde ve sonrasında düzenli olarak yapılamamış olması olabilir.

Tüm kronik yara türlerinde olduğu gibi Buerger yaralarının da kapanmasını etkileyen en önemli faktörlerden biri de yara yatağının enfekte olup olmamasıdır. Özellikle hastane ortamından kazanılan, çoklu antibiyotik direncine sahip mikroorganizmalar ile enfekte olmuş yaraların iyileşme oranı düşük, iyileşme süresi de uzundur. Çalışmamızda bu yönde yapmış olduğumuz incelemelerde ise yara kültürlerinden elde edilen enfeksiyon etkeninin hastane enfeksiyon etkeni olup olmaması ile ne HBO tedavi sonucu ne de HBO tedavi seans sayısı

açısından bir ilişki saptayamadık.

Çalışmamızda hastaların yara iyileşmesi açısından tedaviye yanıtlarının HBO tedavisinin etkilerinin incelendiği geçmiş çalışmalarla uyumlu olduğu, amputasyon oranlarının ise daha düşük olduğu görülmüştür (186, 188, 192). Ülkemizde yapılan bir diğer çalışma ile kıyaslandığında çalışmamızda yara iyileşmesinin (%16) daha yüksek, amputasyon oranlarının (%45) ise daha düşük olduğu görülmüştür (194).

Buerger hastalığının tedavi sonuçları bazen kaçınılmaz olarak ekstremitenin amputasyonudur. Bu durumda amputasyon seviyesinin aşağıya çekilmesi veya burada tutulması pozitif tedavi sonucu olarak kabul edilebilir. Bu nedenle daha önce HBO tedavi sonucu veya HBO tedavi seans sayısı olarak değerlendirdiğimiz karşılaştırmaları bu kez amputasyon seviyesi ile yapmamıza karşılık, hastalığı veya hastayı ilgilendiren birçok parametre (demografik özellikleri, ek hastalıkları, tanı koyulan yaş, tanı yöntemi, geçmişte uygulanan tedavi yöntemleri, geçmişte uygulanan amputasyon seviyeleri gibi) ile amputasyon seviyesi arasında bir ilişki kuramadık.

VII. SONUÇ

Buerger hastalığı ve HBO tedavisi arasındaki ilişki üzerine yapılmış çalışmalar çok sınırlıdır. Bununla birlikte Buerger hastalığı için kullanılan diğer tedavi yöntemleri ile HBO tedavisi arasındaki farkın incelendiği yayınlar yok denecek kadar azdır. Bu nedenle Buerger tanılı hastalar değerlendirilirken ekarte edilmesi gereken hastalık ve durumlar dikkatle gözden geçirilmelidir. Çalışmamız retrospektif planlanmış olup, hastaların yara iyileşmeleri geçmiş çalışmalarla uyumlu, amputasyon oranları daha düşük bulunmuş, hastaların HBO tedavisine yanıtları ile değerlendirilen diğer parametreleri (demografik özellikleri, ek hastalıkları, tanı koyulan yaş, tanı yöntemi, geçmişte uygulanan tedavi yöntemleri, geçmişte uygulanan amputasyon seviyeleri gibi) arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunamamıştır. Bu nedenle HBO tedavisinin Buerger hastalığı üzerine etkilerini değerlendirebilmek için prospektif, çift kör, randomize kontrollü çalışmalar yapılması ve diğer tedavi yöntemleri ile HBO tedavisi arasındaki ilişkinin ayrı ayrı çalışılarak değerlendirilmesinin daha uygun olacağı düşünülmüştür.

VIII. KAYNAKLAR

1. Olin JW. Thromboangiitis obliterans. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6: 44–9.
2. Von Winiwarter F. Ueber eine eigenthumliche Form von Endarteritis und Endophlephitis mit Gangrän des Fusses. *Arch Klin Chir* 1879; 23: 202–226.
3. Buerger L. Thromboangiitis obliterans a study of the vascular lesions leading to presenile spontaneous gangrene. *Am J Med Sci* 1908; 136: 567–80.
4. Buerger L. *The circulatory disturbances of the extremities*. Philadelphia, WB Saunders; 1924.
5. Allen EV, Brown GE: Thromboangiitis obliterans: A clinical study of 200 cases. *Ann Intern Med* 1: 1928; 535-549.
6. Spittell JA. Thromboangiitis obliterans: an autoimmune disorder? *N Engl J Med*. 1983; 308: 1157–58.
7. Von Winiwarter F. Ueber eine eigenthumliche Form von Endarteritis und Endophlephitis mit Gangrän des Fusses. *Arch Klin Chir* 1879; 23: 202–226.
8. Wessler S, Ming SC, Gurewich V, Freidman DG. A critical evaluation of thromboangiitis obliterans. The case against Buerger's disease. *N Engl J Med*. 1960 Jun 9; 262: 1149-60.
9. Shionoya S. Buerger's Disease (Thromboangiitis Obliterans). Rutherford RB (ed). *Vascular Surgery*. Philadelphia. 1995: 235-245.
10. Haimovici H. Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease). *Vascular Surgery Principles and Techniques*, St. Lois, Newyork, 1984.
11. Lie JT. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) revisited. *Pathol Annu* 1988; 23 (Part): 257–91.
12. Lie JT. The rise and fall and resurgence of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Aota Pathol Jpn* 1989; 39: 153–8.
13. Demirbas MY, Gulsever M, Bozkurt AK. Comparison of ADP- and collagen-induced platelet aggregation responses between patients with Buerger's disease and healthy individuals. *Turk Gogus Kalp Dama*. 2009; 17: 106–09.
14. Lie JT. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) in women. *Medicine (Baltimore)* 1987; 66: 65–72.
15. Cachovan M. Epidemiologie und geographisches Verteilungsmuster der Thromboangiitis obliterans. In: Heidrich H, ed. *Thromboangiitis Obliterans Morbus Winiwarter - Buerger*. Stuttgart, Germany: Georg Thieme, 1988: 31–6.

