

# Buergerova bolest

---

Jedvajić, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:159256>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-30**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Lucija Jedvajić**

**Buergerova bolest**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za bolesti krvnih žila Klinike za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Majde Vrkić Kirhmajer i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ABI - pedobrahijalni indeks (engl. *ankle-brachial index*)

ALI - akutna ishemija udova (engl. *acute limb ischemia*)

ANA - antinuklearna protutijela (engl. *antinuclear antibodies*)

anti-Scl-70 - protutijela na topoizomerazu I

BM-MNC - mononuklearne stanice koštane srži srži (engl. *bone marrow-derived mononuclear cells*)

CCB - blokator kalcijevih kanala (engl. *calcium channel blocker*)

CLTI - kronična ugrožavajuća ishemija ekstremiteta (engl. *chronic limb threatening ischemia*)

CREST - engl. *calcinosis cutis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysfunction, sclerodactyly and telangiectasia*

CRP - C-reaktivni protein

CTA - CT angiografija (engl. *Computed Tomography Angiography*)

DSA - digitalna supstrakcijska angiografija

eNOS - sintaza endotelnog dušikovog oksida (engl. *endothelial nitric oxide synthase*)

HLA - humani leukocitni antigen (engl. *human leukocyte antigen*)

IL - interleukin

IFN- $\gamma$  - interferon gama

IPC - intermitentna pneumatska kompresija (engl. *intermittent pneumatic compression*)

LEAD - bolest arterija donjih ekstremiteta (engl. *lower extremity arterial disease*)

MHC - glavni sustav tkivne podudarnosti (engl. *major histocompatibility complex*)

MRA - MR angiografija (engl. *Magnetic Resonance Angiography*)

NF $\kappa$ B-iNOS-NO - nuklearni faktor kapa B-inducibilna sintaza dušikovog oksida-dušikov oksid  
(engl. *nuclear factor-kappa B-inducible nitric oxide synthase-nitric oxide*)

NSAID - nesteroidni protuupalni lijek (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drug*)

PAD - periferna arterijska bolest (engl. *peripheral artery disease*)

PPG - fotopletizmografija (engl. *photoplethysmography*)

PTA - perkutana transluminalna angioplastika (engl. *percutaneous transluminal angioplasty*)

PVR - zračna pletizmografija (engl. *pulse volume recording*)

RF - reumatoidni faktor

SCS - stimulacija leđne moždine (engl. *spinal cord stimulation*)

SE - sedimentacija eritrocita

SLE - sistemni eritematozni lupus (engl. *systemic lupus erythematosus*)

TAO - engl. *thromboangiitis obliterans*

Th - pomoćne T stanice (engl. *T helper cells*)

TLR-4/MyD88/NF- $\kappa$ B - Tollu sličan receptor 4/primarni odgovor mijeloidne diferencijacije 88/  
nuklearni faktor kapa B (engl. *Toll-like receptor 4/Myeloid differentiation primary response 88/  
nuclear factor-kappa B*)

TNF- $\alpha$  - faktor tumorske nekroze (engl. *tumor necrosis factor*)

## SADRŽAJ

SAŽETAK .....	
SUMMARY .....	
<b>1. UVOD I POVIJESNI PREGLED .....</b>	<b>1</b>
<b>2. EPIDEMIOLOGIJA .....</b>	<b>2</b>
<b>3. ETIOLOGIJA .....</b>	<b>4</b>
3.1. Duhan .....	4
3.2. Kanabis.....	4
3.3. Kronične infektivne bolesti .....	5
3.4. Genetska predispozicija.....	5
<b>4. PATOFIZIOLOGIJA .....</b>	<b>7</b>
4.1. Mehanizam patogeneze .....	7
4.2. Patološki tijek bolesti .....	10
<b>5. KLINIČKA SLIKA .....</b>	<b>11</b>
5.1. Klasični simptomi i znakovi.....	11
5.2. Rani simptomi i znakovi .....	12
5.3. Atipična prezentacija.....	12
<b>6. DIJAGNOSTIKA .....</b>	<b>15</b>
6.1. Anamneza i fizikalni pregled .....	15
6.2. Dijagnostički kriteriji .....	16

6.3.	Laboratorijske pretrage .....	18
6.4.	Biopsija.....	19
6.5.	Vaskularna ispitivanja .....	20
6.6.	Slikovne pretrage krvnih žila .....	22
<b>7.</b>	<b>DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA BUERGEROVE BOLEST .....</b>	<b>25</b>
7.1.	Vaskulitis.....	25
7.2.	Periferna arterijska bolest.....	26
7.3.	Tromboza i embolija .....	27
7.4.	Kanabis arteritis.....	28
7.5.	Ponavljajuća trauma .....	29
7.6.	Sindrom gornjeg torakalnog otvora .....	29
<b>8.</b>	<b>LIJEČENJE .....</b>	<b>31</b>
8.1.	Lokalna njega rane .....	31
8.2.	Prestanak konzumacije duhana .....	32
8.3.	Farmakološka terapija .....	33
8.3.1.	Prostaciklini .....	33
8.3.2.	Inhibitori fosfodiesteraze .....	34
8.3.3.	Antagonisti endotelinskih receptora .....	34
8.3.4.	Blokatori kalcijevih kanala .....	35
8.3.5.	Analgetici.....	35

8.3.6.	Antibiotska terapija.....	36
8.4.	Intervencije.....	36
8.4.1.	Kirurška revaskularizacija .....	36
8.4.2.	Endovaskularna intervencija.....	37
8.4.3.	Digitalna periarterijska simpatektomija.....	37
8.4.4.	Stimulacija leđne moždine.....	38
8.5.	Eksperimentalna terapija.....	38
<b>9.</b>	<b>PROGNOZA .....</b>	<b>40</b>
<b>10.</b>	<b>ZAKLJUČAK .....</b>	<b>42</b>
<b>11.</b>	<b>ZAHVALE.....</b>	<b>43</b>
<b>12.</b>	<b>LITERATURA.....</b>	<b>44</b>
<b>13.</b>	<b>ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>56</b>



## **SAŽETAK**

### **Buergerova bolest**

#### **Lucija Jedvajić**

Buergerova bolest, još poznata pod nazivom thromboangiitis obliterans (TAO), je progresivna ne-aterosklerotska okluzivna bolest malih i srednje velikih krvnih žila ekstremiteta. Raširenija je u određenim geografskim regijama, predominantno na Bliskom Istoku i Aziji. Primarno se javlja kod mladih pušača, pretežno muškaraca, no u današnje vrijeme se bilježi sve više slučajeva među ženskom populacijom. Etiopatogeneza je nepoznata, ali konzumiranje duhana se smatra glavnim rizičnim čimbenikom za nastanak i razvoj bolesti. Klinička slika TAO karakterizirana je pojavom intermitentnih klaudikacija, ishemijskih ulkusa i gangrene koja prvenstveno zahvaća ruke i stopala. Rjeđe može uključivati velike arterije ili se može prezentirati multisistemskom zahvaćenošću i općim simptomima. Te su manifestacije rezultat tromboze i upalne okluzije zahvaćenih krvnih žila, što dovodi do smanjenog protoka krvi i ugroze tkiva. Trenutno se dijagnoza TAO oslanja na isključivanje drugih vrsta vaskulitisa i ateroskleroze pošto još nije otkriven specifičan marker za TAO. Dijagnostički proces obično uključuje kombinaciju kliničke procjene, laboratorijskih i slikovnih pretraga te vaskularna ispitivanja. Potpun prestanak pušenja je najučinkovitiji pristup u liječenju bolesti. Lijekovima se nastoji poboljšati protok krvi i bolje kontrolirati simptomi, a u teškim slučajevima mogu biti potrebni i invazivniji postupci.

**Ključne riječi:** Buergerova bolest, Thromboangiitis obliterans, periferne krvne žile

## **SUMMARY**

### **Buerger disease**

#### **Lucija Jedvajić**

Buerger disease, also known as thromboangiitis obliterans (TAO), is a progressive non-atherosclerotic occlusive disease of small and medium-sized blood vessels in the extremities. It is more prevalent in certain geographical regions, predominantly in the Middle East and Asia. It primarily affects young smokers, mostly men, but nowadays an increasing number of cases are being observed among the female population. The etiopathogenesis is unknown, but tobacco consumption is considered to be the main risk factor for the development and progression of the disease. The clinical presentation of TAO is characterized by the occurrence of intermittent claudication, ischemic ulcers, and gangrene primarily affecting the hands and feet. Less commonly, it can involve large arteries or present with multisystem involvement and general symptoms. These manifestations are a result of thrombosis and inflammatory occlusion of the affected blood vessels, leading to reduced blood flow and tissue damage. Currently, the diagnosis of TAO relies on excluding other types of vasculitis and atherosclerosis since no specific marker for TAO has yet been discovered. The diagnostic process typically involves a combination of clinical assessment, laboratory and imaging tests, and vascular studies. Complete smoking cessation is the most effective approach in treating the disease. Medications aim to improve blood flow and have better symptom control, and in severe cases invasive procedures may be necessary.

**Key words:** Buerger disease, Thromboangiitis obliterans, peripheral blood vessels

## 1. UVOD I POVIJESNI PREGLED

Buergerova bolest (engl. *thromboangiitis obliterans*, TAO) je segmentna ne-aterosklerotska upalna bolest nepoznate etiologije koja primarno zahvaća male i srednje arterije te susjedne vene i živce gornjih i donjih ekstremiteta. Karakterizirana je upalom, formiranjem tromba i okluzijom krvnih žila po čemu i dobiva svoj naziv. Predominantno se pojavljuje kod muškaraca mlađih od 50 godina te gotovo isključivo pušača. Započinje pojavom klaudikacija u udovima, a ponavljajućim epizodama progredira do boli u mirovanju, nastanka ishemičnih ulkusa i gangrene distalnih dijelova udova. Dokazano je da je pušenje usko vezano uz aktivnost bolesti pa stoga prestanak pušenja predstavlja temelj za uspješno liječenje (1–3).

Iako je prvi put spomenuta 1879. godine u Austriji kada je Felix von Winiwarter opisao zapažene promjene nalik TAO, eponim je dobila po Leu Buergeru koji je 1908. godine u New York-u objavio detaljan patološki pregled 11 amputiranih udova bolesnika i opisao proces koji je nazvao thrombo-angiitis obliterans, a stanje presenilnom spontanom gangrenom. Iz tog razloga bolest se ponekad u literaturi spominje i kao Winiwarter-Buergerova bolest (4–6).

U početku, postojanje TAO bilo je osporavano te se klasificirao kao vaskulitis i aterosklerotska okluzivna bolest arterija (engl. *atherosclerosis obliterans*), no zbog novijih saznanja o njegovoj patologiji prepoznat je kao zasebni entitet unutar skupine perifernih arterijskih bolesti (engl. *peripheral artery disease*, PAD) (2).

## 2. EPIDEMIOLOGIJA

TAO je rasprostranjen po cijelom svijetu, no najviše se pojavljuje u zemljama s visokom incidencijom konzumacije duhanskih proizvoda. Najveća prevalencija uočena je na mediteranskom području, Bliskom Istoku i Aziji. U ostatku svijeta prevalencija podosta varira, primjerice, gledajući među svim pacijentima s PAD, niska pojavnost TAO zabilježena je u Zapadnoj Europi između 0.5 do 5.6%, zatim 15 do 66% u Koreji i Japanu, a u Indiji doseže vrijednosti čak 45 do 63%. Najvišu prevalenciju od 80% nalazimo u Izraelu među populacijom Aškenaza gdje je TAO glavni uzrok bolesti perifernih arterija. Malo je podataka prikupljenih među općom populacijom. U periodu između 1960.-1980. godine prevalencija TAO u Sjevernoj Americi procijenjena je na 8–11,6/100000, a istraživanje iz 2000. godine objavilo je da je prevalencija TAO u jugozapadnoj Poljskoj iznosila 8,1 na 100 000 stanovnika. Zahvaljujući današnjem trendu smanjivanja i prestanka pušenja te razvojem strožih dijagnostičkih kriterija, prevalencija TAO bilježi pad u Sjevernoj Americi, Zapadnoj Europi i državama s visokom prevalencijom poput Japana (2,7–11). Trenutno nema dovoljno podataka o potencijalnom učinku električnih cigareta (e-cigareta) na incidenciju TAO (12). Također, TAO se češće pojavljuje u zemljama čiji su stanovnici nižeg socioekonomskog statusa što može biti povezano sa lošom osobnom higijenom, prolongiranim boravkom na hladnoći i izloženosti infekcijama (13–15).

Spolna distribucija je nejednolika ponajprije zbog životnih navika vezano uz pušenje. U većem postotku obolijevaju muškarci dok žene čine 11 do 23% ukupnih bolesnika. U posljednje vrijeme bolest se sve češće pojavljuje kod žena. Razlog za ovu promjenu mogao bi biti objašnjen porastom popularnosti pušenja među ženama (10,16). Bolest se većinom prezentira između 35. i

45. godine života te se ne pojavljuje u pedijatrijskoj ni starijoj populaciji. Dob je bitan podatak jer je ona isključni faktor za postavljanje dijagnoze ateroskleroze (2).

### **3. ETIOLOGIJA**

#### **3.1. Duhan**

Duhan je važan faktor rizika za nastanak, progresiju i prognozu ove bolesti te je apsolutni uvjet za postavljanje dijagnoze TAO. Izuzev pokaži rijetki slučaj kada se TAO pojavio kod nepušača, praktički svi pacijenti imaju opterećenu dugogodišnju anamnezu korištenja duhana u nekom obliku bilo pušenja cigareta ili konzumiranja bezdimnog duhana poput duhana koji se žvače (12). Prema istraživanju objavljenom 2008. godine, pacijenti s TAO u prosjeku puše 23 godine (17). Već je i Leo Buerger bio uvjeren da između pušenja i TAO postoji uzročno-posljedična veza, ali ne da je glavna etiologija (2).

#### **3.2. Kanabis**

Kanabis, poznat i pod nazivom marihuana, je psihoaktivna tvar čija kronična zlouporaba dovodi do mnogih psihijatrijskih i somatskih poremećaja (18). Kod osoba koje je konzumiraju te su uz to i pušači, nastup TAO je ubrzan odnosno javlja se u nešto mlađoj dobi nego je to uobičajeno. Pretpostavka je da je ona kofaktor duhanu za nastanak bolesti, no daljnja progresija i konačna prognoza ne ovise o njevoj konzumaciji. Problem je raspoznati radi li se o TAO uzrokovanom kanabisom ili o posebnom kliničkom entitetu zvanom kanabis arteritis. Granica ta dva stanja je vrlo uska te se postavlja pitanje radili se uopće o dvije različite dijagnoze ili samo o podtipu TAO. Konzumacija drugih droga, poput kokaina, slabije je vezana uz TAO (7).

### 3.3. Kronične infektivne bolesti

TAO je neinfektivna upalna vaskulopatija, no postoji nekolicina istraživanja koja tvrde da ipak pojedini mikroorganizmi imaju ulogu u etiopatogenezi bolesti. Ponajprije riječ je o anaerobnim periodontalnim infekcijama čiji je uzročnik *Porphyromonas gingivalis* i Rikecijama. Predlažu se dva mehanizma kojima ta dva patogena dovode do nastanka bolesti odnosno akutizacije i pogoršanja već postojećeg stanja. U kombinaciji s pušenjem, oksidativnim stresom izravno djeluju na endotel žila inducirajući vaskulitis popraćen formiranjem tromba ili pak mogu aktivirati autoimuni odgovor (2,5,19,20). Pretpostavka je da su bolesnici s TAO dobili rikeciozu puno prije početka TAO. Infekcije bi mogle objasniti neke nejasnoće poput pojavnosti TAO među nepušačima, rijetkosti među pušačima, povezanost s niskim socioekonomskim statusom, hladnoćom, sistemsku prirodu TAO, dobar terapijski odgovor na pojedine antibiotike, i druge (15). Zbog manjka dokaza ova teorija još nije opće prihvaćena te se bolesnici s TAO rutinski ne testiraju na patogene (2,5,19,20).

### 3.4. Genetska predispozicija

Geni glavnog sustava tkivne podudarnosti (engl. *major histocompatibility complex*, MHC), koji je kod ljudi poznat pod nazivom sustav humanog leukocitnog antigena (engl. *human leukocyte antigen*, HLA), kodiraju proteine koji imaju značajnu ulogu u bolestima i imunološkoj obrani. HLA antigeni imaju mnogo mogućih varijacija koje rezultiraju modificiranom interakcijom s T-staničnim receptorima i specifičnosti vezanja peptida što može promijeniti imunološki odgovor i otpornost na bolesti (21). Otkrivanje povezanosti specifičnih HLA alela i pojedinih autoimunih

bolesti može dati korisne informacije o predispoziciji osobe za nastanak bolesti, zatim može poslužiti kao dijagnostički parametar te predvidjeti tijek i prognozu. S obzirom da pušenje samo po sebi ne može u potpunosti objasniti geografsku distribuciju TAO, predložena je hipoteza koja tvrdi da različita ekspresija HLA-A, HLA-B i HLA-DRB1 gena u interakciji s nekoliko okolišnih čimbenika utječe na prevalenciju TAO među različitim populacijama (22). Nekolicina istraživanja provedena su na temu HLA tipizacije i TAO, no skupni zaključci su sporni. Dobiveni rezultati su kontradiktorni, uzorak je malen, nije pronađen ni jedan HLA polimorfizam specifičan za TAO, ali ipak stajalište je da geni imaju barem djelomičnu ulogu u etiopatogenezi (6). Otkriveno je da su pojedinci s povećanom ekspresijom određenih antigena predisponirani za nastanak TAO, no zanimljivo je da povećana ekspresija drugih može potencijalno djelovati i protektivno. Razlike u HLA antigenima mogu utjecati na odgovor T-stanica i razine proizvodnje citokina (22).

Osim HLA tipizacije, otkriveno je da učestalost alela T polimorfizma gena sintaze endotelnog dušikovog oksida (engl. *endothelial nitric oxide synthase*, eNOS) 894G→T značajno niža kod bolesnika s TAO. Dušikov oksid služi kao hvatač slobodnih kisikovih radikala, sprječava agregaciju trombocita i njihovu adheziju na endotelne stanice te ima esencijalnu ulogu u modulaciji vazodilatacije, a eNOS je ključan enzim koji određuje njegovu endotelnu sintezu. Stoga je predloženo da pojava tog genotipa ima zaštitnu ulogu od razvoja TAO (23,24).



## **4. PATOFIZIOLOGIJA**

TAO je otkriven prije više od jednog stoljeća, no patofiziološki mehanizam još uvijek nije u potpunosti razjašnjen. Moguće je da nastaje kombinacijom preosjetljivosti na duhan, genetskom predispozicijom i abnormalnim imunološkim, endotelnim i koagulacijskim odgovorom. Međutim, dokazano je da samo uporaba duhana ima izravnu uzročnu vezu.