16. Matsushita M, Nishikimi N, Sakurai T, Nimura Y. Decrease in prevalence of Buerger's disease in Japan. *Surgery* 1998; 124: 498–502.
17. Wessler S. Thromboangiitis obliterans: factorfancy. *Circulation*. 1961 Feb; 23: 165–7.
18. Mc Kuisck, et al. Buerger's disease: A distinct clinical and pathologic entity. *JAMA* 1962; 18: 15.
19. Hill GL, Moeliono J, Tumewu F ve ark.: Description of the clinical syndrome and some aspects of its aetiology. *Br J Surg* 60: 1973: 606-613.
20. Papa MZ, Adar R: A critical look at thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Perspect Vasc Surg* 5: 1992: 1 -21.
21. Olin JW, Young JR, Graor RA, et al. The changing clinical spectrum of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Circulation*. Nov 1990; 82 (5Suppl): IV 3–8.
22. Olin JW, Childs MB, Bartholomew JR, et al. Anticardiolipin antibodies and homocysteine levels in patients with thromboangiitis obliterans. Presented at the American Collage of Rheumatology, Orlando, Fla, Sep 1997.
23. Pietraszek MH, Chaudhury NA, Koyano K, et al. Enhanced platelet response to serotonin in Buerger's disease. *Thromb Res* 1990; 60: 241–6.
24. Leu HJ: Thromboangiitis obliterans Buerger: Pathologisch-anatomische Analyse von 53 Fallen. *Schweiz Med Wschr* 1985; 115.1080–6.
25. Shionoya S. Buerger's Disease: Pathology, Diagnosis and Treatment. Nagoya, University of Press, 1990, p 261.
26. Shinoya S: Buerger's Disease (Thromboangiitis obliterans). In Rutherford RB (ed): *Vascular Surgery*. Philadelphia, WB Saunders, 1989, 207–17.
27. Shionoya S: Buerger's disease: Pathology, Diagnosis and treatment. Nagoya, Japan, University of Nagoya Press, 1990.
28. Kradijian R, Bowles LT, Edwards WS: peripheral arterial disease in Ceylon. *Surgery* 69: 1971: 523-525.
29. Kinare SG, Kher YG, Rao G, Sen PK: Pattern of occlusive peripheral cardiovascular disease in India. *Angiology* 27: 1979: 165-180.
30. Kamath MV: Thromboangiitis obliterans - its overwhelming incidence in lower limbs; a plausible explanation. *Angiology* 36: 1985: 880-883.
31. T.W. Sadler. *Langman's Medical Embryology* 6th ed. Çev. Başaklar C. Medikal Embriyoloji. Palme yayıncılık; 1993: 69–70.

32. Mills JL, Taylor LM, Porter JM. Buerger's disease in the modern era. *Am J Surg* 1974; 61: 476–81.
33. Mills JL, Taylor LM JR, Porter JM. Buerger's disease in the modern era. *Am J Surg* 1987; 154: 123–129.
34. Lau H, Cheng SWK: Buerger's disease in Hong Kong: A review of 89 cases. *Aust N Z J Surg* 1997; 67: 264–9.
35. Olin JW, Lie JT. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). In: Loscalzo J, Creager MA, Dzau VJ, eds. *Vascular medicine*. 2nd ed. Boston: Little, Brown, 1996: 1033–49.
36. Lie JT. Diagnostic histopathology of major systemic and pulmonary vasculitic syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 269–92.
37. Makita S , Nakamura M , Murakami H , Komoda K , Kawazoe K , Hiramori K. Impaired endothelium-dependent vasorelaxation in peripheral vasculature of patients with thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Circulation* 1996; 94(9 Suppl):II211-5
38. Kobayashi M, Ito M, Nakagawa A, Nishikimi N, Nimura Y. Immunohistochemical analysis of arterial wall cellular infiltration in Buerger's disease (endarteritis obliterans). *J Vasc Surg* 1999; 29: 451–8.
39. Tanaka K. Pathology and pathogenesis of Buerger's disease. *Int J Cardiol* Oct 1 1998; 66 Suppl 1: 237–42.
40. Cachovan M. Epidemiologie und geographisches Verteilungsmuster der Thromboangiitis obliterans. In: Heidrich H, ed. *Thromboangiitis Obliterans Morbus Winiwarter- Buerger*. Stuttgart, Germany: Georg Thieme, 1988: 31–6.
41. Kjeldsen K, Mozes M: Buerger's disease in israel: Investigations carboxyhemoglobin and serum cholesterol levels after smoking. *Acta Chir Scand* 1969; 135: 495–8.
42. Joyce JW: Buerger's disease (thromboangitis obliterans) *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 116: 463–70.
43. Milles JR, Porter JM: Buerger's disease: A review and update. *Semin Vasc Surg* 1993; 6: 14–23.
44. Harkavy J: Tobacco sensitivities in thromboangiitis obliterans, migratory phlebitis, and coronary artery disease. *Bull N Y Acad Med* 1933; 9: 318–22.
45. Westcott FN, Wright IS: Tobacco allergy and thromboangiitis obliterans. *J Allerg* 1938; 9: 555–64.

46. Grove WJ, Standsby GP: Buerger's disease and cigarette smoking in Bangladesh. *Ann R Coll Surg Engl* 1992; 74: 115–8.
47. Jindal RM, Patel SM: Buerger's disease in cigarette smoking Bangladesh. *Ann R Coll Surg Engl* 1992; 74: 436–7.
48. Sasaki S, Sakuma M, Kuniyama T, Yasuda K. Current trends in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) in women. *Am J Surg* 1999; 177: 316–20.
49. Lie JT. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) in an elderly man after cessation of cigarette smoking- a case report. *Angiology* 1987; 38; 864–7.
50. Mills JL, Porter JM. Buerger's disease (thromboangiitis obliterans). *Ann Vasc Surg* 1991; 5: 570–2.
51. Matsushita M, Shionoya S, Matsumoto T: Urinary cotinine measurements in patients with Buerger's disease: Effects of active and passive smoking on the disease process. *J Vasc Surg* 1991; 14: 53–8.
52. Becker CG, Dublin T, Wiedman A: Hypersensitivity to tobacco antigen. *Proc Soc Nat Acad Sci USA* 1976; 73: 1712–16.
53. Papa M, Bass A, Adar R, et al: Autoimmune mechanisms in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): The role of tobacco antigen and the major histocompatibility complex. *Surgery* 1992; 111: 527–31.
54. Numano F, Sasazuki T, Koyama T, et al: HLA in Buerger's disease. *Exp Clin Immunogenet* 1986; 3: 195–200.
55. Smolen JS, Youngchaiyud U, Weidinger T, et al: Autoimmunological aspects of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Clin Immunol Immunopathol* 1978; 11: 168–77.
56. Kimura A, Kobayashi Y, Takahashi M, et al. MICA gene polymorphism in Takayasu's arteritis and Buerger's disease. *Int J Cardiol* 1998; 66: S107–13.
57. McLaughlin GA, Helsby CR, Evans CC, Chapman DM. Association of HLA-A9 and HLA-B5 with Buerger's disease. *Br Med J* 1976; 2: 1165–6.
58. De Moerloose Ph, Jeanne M, Mirimanoff P, Bouvier CA: Evidence for an HLA - linked resistance gene in Buerger's disease. *Tissue Antigens* 14: 1979; 169-173.
59. Horsch AK, Brechemier D, Robert L, Horsch S. Anti-elastin antibodies in thromboangiitis obliterans (Winiwarter-Buerger's disease). *Verh Dtsch Ges Inn Medical* 1977; 831: 758–61.
60. Adar R, Papa MZ, Halpern Z, et al. Cellular sensitivity to collagen in thromboangiitis obliterans. *N Engl J Med* 1983, 308: 1113–6.

61. Casellas M, Perez A, Cabero L: Buerger's disease and antiphospholipid antibodies in pregnancy. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 247–8.
62. Siguret V, Alhenc-Gelas M, Aiach M, et al: Response to DDAVP stimulation in thirteen patients with Buerger's disease. *Thromb Res* 1997; 86: 85–7.
63. Chaudhury NA, Pietraszek MH, Hachiya T, et al: Plasminogen activators and plasminogen activator inhibitor. I before and after venous occlusion of the upper limb in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Thromb Res* 1992; 66: 321–9.
64. Avcu F, Akar E, Demirkiliç U, Yilmaz E, Akar N, Yalçın A. The role of prothrombotic mutations in patients with Buerger's Disease. *Thromb Res* 2000; 100: 143-7.
65. M. Brodmann, W. Renner, G. Stark, M. Winkler, E. Pabst, C. Hofmann, E. Pilger. Prothrombotic Risk Factors in Patients with Thrombangitis Obliterans. *Thromb Res* 2000; 99: 483-6.
66. Eichhorn J, Sima D, Lindschau C, et al. Antiendothelial cell antibodies in thromboangiitis obliterans. *Am J Med Sci* 1998; 315: 17–23.
67. Williams G. Recent views on Buerger's disease. *J Clin Pathol* 1969; 22: 573–578.
68. Dible JH. *The Pathology of the Limb Ischemia*. Edinburgh, Oliver & Boyd 1966; 79–96.
69. Leu HJ, Bollinger A: Phlebitis saltans sive migrans. *Vasa* 1978; 7: 440–2.
70. Brunner U. *Der Unterschenkel*. Haus Huber Stuttgart, 1988.
71. Joyce JW: Buerger's disease (thromboangiitis obliterans). *Rheum Dis Clin North Am* 1970; 116: 463–70.
72. Papa MZ, Rabi I, Adar R. A point scoring system for the clinical diagnosis of Buerger's disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11: 335–9.
73. Mills JL, Porter JM: Buerger's disease: A review and update. *Semin Vasc Surg* 1993; 6: 14-23.
74. Shionoya S. Diagnostic criteria of Buerger's disease. *Int J Cardiol* 1998; 66: Suppl 1: 243-45.
75. Shinoya S. What is Buerger's disease. *World J Surg* 1983; 7: 544–51.
76. Olin JW. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med*. 2000; 343: 864-869.
77. Lambeth JT, Young NK. Arteriographic findings in thromboangiitis obliterans