### **4.1. Mehanizam patogeneze**

Mehanizam ovisi o uzroku. Uz postojanje mnogih teorija i dokaza o više potencijalnih uzroka i njihovog učinka, nije pogrešno smatrati da TAO ovisi o interakciji pojedinih okidača iz okoliša na endotel krvnih žila i različitog odgovora organizma uvjetovanog genetskom varijabilnošću pojedinaca (2).

Uočeno je da je razina oksidativnog stresa značajno povišena kod pacijenata s TAO. Najvjerojatnije je da do oksidativnog stresa dolazi putem aktivacije NF $\kappa$ B-iNOS-NO puta, što dovodi do prekomjernog oslobađanja dušikovog oksida koji može reagirati sa superoksidnim anionom i potaknuti snažnu oksidaciju nitritnog aniona, što zauzvrat dovodi do peroksidacije lipida i izravne endotelne disfunkcije, ali se također može povećati ekspresija adhezijskih molekula i upalnih čimbenika (24).

Uz oksidativni stres, ozljeda i disfunkcija endotela mogu biti u podlozi patogeneze. Vaskularne endotelne stanice otpuštaju značajnu količinu vazodilatatora i vazokonstriktora za regulaciju i zaštitu vaskularne strukture i funkcionalnog integriteta. Nakon što je vaskularni endotel oštećen, endotelna prokoagulantna, antikoagulantna, vazomotorna i sekrecijska funkcija mogu biti

narušene (25). Dodatno, povišene plazmatske razine endotelina-1, potentnog endogenog vazokonstriktora, povezane su s kliničkim pogoršanjem simptoma TAO (24).

Većina istraživanja potvrđuje da je konzumiranje duhana glavni i najvažniji faktor, ne samo za nastanak TAO, već i progresiju bolesti, što je dodatno potvrđeno činjenicom da prestanak pušenja ima središnju ulogu u liječenju. Duhanski dim sadrži mnogo toksičnih supstanci, no nažalost mehanizam učinka duhana te glavna djelatna tvar odgovorna za razvoj bolesti još nisu otkriveni (2). Jedno istraživanje predlaže da metabolit nikotina kotinin ima potencijal potaknuti trombozu i pobuditi imunološki odgovor preko TLR-4/MyD88/NF- $\kappa$ B signalnog puta (26). Ostale teorije podupiru postojanje odgođene reakcije preosjetljivosti ili pak autoimunog odgovora na neku tvar u duhanu (2,11). Dugogodišnje pušenje dovodi do vazospazma i hiperkoaguabilnog stanja (22). Pušenje također može smanjiti bioraspoloživost dušikovog oksida i uzrokovati oštećenje stijenke krvnih žila, što rezultira oslabljenom proizvodnjom prostaciklina i povećanim interakcijama između stijenki krvnih žila i trombocita (24,27).

Činjenica da većina pušača ipak ne razvije TAO potaknula je neke kliničare da razmišljaju o potencijalnoj genetskoj predispoziciji, pri čemu bi duhan bio okidač nastanka bolesti. Za sad je utvrđena povezanost TAO i nasljedne mutacije gena za protrombin (faktor II) 20210 koja povećava sklonost trombozama (1).

Postoje neki dokazi o povišenoj razini homocisteina kod pojedinih pacijenata s TAO (28). Hiperhomocisteinemija može uzrokovati trombogeno stanje povećanjem stvaranja slobodnih kisikovih radikala kao i smanjenjem bioraspoloživosti dušikovog oksida, inhibiranjem fibrinolize i aktivacijom trombocita (6,24).

Bolesnici s TAO imaju povećane razine proupalnih citokina (interleukina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), faktora tumorske nekroze- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-6), Th1 citokina (interferona gama (IFN- $\gamma$ ), IL-12), Th2

citokina (IL-4, IL-5, IL-13) i Th17 citokina (IL-17, IL-23), a snižene razine protuupalnog citokina IL-10. Opaženo povećanje Th2 citokina sugerira da bi neravnoteža u imunološkom odgovoru Th1/Th2 citokina mogla biti povezana s TAO patogenezi. Uz to, povećane razine IL-17 i IL-23 ukazuju i na moguće autoimune mehanizme (25,29). Nenormalno lučenje citokina može pospješiti agregaciju trombocita i upalni odgovor mijenjanjem propusnosti endotela i uzrokovati oštećenje strukture endotela (25,30).

Postoje mišljenja da je TAO autoimuna bolest. Neki pacijenti s TAO imali su izražene serumske razine različitih protutijela, kao što su antiendotelna, antinuklearna (engl. *antinuclear antibodies*, ANA) i antikardiolipinska protutijela (31). Zaključeno je da antikardiolipinska protutijela mogu biti povezana s težim manifestacijama TAO (ranija pojava bolesti i veći rizik za visoke amputacije), ali da su TAO i antifosfolipidni sindrom dva odvojena entiteta (32,33). Kod nekih bolesnika utvrđen je visoki titar antiendotelnih protutijela koja ukazuju na imunološku reakciju prema endotelu. Također postoji povećana stanična imunost na kolagen tipa I i tipa III (24).

U slučaju infekcije rikecijom, inficirane endotelne stanice nalaze se po cijeloj sistemske vaskulaturi razasute na više lokalizacija. Inficirano područje se širi na susjedne endotelne stanice stvarajući tako segment inficirane krvne žile. Endotelne stanice sadrže površinske defekte zbog kojih postaju sklone trombozi. Sada takav inficirani tromb uzrokuje ishemične simptome TAO. Ako je TAO uistinu kronična rikecioza, tada se uska povezanost između TAO i upotrebe duhana može lako objasniti činjenicom da nikotin uzrokuje reverzibilnu vazokonstrikciju i stoga može pogoršati vaskularno suženje (15).

Postoji pretpostavka da pušenje uzrokuje kronični gingivitis i time potiče proliferaciju *Porphyromonas gingivalis* u usnoj šupljini. Smatra se da trombociti imaju ključnu ulogu. Ingestijom bakterija, trombociti se aktiviraju što rezultira stvaranjem infektivnog tromba koji

zatim prelazi u krvotok uzrokujući trombozu malih krvnih žila. Ova hipoteza može objasniti povezanost TAO s površinskim migrirajućim tromboflebitisom (34,35)

#### **4.2. Patološki tijek bolesti**

Glavni događaj u TAO je formiranje okluzivnog tromba bogatog upalnim stanicama. Iako stijenka arterija može biti zahvaćena, unutarnja elastična lamina ostaje pošteđena u svim fazama, što ga razlikuje od ostalih vrsta vaskulitisa i ateroskleroze (1). Prema svojstvima tromba i prirodi upalnih stanica TAO ima tri patološke faze: akutnu, subakutnu i kroničnu. Prva, akutna faza, obilježena je opstrukcijom lumena zbog formiranja upalnog tromba u malim i srednjim arterijama i venama distalnih dijelova ekstremiteta. Tromb sadrži mnogo polimorfonuklearnih leukocita koji mogu stvarati mikroapscese te ponekad sadrži i multinuklearne gigantske stanice. Fibrinoidna nekroza nije prisutna. U srednjoj, subakutnoj fazi, dolazi do progresivne organizacije tromba, a upalni infiltrat u stijenci krvnih žila postaje manje izražen. U kroničnoj fazi ostaje prisutan samo organizirani tromb i vaskularna fibroza bez znakova upale (11,36). Opetovane tromboze i rekanalizacija dovode do okluzije i posljedične obliteracije lumena krvnih žila. Promjene obično započinju u malim krvnim žilama, a zatim se šire na proksimalnije dijelove krvne žile, ponekad razdvojene zdravim segmentima. Zbog toga se mogu uočiti raznovrsni stupnjevi okluzije u različitim segmentima krvne žile (15). Krajnji ishod bolesti zahtijeva amputaciju zbog nekroze distalnih dijelova ekstremiteta (37). Aterosklerotski plak se rijetko uočava u arterijskoj stijenci. Međutim, kako se TAO sve više dijagnosticira kod starijih osoba, aterosklerotske lezije se često opažaju kod tih bolesnika (15).

## 5. KLINIČKA SLIKA

### 5.1. Klasični simptomi i znakovi

Tipični pacijenti su muškarci pušači mlađi od 45 godina. Prezentiraju se s ishemičnim simptomima koji nastaju zbog stenoze ili okluzije krvnih žila. Prvo se pojavljuju na distalnom dijelu jednog uda, a kasnije mogu progredirati proksimalnije. Gotovo uvijek zahvaća više udova. Najčešće su zahvaćene prednja tibijalna arterija (41%), stražnja tibijalna arterija (40%) te ulnarna arterija (11.2%). Sukladno tome, simptomi se obično prezentiraju na donjim udovima (75%), rjeđe zahvaćaju donje i gornje udove (20%), a vrlo iznimno samo gornje udove (5%) (38,39). Najčešći simptom su intermitentne klaudikacije lokalizirane na području prstiju, svoda stopala, potkoljenica, ponekad šaka ili ruku koje se mogu zamijeniti s neuromuskularnim problemima ili problemima sa zglobovima što rezultira značajnom odgodom prije postavljanja točne dijagnoze. Klaudikacije karakterizira pojava boli, slabosti i trnaca u udovima tijekom fizičkog napora koje brzo prolaze u mirovanju. Popraćene su crvenilom ili cijanozom (1,2,16,19). Napredovanjem bolesti nastupa kritična ishemija uda obilježena s boli u mirovanju, ulceracijama i gangrenom (38). Teško cijeleći ulkusi počinju nedojmljivo kao jedva uočljive rane koje se mogu pojaviti nakon traume ili bez jasnog uzroka. Popraćeni su jakim bolovima čiji je intenzitet često u suprotnosti s dobroćudnim izgledom ishemijskih trofičkih lezija (2). Dvije trećine pacijenata prvi puta dolazi liječniku u fazi kada su već nastupile ishemične ulceracije (4,16,19). Zahvaćanjem živaca česte su i parestezije (40). Također jer zabilježena sezonska pojavnost s češćim prijavljivanjem bolesti zimi (17). Prezentacija bolesti i konačna prognoza ne razlikuje se između muškaraca i žena (2,41).

## **5.2. Rani simptomi i znakovi**

Površinski migrirajući tromboflebitis označava akutnu trombozu i upalu površinskih vena. Može se pojaviti u početnoj fazi čak prije simptoma ishemije. Viđen je kod gotovo polovice slučajeva s TAO. Pacijenti ga opisuju kao bolni eritematozni čvorići ili vrpce koji spontano nestaju i ponovno se pojave na drugom mjestu prateći vensku distribuciju. Pojava tromboflebitisa je bitna jer razlikuje TAO od ostalih vaskulitisa i ateroskleroze, no može se pojaviti i u Behçetovoj bolesti. Biopsijom čvorića prikazuju se karakteristična histološka obilježja akutne faze TAO (2,16).

Raynaudov fenomen, također jedan od ranih simptoma, bude prisutan kod više od 40% pacijenata te može biti asimetričan. Osjetljivost na hladnoću, češće viđena u zimskim mjesecima, javlja se posljedično pojačanoj aktivnosti simpatičkih živaca ili zbog ishemije (2,16).

Artritis i artralgijske, predominantno koljena i ručnog zgloba, viđene su kod 12.5% pacijenata. Pojavljuju se u preokluzivnoj fazi bolesti, mjesecima ili čak godinama prije ishemičnih simptoma. Prezentira se rekurentnim epizodama neerozivnog artritisa u trajanju od 2 tjedna (2,16).

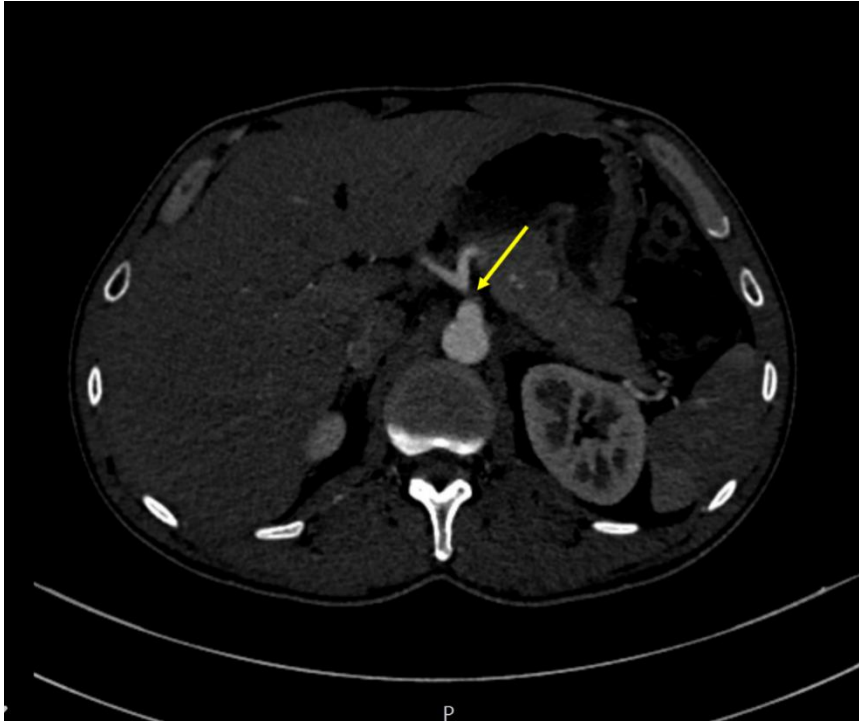
## **5.3. Atipična prezentacija**

Velike krvne žile, poput aorte i ilijačnih arterija, također mogu biti zahvaćene, no tada uvijek istovremeno postoji okluzivna bolest malih arterija. Kod izoliranih slučajeva vjerojatnije je da se

radi o aortoiliakalnoj okluzivnoj bolesti uzrokovanom aterosklerozom, ali TAO može biti prisutan zajedno s aterosklerozom (12).

Opći simptomi poput umora, povišene tjelesne temperature, mijalgije, gubitka tjelesne težine uglavnom nisu prisutni. U rijetkim slučajevima, osim krvnih žila ekstremiteta, svojom progresijom TAO može zahvatiti krvne žile praktički svih organskih sustava uključujući gastrointestinalni sustav, srce, središnji živčani sustav, oko, urogenitalni sustav, mukokutana područja, zglobove, limfohematopoetski sustav i uho. Uz to, primijećeno je da više organa istovremeno može biti zahvaćeno. Zbog toga, TAO se ponekad ne sagledava kao lokalizirana vaskulopatija, već kao sistemska bolest (2,42,43). Ne postoje karakteristični simptomi koji bi ukazali da se radi o TAO te se oni mogu pojaviti godinama prije ili nakon postavljene dijagnoze TAO. Radiološke i patohistološke pretrage krvnih žila obično budu tipične kao one na ekstremitetima. U tim slučajevima dijagnozu treba postaviti tek kada se histopatološkim nalazom potvrdi lezija akutne faze. U gastrointestinalnom sustavu prezentira se mezenteričnom ishemijom ili akutnim abdomenom zbog okluzije gornje mezenterične arterije (53%), donje mezenterične arterije (12.5%), obje mezenterične arterije (22%) i celijačne arterije (12.5%). Pacijenti se javljaju s difuznom ili lokaliziranom boli u abdomenu, gubitkom tjelesne težine, krvavim stolicama, postprandijalnom boli. Na srcu može okludirati lijevu prednju silaznu arteriju (41%), desnu koronarnu arteriju (18%), cirkumfleksnu arteriju (6%) te sve tri istovremeno (35%). Ishemija moždanih arterija može dovesti do hemipareze, hemiplegije, afazije, hemianopije, bihevioralnih i kognitivnih promjena, epileptičnih napadaja i jakih lokaliziranih glavobolja (42,43). Moguće su razne prezentacije u oku, a najčešće prijavljene su okluzija retinalnih krvnih žila, normotenzijski glaukom i uveitis. Okularne manifestacije se često viđaju u ostalim vaskulitisima i sistemnom eritematoznom lupusu (engl. *systemic lupus erythematosus*, SLE).

Predlaže se da je u mehanizmu nastanka, osim okluzije, prisutan vazospazam te autoimuna reakcija (44). Novija istraživanja sumnjaju da TAO može uzrokovati i sekundarnu neplodnost (45).



Slika 1. CT aortografija, strelica prikazuje kratku okluziju celijačnog trunkusa bolesnika s TAO (iz PACS arhive: Kliničkog zavoda za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb)



## **6. DIJAGNOSTIKA**

Na TAO se ne može posumnjati niti dijagnosticirati prema biološkim markerima, već je TAO pretežito klinička dijagnoza. Temelji se na anamnezi, fizikalnom pregledu i slikovnoj dijagnostici. To je dijagnoza isključenja i zahtijeva eliminiranje ostalih entiteta koji dovode do sličnih simptoma. Na TAO treba pomisliti kada se radi o mladom muškarcu koji puši i prezentira se ishemijom nogu i/ili ruku.

### **6.1. Anamneza i fizikalni pregled**

U anamnezi valja ispitati navike vezane uz konzumaciju duhana i rekreacijske droge, prisutnost intermitentnih kludikacija, boli u mirovanju i parestezija. U fizikalnom pregledu ekstremiteta treba obratiti pažnju na znakove ishemije (bljedoća i hladnoća kože, gubitak kožnih adneksa, promjene na noktima, ulceracije, gangrena) i prisutnost venskih čvorića te palpirati periferne arterijske pulseve (1). Pulzacije hrptene stopalne arterije i stražnje tibijalne arterije obično su oslabljene ili odsutne dok je na poplitealnoj i femoralnoj arteriji normalan nalaz. Kako bolest napreduje i zahvaća proksimalne krvne žile, poplitealne pulzacije, te rjeđe i femoralne, mogu oslabjeti. Sličan nalaz može se pronaći na radijalnim i ulnarnim pulzacijama, dok će brahijalna arterija rjeđe biti okludirana. Bolest je obično ograničena na distalnu cirkulaciju i gotovo je uvijek infrapoplitealno u nogama odnosno distalno od brahijalne arterije u rukama (2). Allenovim testom provjeravamo postojanje okluzije krvnih žila distalno od ručnog zgloba. Pozitivan Allenov test kod mladog pušača s ishemijom donjih udova podiže sumnju da se radi o TAO budući da pokazuje zahvaćenost malih krvnih žila u gornjim i donjim udovima. Obično

bude pozitivan kod niza stanja koja su uzrok okluzivne bolesti malih arterija šake, primjerice sklerodermije, CREST sindroma (engl. *calcinosis cutis*, *Raynaud's phenomenon*, *esophageal dysfunction*, *sclerodactyly and telangiectasia*), ponavljajuće traume, embolije, hiperkoagulabilnog stanja i vaskulitisa. Potrebno je napraviti i detaljan neurološki status jer se kod 70% pacijenata može pronaći abnormalan nalaz senzornih živaca. Fizikalni pregled nije dovoljan za razlikovanje TAO od ostalih uzroka arterijske okluzivne bolesti. Naprotiv, pošto je pušenje zajednički rizični faktor, TAO i aterosklerotska bolest perifernih arterija mogu istovremeno biti prisutni (1,38).