- with emphasis on femoropopliteal improvement. *AJR Am J Roentgenol* 1970, 109: 553–62.
78. Szilagyi DM, DeRusso FJ, Elliot JP Jr. Thromboangiitis obliterans: clinico-angiographic correlations. *Arch Surg* 1964; 88: 824–835.
 79. Deitch EA, Sikkema WW. Intestinal manifestation of Buerger's disease: Case report and literature review. *Am Surg* 1981; 47: 326–328.
 80. Buerger L: *The Circulatory Disturbance of the Extremities, Including Gangrene, Vasomotor, and Trophic Disorders*. Philadelphia, WB Saunders, 1924.
 81. Michail PO, Fillis KA, Delladetsima JK, Koronarchis DN, Bastounis EA. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) in visceral vessels confirmed by angiographic and histological findings. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998, 16: 445–8.
 82. Bollinger A, Hollman B, Schneirder E, Fontana A. Tromboangiitis obliterans: Diagnose und Therapie im licht neuer immunologischer befunde. *Schweiz med Witschi* 1979; 109, 537.
 83. Ottawa T, Juji I, Kawano N, et al: HLA antigen in thromboangiitis obliterans. *JAMA* 1974; 230: 1126.
 84. Second European consensus document on chronic critical leg ischaemia. Ed Dormandy JA. *Circulation* 1991; 84 (Suppl 4): 1-IV 26.
 85. Heidrich H. Tromboangiitis obliterans, Morbus Winiwater Buerger. *Internat symposium Bad Gastein 1986 –Thienie, Stuttgart, New York, 1998*.
 86. Allen EV. Tromboangiitis obliterans: Methods of diagnosis of chronic occlusive arterial lesions distal to the wrist with illustrative cases. *Am J Med Sci* 1929; 178: 237-44.
 87. Olin JW, Lie JT: Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). In Cooke JP, Frolich ED, (eds): *Current Management of Hypertension and Vascular Disease*. Philadelphia, BC Decker, 1992; 265–71.
 88. Olin JW. The clinical evaluation and office based detection of peripheral arterial disease. In: Hirsch AT, Olin FW, (eds). *An office-based approach to the diagnosis and treatment of peripheral arterial disease, I: the epidemiology and practical detection of peripheral arterial disease*. *Am J Med. Continuing Education Series*; 1998; 10–17.
 89. Papamichael CM, Lekakis JP, Stamatelopoulos KS, et al. Ankle -brachial index as a predictor of the extent of coronary atherosclerosis and cardiovascular events

- in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2000; 86: 615–8.
90. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344: 1608–21.
 91. Ouriel K, mc Donnell AE, Zarins CK. Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vasculer disease. *Surgery* 1982; 91: 686–93.
 92. Müller-Bühl U, Wiesermann A, Oser B, Kirchberger I, Strecker E-P. Correlation of hemodynamic and functional variables with the angiographic extent of peripheral arterial occlusive disease. *Vasc Med* 1999; 4: 247–51.
 93. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PDA): TransAtlantic Inter Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg.* 2000; 31(suppl 1,pt 2): 1-296.
 94. Bird CE, Criqui MH, Fronck A, Denenberg JO, Klauber MR, Langer RD. Quantitative and qualitative progression of peripheral arterial disease by non-invasive testing. *Vasc Med* 1999; 4: 15–21.
 95. Weitz JI, Byrne J, Olagett GP, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996; 94: 3026–49.
 96. Corelli F: Buerger's disease: Cigarette smoker disease may always be cured by medical therapy alone –uselessness of operative treatment. *J Cardiovasc Surg* 1973; 14: 28–36.
 97. Gifford RW, Hines EA: Complete clinical remission in thromboangiitis obliterans during abstinence from tobacco: Report of a case. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1951; 26: 241-5.
 98. Ouriel K, McDonnell AE, Mertz CE, Zarins CK. Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Surgery* 1982; 91: 686–93.
 99. Talwar S, Choudhary SK: Omentopexy for limb salvage in Buerger's disease: Indications, technique and results. *J Postgrad Med* 47:2001; 137-142.
 100. Donas KP, Schulte S, Ktenidis K, et al: The role of epidural spinal cord stimulation in the treatment of Buerger's disease. *J Vasc Surg* 41: 2005; 830-836.
 101. Graziani L: Endovascular management of Buerger's disease. In: Dieter RS, Dieter RA , RSDe AL(eds.), *Endovascular Interventions*. New York, NY,2014; 703-730.