## **6.2. Dijagnostički kriteriji**

Manjak definitivnih dijagnostičkih kriterija povećava šansu postavljanja krive dijagnoze, bilo propuštanja TAO ili predijagnosticiranja TAO. Stoga je za dijagnozu TAO predloženo nekoliko dijagnostičkih kriterija.

Mills i Porter (1994.) predložili su glavne i sporedne dijagnostičke kriterije. Nisu toliko poznati kao Shionoyini i Olinovi kriteriji, ali su sveobuhvatniji. Glavni kriteriji su: dob početka bolesti manja od 45 godina; ovisnost o duhanu; isključivanje proksimalnog izvora embolije, traume i lokalnih lezija, autoimunih bolesti, hiperkoagulabilnih stanja, dijabetesa melitusa, hiperlipidemije, zatajenja bubrega i hipertenzije; nezahvaćene arterije proksimalno od poplitealne ili distalne brahijalne razine; objektivno dokumentiranje distalne okluzivne bolesti angiografijom, pletizmografijom četiri ekstremiteta ili histopatologijom. Sporedni kriteriji su: migrirajući tromboflebitis, Raynaudov sindrom, zahvaćenost gornjih ekstremiteta, klaudikacija stopala (2).

Najčešće korišteni su Shionoyini klinički kriteriji (1998.) koji uključuju: anamnezu pušenja, pojavu bolesti prije dobi od 50 godina, infrapoplitalne arterijske okluzije, zahvaćenost ruke ili migrirajući tromboflebitis i nepostojanje čimbenika rizika za aterosklerozu osim pušenja (npr. hiperlipidemija, dijabetes). Svi kriteriji moraju biti zadovoljeni (6,19). Budući da se TAO pojavljuje kod osoba nižeg socioekonomskog statusa, Shionoyini kriteriji prihvatljivi su za te bolesnike kako bi izbjegli značajne dodatne troškove radiološkog snimanja. Zbog nedorečenosti nekih točaka, Shionoyini kriteriji mogu se koristiti u kombinaciji s angiografskim nalazom kako bi se točnije potvrdila dijagnoza TAO (2,46).

Olinovi kriteriji (2000.) su slični Shionoyinim, izostavljeni su sporedni Millovi kriteriji, a angiografiji se pridaje veća važnost u dijagnostici TAO. Koristi: dob početka bolesti manju od 45 godina; nedavnu ili sadašnju upotrebu duhana; distalnu ishemiju udova (bol u mirovanju, ishemijske ulceracije, klaudikacije) koja se može objektivno dokazati neinvazivnim vaskularnim ispitivanjima; isključivanje autoimunih bolesti i ostale vaskulitise, hiperkoagulabilna stanja i dijabetes melitus laboratorijskim testovima, isključivanje proksimalnog izvora embolije ehokardiografijom i arteriografijom; te dosljedne arteriografske nalaze kod klinički zahvaćenih i nezahvaćenih ekstremiteta.

Nedostatak svih kriterija je njihova ograničenost kod atipičnih prezentacija TAO. Budući da komorbiditeti poput dijabetesa melitusa, hiperkolesterolemije i hipertenzije mogu biti prisutni uz TAO te zbog činjenice da se javlja u i proksimalnim ili čak visceralnim arterijama, korištenjem ovih dijagnostičkih kriterija može doći do propuštanja dijagnoze (2).

### 6.3. Laboratorijske pretrage

Nijedan laboratorijski test nije specifičan u dijagnostici TAO i razlikovanju od vaskulitisa i ostalih PAD. Oni se provode kako bi se mogle isključiti alternativne dijagnoze. Potrebno je napraviti analizu kompletne krvne slike, diferencijalne krvne slike, brzinu sedimentacije eritrocita (SE), C-reaktivni protein (CRP), metabolički panel, analizu lipida, testove jetrene funkcije, bubrežne funkcije, analizu urina, panel na autoimune bolesti (antinuklearna protutijela (ANA), reumatoidni faktor (RF), komponente komplemента, anticentromerna protutijela, protutijela na topoizomerazu I (anti-Scl-70), krioglobulini), panel za hiperkoagulabilnost (koagulacijski testovi, antikardiolipinska protutijela, protein C, protein S, antitrombin, genetska mutacija za faktor V Leiden i protrombin, homocistein). Uputno je napraviti i toksikološku analizu na kokain, amfetamin i kanabis jer njihovo korištenje može imitirati TAO. Kod pacijenata koji poriču konzumiranje duhana u bilo kojem obliku, a njihova anamneza upućuje na TAO, potrebno je uzeti uzorak urina na nikotin i kotinin. Pošto se kanabis arteritis klinički i patološki ne razlikuje od TAO, za postavljanje dijagnoze kanabis arteritisa nužan je pozitivan nalaz urina na kanabis.

Očekivani rezultati svih ovih testova su kod TAO normalni ili negativni. Kod nekih bolesnika antikardiolipinska protutijela budu pozitivna (1,3). Hiperhomocisteinemija je također prijavljivana, ali osim u TAO može biti prisutna i kod pušača i ateroskleroze pa stoga ne može biti diferencijalni marker. Za razliku od ostalih vaskulitisa, kod TAO upalni parametri, poput SE i CRP-a, obično su unutar normalnih vrijednosti. Po nekim dijagnostičkim kriterijima, povišene vrijednosti isključuju moguću dijagnozu TAO. Nekoliko istraživanja je objavilo povišene vrijednosti CRP kod bolesnika sa potvrđenom dijagnozom TAO, ali one su uglavnom bile u

korelaciji s akutnom fazom bolesti (6). Dokazano je da su razine d-dimera znatno povišene kod bolesnika s TAO. Međutim, budući da su d-dimeri nespecifični, klinička važnost niske razine d-dimera je da oni mogu biti negativan prediktor, a ne dijagnostički test za TAO (47).

#### **6.4. Biopsija**

Prije unapređenja tehnologije radiološkog snimanja, zlatni standard za potvrdu TAO bio je patohistološki nalaz. Danas je biopsija rijetko potrebna, no i dalje predstavlja jedini način za postavljanje definitivne dijagnoze. Osobito je preporučena kod bolesnika s neuobičajenom manifestacijom bolesti poput zahvaćanja velikih krvnih žila, nekoliko organskih sustava, starijom dobi ili uz dijabetes melitus (12).

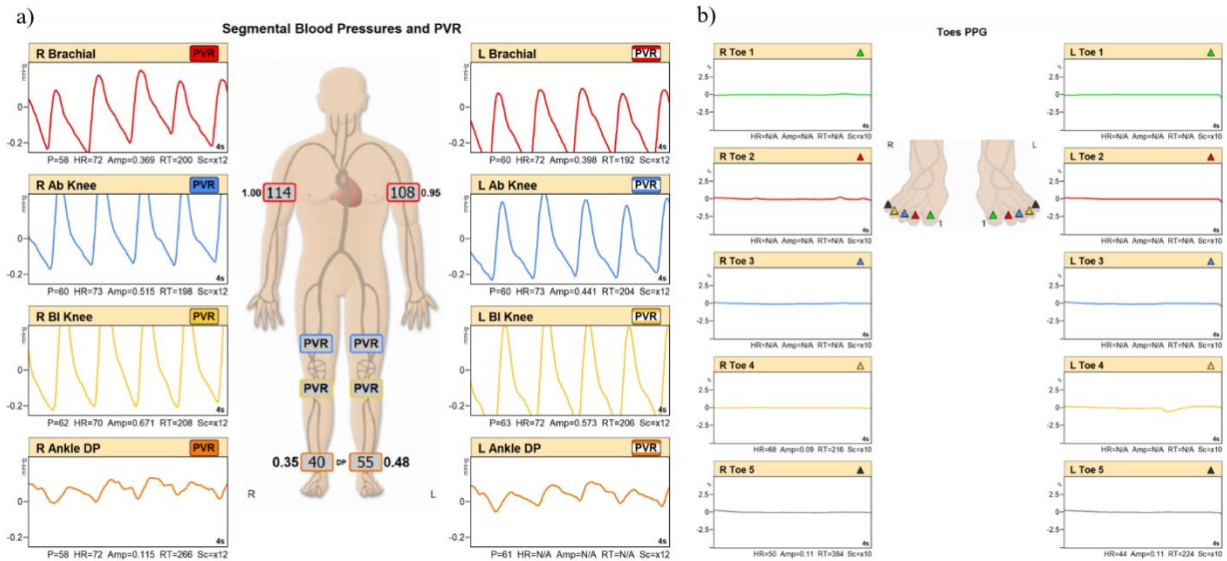
Najbolje je postaviti dijagnozu TAO prema lezijama akutne faze koje prikazuju patognomoničan nalaz upalnog i hipercelularnog okluzivnog tromba. Patološke promjene u TAO nisu ograničene samo na male i srednje arterije, već zahvaćaju i vene i periferne živce što je bitna karakteristika koja razlikuje TAO od ostalih vaskulitisa malih i srednjih krvnih žila. Uz to, TAO relativno pošteduje stijenku krvnih žila, ne uzrokuje fibrinoidnu nekrozu tunike medije te unutarnja elastična lamina ostaje neoštećena. U kasnoj fazi, promjene su nespecifične i TAO patohistološki nalikuju na ostale okluzivne PAD. Vidljiv je organizirani tromb s okludiranom žilom uz okolnu periarterijalnu fibrozu (2,12).