102. The European TAO Study Group. Oral iloprost in the treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1998; 15: 300-307.
103. Fiessinger JN, Schafer M. Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangiitis obliterans. The TAO study. *Lancet*. 1990; 335: 555-557.
104. Sasajima T, Kubo Y, Inaba M, Goh K, Azuma N. Role of infrainguinal bypass in Buerger's disease: an eighteen -year experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13: 186-92.
105. Talwar S, Jain S, Porwal R, Laddha BL, Prasad P. Free versus pedicled omental grafts for limb salvage in Buerger's disease. *Aust N Z J Surg* 1998; 68: 38-40.
106. Singh I, Ramteke VK. The role of omental transfer in Buerger's disease: New Delhi's experience. *Aust N Z J Surg* 1996; 66: 372-6.
107. Nishikimi N: Fate of limbs with failed vascular reconstruction in Burger's disease patients. *Int J Cardiol* 75: 2000; 183-185.
108. Shionoya S. Surgical treatment of Buerger disease. *J Cardiovasc Surg* 1980; 21: 77.
109. Imporata AM. Lumbar sympathectomy. Role in the treatment of occlusive arterial disease in lower extremities. *Surg Clin North Am* 1979; 59: 715.
110. Sayin A, Bozkurt AK, Tüzün H, Vural FS, Erdog G, and Özer M. Surgical treatment of Buerger's disease: experience with 216 patients. *Cardiovasc Surg* 1993 (4); 377-80.
111. Swigris JJ, Olin JW, Mekhail NA. Implantable spinal cord stimulator to treat the ischemic manifestations of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *J Vasc Surg* 1999 May; 29(5): 928-35.
112. Yüksel Bozer, İ. İlhan Günay. *Damar Hastalıkları Ve Cerrahisi*. Hacettepe Üniversitesi Yayınları 1984; 169-81.
113. Kubota Y, Kichikawa K, Uchida H, et al. Superselective urokinase infusion therapy for dorsalis pedis artery occlusion in Buerger' disease. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997; 20; 380-2.
114. Hussein EA, El Dorri A. Intra-arterial streptokinase as adjuvant therapy for complicated Buerger's disease. Early trials. *Int Surg* 1993; 78: 54-8.
115. Carlson LA, Eriksson I. Femoral -artery infusion of prostaglandin E1 in severe

- peripheral vascular disease. *Lancet* 1973; 1(795): 155–6.
116. Sethi GK, Bridgman AH, King L, Scott SM. Intravenous infusion of PGI₁ in the management of limb ischaemia. *American J Surg* 1986; 52: 474–8.
117. 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; 329–39.
118. Casals-Stenzel J, Buse M, Losert W. Comparison of the vasodepressor action of ZK 36 374, a stable prostacyclin derivative, PGI₂ and PGE₁ with their effect on platelet aggregation and bleeding time in rats. *Prostaglandins Leukot Med.* Feb 1983; 10(2): 197–212.
119. Schillinger E, Kraus T, Stock G. Iloprost. In: Scriabine A (ed). *New drugs annual: cardiovascular drugs*. Raven Press. New York 1987; 209–31.
120. Goldsmith DR, Wagstaff A. Inhaled iloprost in primary pulmonary hypertension. *Drugs* 2004; 64: 763–73.
121. Haberey M, Maass B, Mannesmann G, Skubala W, Town MH, Vorbrüggen H. (1980) Cardiovascular properties of ZK 36 374, a novel, stable prostaglandin derivative. *Therapiewoche* 30: 7860–3.
122. Schrör K, Darius H, Matzky R, Ohlendorf R. The antiplatelet and cardiovascular actions of a new carbacyclin derivative (ZK 36 374) -equipotent to PGI₂ in vitro. *Nannyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1981; 316: 252–5.
123. Hildebrand M, Mc Donald FM, Windt-Hanke F. Characterization of oral sustained release preparations of iloprost in a pig model by plasma level monitoring. *Prostaglandins* 1991; 41: 473–86.
124. Hildebrand M. Interspecies comparison of pharmacokinetic parameters of an oral sustained release preparation of iloprost. *Drug Dev Ind Pharma* 1994; 20: 1367–76.
125. Hildebrand M, Kraus C, Windt-Hanke F, Iffert B, Scheuermann H. In vitro/in vivo correlation of drug liberation with an extended release oral dosage for iloprost in man. *Drug Dev Ind Pharma* 1995; 21: 2339–53.
126. Mohler ER 3rd, Hiatt WR, Olin JW, Wade M, Jeffs R and Hirsch AT. Treatment of intermittent claudication with beraprost sodium, an orally active prostaglandin I₂ analogue: a double-blinded, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 21: 1679–86.
127. Diehm C, Abri O, Baitsch G, Beck K, Breddin HK, Brock FE, Clevert HD,