Biopsija ima nekoliko negativnih strana. Vaskularne lezije u TAO obično su segmentalne stoga su potrebne višestruke biopsije. Nadalje, nalaz u akutnoj fazi karakterističniji je od onog u kroničnoj fazi, no on se uglavnom ne viđa u amputiranim uzorcima, već samo na biopsijama dobivenim iz površinskog tromboflebitisa (46). Međutim, treba izbjegavati biopsije iz

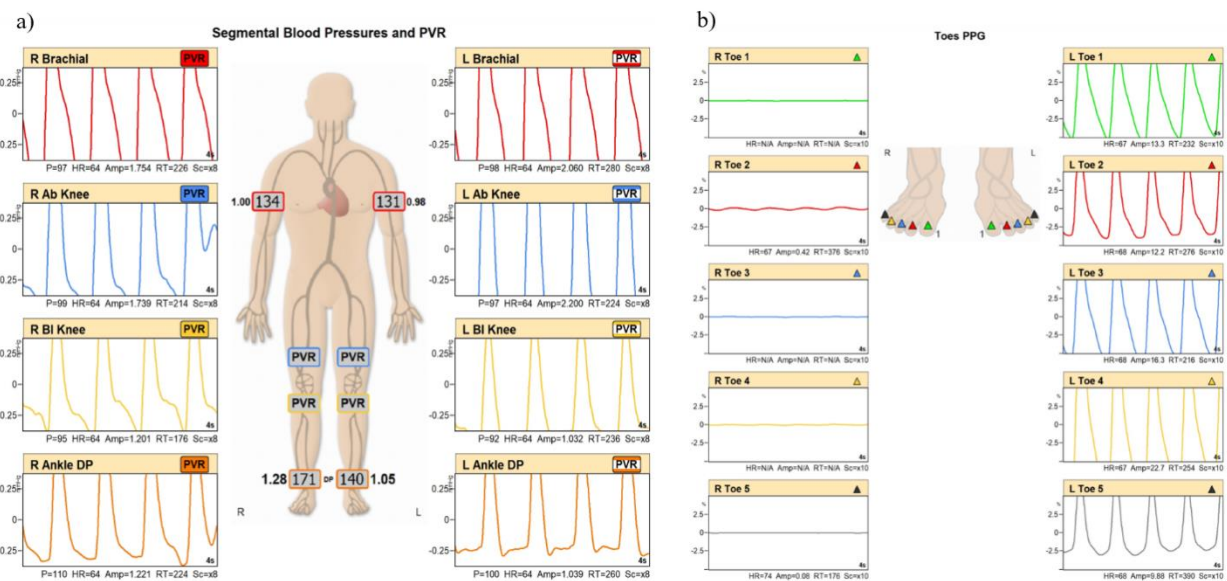
ishemičnog ekstremiteta i tromboflebitisa jer je zbog oslabljene cirkulacije povećan rizik od razvoja kroničnog ulkusa na mjestu biopsije (6,46). Stoga, iako histološki nalazi u TAO mogu pripomoći u dijagnozi bolesti, oni ne mogu biti glavni kriterij dijagnoze (46).

## **6.5. Vaskularna ispitivanja**

Pedobrahijalni indeks (engl. *ankle-brachial index*, ABI) je neinvazivna metoda za detekciju PAD. Bolesnici sa TAO obično imaju smanjen ABI što ukazuje na arterijsku okluziju ili hemodinamski značajnu stenozu. Normalna vrijednost ABI ne isključuje TAO jer bolest može biti limitirana na distalnu vaskulaturu niže od gležnja. U tom slučaju, procjena distalne cirkulacije zahtijevat će mjerenje krvnog tlaka na palcu ili fotopletizmografsku (engl. *photoplethysmography*, PPG) analizu pulsno vala na prstima. Smanjenje tlaka te prigušen ili odsutan pulsni val na jednom ili više prstiju ukazuje na digitalnu ishemiju povezanu s bolešću, no ne razlikuje TAO od ostalih stanja koja zahvaćaju arterije prstiju poput sklerodermije. Za daljnju evaluaciju razine i proširenosti bolesti može se obaviti segmentalno mjerenje tlakova i zračna pletizmografija (engl. *pulse volume recording*, PVR). Procjena bolesti na gornjim ekstremitetima obavlja se na sličan način određivanjem indeksa zapešće nadlaktica (engl. *wrist-brachial index*) (12).



Slika 2. a) ABI i PVR bolesnika s TAO ukazuju na smanjenu perfuziju na razini oba gležnja b) PPG istog bolesnika prikazuje obostrano snižene amplitude krivulja pulsog vala svih nožnih prstiju (iz arhive: Kabineta za neinvazivnu angiološku dijagnostiku Klinike za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb)



Slika 3. a) ABI i PVR bolesnika s TAO prikazuje normalan nalaz bez znakova ishemije do razine gležnjeva b) PPG istog bolesnika prikazuje snižene amplitude krivulja pulsno vala svih nožnih prstiju desnog stopala

(iz arhive: Kabineta za neinvazivnu angiološku dijagnostiku Klinike za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb)

## 6.6. Slikovne pretrage krvnih žila

Duplex Doppler ultrasonografija donjih i/ili gornjih ekstremiteta bolesnika s TAO može prikazati arterijsku okluziju bolesnog segmenta s normalnim izgledom proksimalnog dijela krvne žile, prisutnost ili odsutnost ateromatoznog plaka i luminalnog tromba, flebitis pa čak i kolateralizaciju zmijolikog izgleda ili poput vadičepa. Iako je sigurniji i manje invazivan, ultrazvuk za manu ima ovisnost interpretacije rezultata o vještini i iskustvu ultrasoničara te je ograničen užim prikazom za razliku od panoramskog prikaza kod angiografije.

CT angiografija (engl. *Computed Tomography Angiography*, CTA) i MR angiografija (engl. *Magnetic Resonance Angiography*, MRA), u usporedbi s ultrazvukom, imaju nešto lošiju prostornu rezoluciju, no pružaju širi prikaz. Ipak, CTA i MRA ne omogućuju dovoljnu razlučivost za vizualizaciju arterijskog stabla šaka i stopala, stoga je digitalna supstrakcijska angiografija (DSA) općenito preferirani angiografski modalitet za proučavanje anatomskih detalja vaskulature pacijenata s TAO.

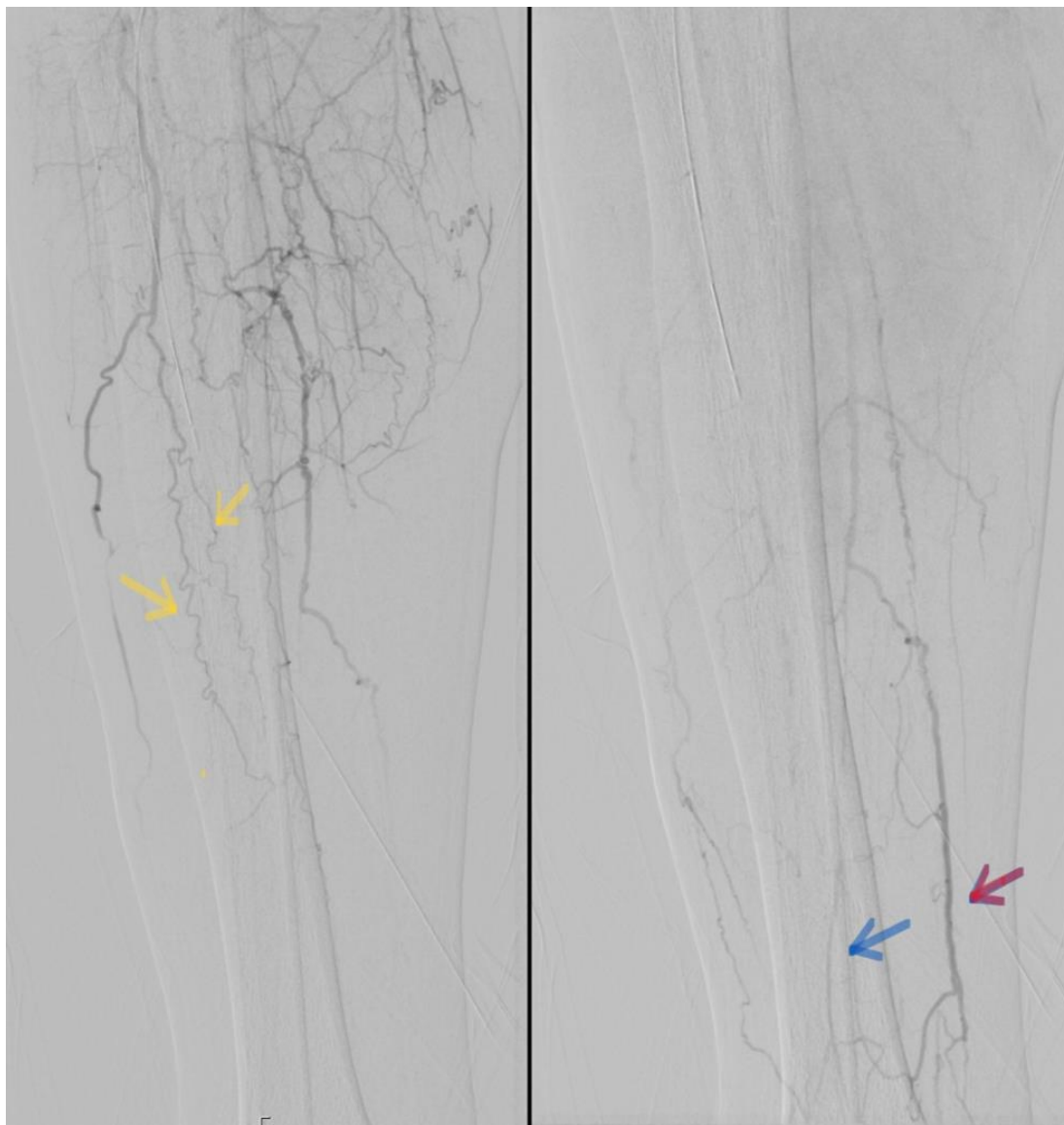
Svrha angiografije je da se isključi mogući proksimalni izvor embolusa i definira opseg bolesti. Zbog sklonosti zahvaćanja više udova, snima se cijela aorta te sva četiri ekstremiteta. Na udovima koji još nisu klinički zahvaćeni nerijetko se mogu vidjeti slične angiografske promjene.



Angiografska obilježja TAO su: nema znakova ateroskleroze, nema izvora za tromboemboliju (npr. aneurizme), prisutnost opstrukcije ili obliteracije malih i srednjih krvnih žila (plantarne, tibijalne, peronealne, palmarne, radijalne i ulnarne arterije), segmentalne okluzivne lezije između kojih su segmenti normalnog izgleda, kolaterale oko područja okluzije (klasično opisane kao zmijolike ili kolaterale poput vadičepa). Arteriografski nalaz upućuje na TAO, ali nije specifičan samo za njega. Sličan nalaz, uključujući i kolaterale poput vadičepa, može se pronaći kod pacijenata koji su konzumirali kokain, amfetamin ili kanabis (kanabis arteritis), skerodermije, kod CREST sindroma i SLE. U TAO kolaterale su obično manje od 1.5 mm i prate tijekom normalnih žila (Martorellov znak). Zbog velike sličnosti TAO i kanabis arteritisa, kod pacijenata s TAO, uvijek je dobro napraviti toksikološku analizu na prisutnost kanabisa (2,48).

Još je uvijek kontroverzno je li angiografija uopće potrebna te koju vrstu je bolje koristiti s obzirom na prednosti i mane svake pretrage.

Radi isključivanja proksimalnog izvora tromboembolije, uz angiografiju, dodatno je potrebno napraviti i ehokardiografiju (12).



Slika 4. DSA desne potkoljenice bolesnika s TAO, prikazane su kolaterale (žute strelice), distalni segment fibularne arterije (plava strelica) i distalni segment prednje tibijalne arterije (crvena strelica). Nijedna od tri magistralne arterije potkoljenice nisu u kontinuitetu.

(iz PACS arhive: Kliničkog zavoda za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb)

## **7. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA BUERGEROVE BOLEST**

U diferencijalnu dijagnozu TAO u obzir uglavnom dolaze stanja koja dovode do arterijske opstrukcije.

### **7.1. Vaskulitis**

Vaskulitis je upalni proces koji zahvaća stijenku krvne žile. Oštećene stijenke krvnih žila postaju sužene i dovode do ishemije i nekroze ili rjeđe mogu rupturirati i uzrokovati krvarenje. Može se pojaviti kao primarna bolest (bez prisustva neke druge osnovne bolesti) ili sekundarno (kao manifestacija autoimunih bolesti, malignih neoplazmi, infekcija ili lijekova). Mogu zahvaćati samo jedan organ ili više organskih sustava (sistemski vaskulitis). Prema veličini krvnih žila koje zahvaćaju, klasificiraju se u vaskulitise malih krvnih žila, vaskulitise srednje velikih krvnih žila i vaskulitise velikih krvnih žila. Također postoji nova grupa varijabilnih krvožilnih vaskulitisa bez predominantnog zahvaćanja određene vrste krvnih žila koji ubrajaju Behçetovu bolest i Coganov sindrom. (49,50).

Prema ovom opisu jasno je da TAO može vrlo nalikovati na primarni vaskulitis malih i srednjih krvnih žila, Takayasu arteritis (vaskulitis velikih krvnih žila) zbog zahvaćanja gornjih udova ili sekundarni sistemski vaskulitis, međutim nekim značajkama se bitno razlikuje od njih. Vaskulitisi se najčešće pojavljuju kod osoba srednje životne dobi, ali mogu se pojaviti u bilo kojoj dobnoj skupini, primjerice IgA vaskulitis je tipičan za vrlo mladu pedijatrijsku populaciju. Naspram tome, TAO je skloniji pojavljivanju kod mlađih muškaraca koji su, uz to, i pušači. Kod vaskulitisa moguć je širok opseg simptoma ovisno o tipu vaskulitisa i organskom sustavu koje je

zahvaćen. Sve vrste mogu imati dermatološke manifestacije, u vidu purpura, čvorića, urtikarije ili livedo reticularis-a. Neke vrste uopće ne pokazuju znakove ishemije koji su, s druge strane, tipični za TAO. Opći simptomi često su prisutni kod vaskulitisa, dok je to rijetkost u TAO. Laboratorijski nalaz vaskulitisa upućuje na upalu (anemija, leukocitoza, povišen CRP i ubrzana SE). Ovisno o etiologiji i zahvaćenosti organskih sustava, i ostali rutinski laboratorijski testovi mogu biti abnormalni te mogu biti prisutni cirkulirajući imunokompleksi i protutijela poput ANA, RF, anti-Scl-70, antineutrofilna citoplazmatska antitijela, IgA, IgE. U TAO upalni parametri su unutar granica normale, a serološki testovi na protutijela i imunološke markere za autoimune bolesti su negativni ili sniženi. Patohistološki nalaz vaskulitisa prikazuje panarteritis (upala koja zahvaća sve slojeve stijenke), miješani upalni infiltrat (mononukleari, polimorfonukleari, eozinofili, divovske stanice), fibrinoidnu nekrozu medije, isprekidanu unutarnju elastičnu laminu, izraženu proliferaciju intime koja može potpuno okludirati lumen. Navedene promjene mogu biti segmentalne (2,49,51). Također, loš terapijski odgovor na imunosupresivne lijekove umanjuje šansu da je riječ o vaskulitisu te ide više u prilog dijagnoze TAO (5).

## **7.2. Periferna arterijska bolest**

PAD je široki pojam koji obuhvaća djelomičnu ili potpunu opstrukciju jedne ili više perifernih arterija izuzev koronarnih arterija i podrazumijeva aterosklerotsku etiologiju. Najčešći oblik PAD je bolest arterija donjih ekstremiteta (engl. *lower extremity arterial disease*, LEAD). Najznačajniji čimbenici rizika su hiperlipidemija, hipertenzija, dijabetes melitus, kronična bolest bubrega i pušenje. Prisutnost više od 3 faktora povećava rizik nastanka LEAD 10 puta. Više od 80% bolesnika s LEAD su pušači ili bivši pušači, što otežava razlikovanje s TAO, no prisutnost

bilo kojeg dodatnog rizičnog čimbenika, prema kliničkim kriterijima, isključuje TAO. Većina pacijenata je starija od 60 godina, a prevalencija značajno raste s dobi. Intermitentne klaudikacije su klasični simptom LEAD, ali samo oko 10% pacijenata s LEAD ih prijavljuje. Približno 40% oboljelih uopće se ne žali na simptome u nogama, a 50% ima atipične simptome u nogama koji se razlikuju od klasičnih klaudikacija, poput boli pri naporu koja ne sprječava osobu da hoda, ne zahvaća listove ili ne prolazi unutar 10 minuta odmora. 11% bolesnika razvija kroničnu ugrožavajuću ishemiju ekstremiteta (engl. *chronic limb threatening ischemia*, CLTI). Značajke koje razlikuju TAO od ove bolesti uključuju lokalizaciju patologije (zahvaćanje donjih, ali i gornjih ekstremiteta), predilekcija prema distalnim arterijama uz očuvane normalne proksimalne arterije, nedostatak čimbenika rizika za aterosklerozu te dob nastupanja bolesti (19,52,53).

### **7.3. Tromboza i embolija**

Akutna ishemija je hitno stanje nastalo naglim smanjenjem perfuzije tkiva. Uzroci koji dovode do akutne ishemije su: embolija, tromboza, ozlijede arterija i kompartment sindrom. Izvor arterijske embolije može biti kardiogeni (tromb u lijevoj klijetki, miksom, atrijska fibrilacija, endokarditis, mehaničke valvule) ili arterijski (nestabilni aterosklerotski plak, iz aneurizmatičkih proširenja). Do arterijske tromboze također dovodi ateroskleroza, zatim, upalni procesi arterije te hiperkoagulabilna stanja (npr. antifosfolipidni sindrom, nasljedne trombofilije). Početak simptoma kod akutne ishemije udova (engl. *acute limb ischemia*, ALI) se razvija brzo, a oni uključuju bol u nozi, parestezije, slabost mišića, pa čak i paralizu zahvaćenog ekstremiteta. Odsutnost pulzacija distalno od okluzije, hladna i blijeda koža, smanjeni osjet i smanjena

motorika tipični su znakovi ALI poznati pod kraticom „6P“ (engl. *pain, pallor, pulselessness, poikilothermia, paresthesia, paralysis* (54–56).

TAO svojom tipičnom prezentacijom može oponašati ALI, dok atipičnom nalikuje na ishemiju visceralnih krvnih žila poput mezenterične akutne ishemije. Nagli nastup simptoma te zahvaćanje samo jednog uda sugerira da se vjerojatnije radi o akutnoj ishemiji. Razlikovanje od TAO ne predstavlja problem ukoliko se EKG-om, ehokardiografski, angiografski dokaže izvor tromboze odnosno embolije, a laboratorijskim pretragama isključe nasljedne ili stečene trombofilije (12,51).