- Corovic D, Marshall M, Rahmel B, Scheffler P, Schmidt W, Oberender H. Alloprost, ein stabiles Prostacyclin derivat, bei arterieller. Verschlusskrankheit im Stadium IV. *Dtsch med Wsohr* (1989); 114: 783–8.
128. McHugh NJ, Csuba M, Watson H, Belcher E, Amadi A, Ringe EFJ, Black CM, Maddison PJ (1988). Infusion of Iloprost, a prost, a prostacyclin analogue, for treatment of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 47: 43–9.
129. Nogren L, Alwark A, Angqvist KA, Hedberg B, Berqvist D, Takolander R, Claes G, Lundell A, Holm J, Jivegard L, Risberg B, Ortengren T, Ortenwall P, 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: 463–7.
130. Balzer K, Bechara G, Bisler H, Cleverth D, Diehm C, Heisg G, Held K, Mahfoud Y, Moerl H, et al. Placebo controlled double -blind multicentre study on the efficacy of Iloprost in the treatment of ischaemic rest pain in patients with peripheral arterial circulatory disease. *Vasa Suppl* 1987; 20: 379–81.
131. Grant SM, Goa KL. Iloprost. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peripheral vascular disease, myocardial ischemia and extracorporeal circulation procedures. *Drugs* 1992; 43(6): 889–924.
132. Caspary L, Creutzig A, Alexander K. Intravenous infusion iloprost in arterial occlusive disease: Dose –dependent effects on skin microcirculation. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 131–6.
133. Buigardini R, Galvani M, Ferrini D, et al. Myocardial ischaemia during intravenous prostacyclin administration: Hemodynamic findings and precautionary measures. *Am Heart J* 1987; 113: 234–40.
134. Dormandy JA. Clinical experience with iloprost in the treatment of critical leg ischaemia. In: Rubanyi GM, ed. *Cardiovascular Significance of Endothelium-Derived Vasoactive Factors*. New York: Futura Publishing 1991; 335–47.
135. Rutherford RB. The prevention and management of graft thrombosis. In Kempczinski RF, (ed). *The Ischaemic Leg*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1985; 495–508.
136. Degaetano G, Bertele V, Cerletti C. Mechanism of action and clinical use of prostanoids. In Dormandy J, Stock G, eds. *Critical leg ischaemia -its*

- pathophysiology and management. Berlin: Springer- Verlag 1990; 115–143.
137. Saniabadi AR, Lowe GDO, Belch JJF, Forbes CD, Prentice CRM, Barbener JC. The novel effect of a new prostacyclin analogue ZK 36374 on the aggregation of human platelets in whole blood. *Thromb Haemostas* 1983; 50 (3): 718–21.
138. Hopkins NK, Gorman RR. Regulation of endothelial cell cyclic nucleotide metabolism by prostacyclin. *J Clin Invest* 1981; 67: 540–6.
139. Belkin M, Wright G, Hobson RW. Iloprost infusion decreases skeletal muscle ischaemia –reperfusion injury. *J Vasc Surg* 1990; 11: 77–83.
140. Müller B, Schmidtke M, Witt W. Adherence of leukocytes to electrically damaged venules in vivo. *Eicosanoids* 1988; 1: 13–7.
141. Farber NE, Pieper GM, Thomas JP, Gross GJ. Beneficial effects of iloprost in the stunned canine myocardium. *Circ Res* 1988; 62: 204–15.
142. Belch J. Raynaud's phenomenon. *Cardiovasc Res* 1997; 33(1): 25–30.
143. Dormandy J. Use of the prostacyclin analogue iloprost in the treatment of patients with critical limb ischaemia. *Therapie*. 1991; 46(4): 319–22.
144. Lowell R, Gloviczki V. In vitro evaluation of endothelial and smooth muscle function of primary varicose veins. *J Vasc Surg* 1992; 16(5): 679–86.
145. Kelly LK, Porta NF, Goodman DM, Carroll CL, Steinborn RH. Inhaled prostacyclin for term infants with persistent pulmonary hypertension refractory to inhaled nitric oxide. *J Pediatr* 2002; 141: 830–2.
146. Isner JM, Baumgartner I, Rauh G, Schainfeld R, Blair R, Monor O, Razvi S, Symes JF. Treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) by intramuscular gene transfer of vascular endothelial growth factor: preliminary clinical results. *J Vasc Surg* 1998; 28(6): 964–73; discussion 73–5.
147. Erdine S. Ağrı Sendromları Ve Tedavisi, Gizben Yayınları; 2003: 305–20.
148. Önal A. Algoloji, Nobel Tıp Kitabevleri; 2004: 34–45.
149. Olin JW. Tromboanjitiis Obliterans (Buerger's Disease); *Vascular Surgery (Rutherford)* 2000: 350–64.
150. Michael F. Mulroy. Regional anesthesia an illustrated procedural guide. Second edition; 1996: 147–57.
151. Çimşit M. Hiperbarik Oksijenin Kullanım Alanları, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Dergisi, Hiperbarik Oksijenizasyon Özel Sayısı. 1984; 2 (1):8-15.
152. Çimsit M. Basınç odaları. Çimsit M (Editör) Hiperbarik Tıp Teori ve

- Uygulama. Eflatun Yayınevi, 1. Baskı, Ankara, 2009: 13-22.
153. Çimşit M. Hiperbarik Tedavinin Tarihçesi. Çimşit M (Editör). Hiperbarik Tıp 1. Basım. Ankara, Eflatun Yayınevi, 2009: 1-12.
154. Kindwall EP, Whelan H. Hyperbaric Medicine Practice. 2nd ed. Flagstaff, AZ: Best Publishing Company, AZ, USA. 2002: 1- 16.
155. Junod VT. Recherches physiologiques et therapeutiques sur les effets de la compression et de la rarefaction de l'air tant sur le corps que sur les membres isoles, Rev Med Franc Etrang, 1834; 3: 350.
156. Pravas CHG. Observations relatives aux effets therapeutiques des bains d'air comprime, C R Acad Sci (Paris), 1840; II,910.
157. Faesecke KP. Arbeit in Überdruck. Die Forschungsarbeiten von Arthur und Adele Bornstein beim Bau des ersten Hamburger-Elbtunnels 1909-1910. Dissertation Universitat Hamburg (Med. Diss. Hamburg) 1997.
158. Moir EW. Tunneling by compressed air. J. Society Arts, 1896 XLIV: 567-583.
159. Neuman TS, Thom SR. Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy. Saunders-Elsevier. Philadelphia, 2008; 3-6.
160. Churchill-Davidson I, Sanger C, Thomlinson RH. High-pressure oxygen and radiotherapy. Lancet. May 28, 1955; 268(6874): 1091-5.
161. Boot GW. Caisson workers deafness. Ann Otol 1913; 22: 1121.
162. Kindwall EP. Chapter 1, A History of Hyperbaric Medicine. Kindwall EP and Whelan HT (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company 1999: 1-32.
163. Kindwall EP. The Physics of Diving and Hyperbaric Pressures. Kindwall EP, Whelan HT (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company 2002; 21-36.
164. Jain KK. Physical, Physiological, and Biochemical Aspects of Hyperbaric Oxygenation. Jain KK (ed). Textbook Of Hyperbaric Medicine 3th Edition, Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber Publishers 1999; 9-20.
165. Hammarlund C. Chapter 3, The Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygenation. In Kindwall EP and Whelan HT (ed). Hyperbaric Medicine Practice, Best Publishing Company. USA, 2nd Revised Edition, 2002; 37-68.
166. Bergö GW, Risberg J, Tyssebotn I. (1999): Cardiovascular effects of hyperbaric oxygen with and without addition of carbon dioxide, Eur J Appl Physiol Occup Physiol 1999; 80: 264-75.

167. Çimşit M. Diyabetik Ayak İnfeksiyonu Olan Hastada Hiperbarik Oksijen Tedavisi, 9.Ulusal İç Hastalıkları Sempozyumu, Antalya, 5-9 Eylül 2007, Program ve Özet Kitabı :76.
168. Park M. Chapter 10, Effects of Hyperbaric Oxygen in Infectious Diseases: Basic Mechanisms. Kindwall EP and Whelan HT (editors). Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company 2002; 205-44.
169. Uzun G., Yıldız Ş., Aktaş Ş., Hyperbaric oxygen therapy in the management of nonhealing wounds in patients with critical limb ischemia. *Future Medicine* 2008; 5(1):99-108. doi: 10.2217/14750708.5.1.99.
170. Çimşit M. Kronik yaralarda hiperbarik oksijen tedavisi ve diğer yardımcı tedaviler, 2. Ulusal Yara Bakım Kongresi, 29 Kasım-1 Aralık 2007, İstanbul, Özet Kitabı: 12.
171. Marzella L., Vezzani G.Ç., Effect of Hyperbaric Oxygen on Activity of Antibacterial Agents. *Handbook on Hyperbaric Medicine*. Oriani G., A Marroni A., Wattel F. (Eds). Springer-Verlag,Milano. 1996 Sayfa: 699-713.
172. Conway PK, Harding GK. Wound Healing in the Diabetic Foot. In Bowker HJ, Pfeifer AM (eds). *The Diabetic Foot 7th Edition*, Philedelphia, Mosby Elsevier 2008: 319-28.
173. Sheffield PJ. Tissue oxygen measurements with respect to soft tissue wound healing with normobaric and hyperbaric oxygen. *HBO Review*, 1985; 1, 18-43.
174. Silver IA. Physiology of wound healing, *Wound healing and wound infection: theory and surgical practice*, Hunt TK (ed). Appleton-century-crofts, New York 1980; 11-31.
175. Hopf H.W., Humphrey L.M., Puzifferri N., West J.M., Attinger C.E., Hunt T.K., Adjuncts to preparing wounds for closure: hyperbaric oxygen, growth factors, skin substitutes, negative pressure wound therapy (vacuum-assisted closure). *Foot Ankle Clin*. 2001; 6: 661-82.
176. Sheffield J.R., Problem Wounds: The role of oxygen.1988 Davis J.C.,Hunt T.K., (Ed), Elsevier,NY. pp.17-52.
177. Tompach P.C., Lew D., Stoll J.L., Cell response to hyperbaric oxygen treatment. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 1997; 26: 82-86.
178. Roberts G.P., Harding K.G.; Stimulation of glycosaminoglycan synthesis in cultered fibroblasts by hyperbaric oxygen. *Br. J. Dermatology* 1994; 131: 630-

- 633.
179. Tandara A.A., Mustoe T.A., Oxygen in wound healing-more than a nutrient. *World J. Surg.* 2004; 28: 294-300.
180. Çimşit M. *Hiperbarik Tıp*, Eflatun Yayınevi, İstanbul, 2009; 141-143.
181. Zhao L.L., Davidson J.D., Wee S.C., Roth S.I., Mustoe T.A., Effect of Hyperbaric Oxygen and Growth Factors on Rabbit Ear Ischemic Ulcers. *Arch. Surg.* 1994; 129: 1043-1049.
182. Boykin J.V. Jr, Oxygen in wound healing: more than a nutrient. (letter to editor) *Wound Repair Regen.* 2001; 5: 391-392.
183. Feldmeier JJ. *Hyperbaric Oxygen Indications and Results*. Feldmeier JJ (ed). The Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report UHMS. Kensington, Maryland 2003: 87-100.
184. Jain KK. Chapter 8, Indications, Contraindications, and Complications of Hyperbaric Oxygen Therapy. In: Jain K.K. (ed): *Textbook Of Hyperbaric Medicine*, Hogrefe & Huber Publishers. Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, 3th Ed, 1999; 73-78.
185. Myers RAM. *Hyperbaric Oxygen Therapy A Committee Report*, Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc. USA, 1986.
186. Jain KK. *Textbook Of Hyperbaric Medicine*, in *Hyperbaric Oxygen Therapy in Cardiovascular Diseases*, J. K.K., (Ed). Hogrefe & Huber Publishers: Seattle, Toronto, Bern, Göttingen. 1999, pp. 406-418.
187. Illingworth, C., Treatment of arterial occlusion under oxygen at two-atmospheres pressure. *British medical journal*, 1962. 2(5315): p. 1271.
188. Kovacevic H, D.R., D.andric,N.M. Petri, *Thromboangiitis Obliterans and Hbo-A Survey of 114 Cases (Epidemiological study of 20 years experience)*, in XVIIIth Annual Meeting of EUBS. Switzerland 1992: 104-107.
189. P., F., *Oxygénotherapie hyperbare et artériopathies*. *J Mal Vasc*, 1985(10): 166-172.
190. H., K., Ispitivanje djelovanja hiperbaričkog kisika kod bolesnika u drugom stadiju aterosklerotske insuficijencije donjih ekstremiteta (The investigation of hyperbaric oxygen influence in the patients with second degree of atherosclerotic insufficiency of lower extremities). in *Department of underwater and hyperbaric medicine*. Split, Croatia. 1992, Naval medical institute.
191. Yephuny, S., G. Lyskin, and T. Fokina, *Hyperbaric oxygenation in treatment*

- of peripheral vascular disorders. *International angiology: a journal of the International Union of Angiology*, 1985. 4(2): p. 207.
192. Yagi, H., et al., Therapy for problem wounds of ischemic limb with hyperbaric oxygen. *EUBS 1990 Proceedings*, W. Sterk, L. Geeraedts, eds., Foundation for Hyperbaric Medicine, Amsterdam, 1990.
193. Jonason, T. and I. Ringqvist, Effect of training on the post-exercise ankle blood pressure reaction in patients with intermittent claudication. *Clinical Physiology*, 1987. 7(1): 63-69.
194. Ates, A., et al., One of the most frequent vascular diseases in northeastern of Turkey: Thromboangiitis obliterans or Buerger's disease (experience with 344 cases). *International journal of cardiology*, 2006. 111(1): 147-153.

IX. ÖZGEÇMİŞ ve İLETİŞİM BİLGİLERİ

1985 yılında Isparta'da doğdum. Ülkü İlkokulu'ndan 1996, Isparta Anadolu Lisesi Orta Bölümü'nden 2000 yılında mezun oldum. 2003 yılında Isparta Süleyman Demirel Fen Lisesi'ni bitirip Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimine başladım. 2009 yılında tıp doktoru olarak mezun oldum. 2011-2012 yılları arasında Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege eğitim araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon kliniğinde 1,5 yıl asistanlık yaptım. 2013 Ağustos ayından bu yana İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık öğrencisi olarak eğitimime devam etmekteyim.

Email: draysimsek@gmail.com.tr