#### **7.4. Kanabis arteritis**

Dugotrajna konzumacija kanabisa može dovesti do kanabis arteritisa, no zapravo vrlo je rijetka i među konzumentima kanabisa te je u literaturi opisano tek 50-tak slučajeva ove bolesti, od kojih su gotovo svi mladi muškarci (prijavljena su samo 3 slučaja kod žena) (18,57). Manifestira se identično kao TAO, započinjući intermitentnim klaudikacijama s razvojem distalne ishemije, nekroze i gangrene u kasnijoj fazi, a prijavljena je i pojava Raynaudovog fenomena i venske tromboze. Promjene su uglavnom lokalizirane ispod koljena, a na ultrazvuku ili angiografiji izgled lezija ta dva stanja se međusobno ne može razlikovati. Patohistološki obrasci nisu poznati budući da nije napravljeno mnogo biopsija (18,51). Postavljanje dijagnoze je zahtjevno jer se samo pomoću anamnestičkih podataka o konzumiranju kanabisa, bez drugih kardiovaskularnih rizika, i toksikološkog dokaza na prisutnost supstance u organizmu može diferencirati od TAO. Vaskulitisi uzrokovani kanabisom (kanabis arteritis) i kokainom sve su važniji jer mogu biti odgovorni za mnoge slučajeve PAD kod osoba mlađih od 50 godina. (51)

## **7.5. Ponavljajuća trauma**

Okupacijska anamneza nas može navesti o potencijalnom mehanizmu repetitivne traume koja je dovela do oštećenja malih krvnih žila. Primjerice, kod pojedinaca (češće muškaraca) koji su izloženi opetovanoj tupoj ozljede hipotenarne regije može se pojaviti rijedak oblik ishemije ulnarne arterije. Zahvaćeni su prsti dominantne ruke (obično 4. i/ili 5. prst, isključujući palac), a karakterizirana je s boli u toj regiji, parestezijama, poteškoćama s držanjem teških predmeta u ruci, vazomotornim poremećajima i netolerancijom na hladnoću te u uznapredovalim slučajevima simptomi mogu biti popraćeni trofičkim lezijama kože i nekrozom prstiju. Dijagnoza se postavlja na temelju angiografije koja prikazuje trombozu ili aneurizmu distalnog dijela ulnarne arterije (51).

## **7.6. Sindrom gornjeg torakalnog otvora**

Sindrom gornjeg torakalnog otvora je skupina poremećaja uzrokovana kompresijom neurovaskularnog snopa u prostoru između ključne kosti i prvog rebra. Kompresija može nastupiti kao rezultat anatomskih abnormalnosti, traume ili ponavljajućih radnji. U većini slučajeva (90–95%) očituje se neurološkim simptomima, a vaskularna zahvaćenost uočena je u 5–10% slučajeva. Manifestira se širokim rasponom simptoma ovisno koja je struktura komprimirana. Obično se bolesnici žale na bolove u ruci koji se pojačavaju u određenim položajima (TAO pacijenti se također žale da dolazi do pogoršanja boli zbog elevacije udova), parestezije, slabost i zamor, diskoloraciju (cijanoza), bljedilo kože, hladnoća ruke i ramena.

Provokacijski testovi mogu biti korisni, ali konačna dijagnoza se postavlja temeljem nalaza rendgenske snimke vrata, CT ili MR angiografijom ramenog obruča, ultrazvučnim pregledom protoka krvnih žila i elektromioneurografijom (51,58).



## 8. LIJEČENJE

Zbog nepoznate etiologije liječenje TAO predstavlja problem. Unatoč brojnim istraživanjima, postignut je vrlo mali napredak u načinu kako se TAO bolesnici liječe. Kao što je prethodno navedeno, izloženost duhanu glavni je čimbenik u patogenezi TAO pa se stoga liječenje bolesnika mora bazirati na strogoj apstinenciji od svih duhanskih proizvoda i kanabisa (2,59). Prestanak pušenja sam po sebi nije dovoljan da spriječi amputacije kod TAO pacijenata s CLTI te, osim prestanka pušenja, tim bolesnicima je potrebno ponuditi dodatne terapijske mogućnosti. One su ograničene na suportivnu njegu, farmakološku terapiju vazodilatatorima, intermitentnu pneumatsku kompresiju, perkutanu ili kiruršku revaskularizaciju, stimulaciju leđne moždine i perifernu periarterijalnu simpatektomiju (4,46,59). Ukratko, možemo reći da je prestanak pušenja jedini pravi lijek za TAO, dok su ostali pokušaji liječenja imaju samo palijativnu svrhu (12).

### 8.1. Lokalna njega rane

Bolesnike treba educirati o važnosti zaštite ekstremiteta i izlaganju ekstremnim temperaturama. Jednako je važan i odabir prikladne obuće jer ona igra ključnu ulogu u sprječavanju nastanka novih ozljeda. Provedba lokalnih mjera je važna za sprječavanje sekundarnih komplikacija, osobito u regijama zahvaćenim ishemijskim ulkusima ili nekrozom. (60). Kronične ulceracije liječe se debridmanom (kirurškom obradom rubova rane) i odgovarajućim previjanjem rane.

Intermitentna pneumatska kompresija (engl. *intermittent pneumatic compression*, IPC) je metoda koja cikličkom kompresijom prvenstveno podupire vensku cirkulaciju i prevenira nastanak ugrušaka (61). IPC kod TAO je korištena za poboljšavanje perfuzije u donjim ekstremitetima kod

bolesnika s teškom klaudikacijom ili CLTI s bolnim ulceracijama koji nisu kandidati za revaskularizaciju. Rezultati su zadovoljavajući, no trajanje liječenja u svrhu zacjeljivanja ulkusa je višemjesečno. Nasreću, bol se može smanjiti i prije završetka cijeljenja (12).

Terapija negativnim tlakom (engl. *vacuum-assisted closure*) sve se više primjenjuje i za liječenje otvorenih rana povezanih s TAO (62).

## **8.2. Prestanak konzumacije duhana**

Budući da je korelacija između pušenja i aktivnosti bolesti snažna, najveći prioritet u liječenju TAO ima učinkovit prestanak pušenja. Krucijalno je osvijestiti bolesnika o ulozi izloženosti duhanu te je potrebno objasniti kako jedino potpuna apstinencija od duhanskih proizvoda i kanabisa može zaustaviti napredovanje bolesti i znatno smanjiti vjerojatnost amputacije. Pušenje samo jedne ili dvije cigarete dnevno ili korištenje bezdimnog duhana je dovoljno da bolest dalje progredira. Čak i pasivno pušenje može pridonijeti tijeku bolesti (2,59). Nažalost, samo oko polovice pacijenata uspijeva dugoročno prestati pušiti (8). Stoga, pacijentima treba ponuditi dodatnu pomoć i savjetovanje kako bi prekinuli s korištenjem duhana. Nikotinsku nadomjesnu terapiju (transdermalni nikotinski flasteri, nikotinske žvakaće gume) treba izbjegavati jer i ona može održati bolest aktivnom. Farmakološka terapija (bupropion i vareniklin) je dozvoljena za tu indikaciju. Ukoliko se bolest i dalje pogoršava može se izmjeriti nikotin i kotinin u urinu kako bi sigurni da je bolesnik uistinu prestao pušiti (9,12).

### **8.3. Farmakološka terapija**

Farmakološka terapija vazodilatatorima koristi se u simptomatskoj terapiji TAO (12). Sistemski vazodilatatori mogu dovesti do generalizirane dilatacije žila proksimalno od okluzije ili dilatacije žila paralelnih s okluzivnom lezijom, stvarajući fenomen krađe u distalnim arterijama (2). Najviše ispitivani lijekovi za TAO su analozi prostaciklina i inhibitori fosfodiesteraze, dok se drugi vazodilatatori, poput blokatora kalcijevih kanala (engl. *calcium channel blockers*, CCB) i antagonista alfa adrenergičkih receptora, primjenjuju kod bolesnika s vazospazmom (12).

#### **8.3.1. Prostaciklini**

Prostanoidi djeluju tako da se vežu na specifične receptore na endotelu (uzrokujući vazodilataciju) i trombocitima (inhibirajući agregaciju trombocita), što uzrokuje prolazno povećanje arterijske periferne perfuzije. Arterijska vazodilatacija u ishemijskim područjima povećava perfuziju krvi i posljedično povećava šanse za zacjeljivanje ulkusa i ublažavanje boli u mirovanju. Inhibicija agregacije trombocita sprječava okluziju malih arterija i stoga stabilizira bolest (19).

Intravenski iloprost, sintetski analog prostaciklina, najbolje je proučen vazodilatator (12). Pacijenti liječeni iloprostom zapazili su značajno ublažavanje boli u mirovanju, poboljšanje trofičnih promjena distalnih ekstremiteta, a i smanjenu stopu amputacija (1,4,40). Terapija iloprostom najkorisnija je kod pacijenata s teškom ishemijom u početnoj fazi prestanka pušenja kako bi se usporio gubitak tkiva (12,40). Iloprost se smatra korisnom i sigurnom terapijom, no njegova praktičnost je ograničena te se ne primjenjuje rutinski kod TAO bolesnika (4,12). Zbog

kratkog poluživota, mora se davati kontinuiranom intravenskom infuzijom, a pacijente je pritom potrebno hospitalizirati (19). Za razliku od intravenskog, oralni prostaglandin nije toliko učinkovit za zacjeljivanje lezija (12).

Analozi prostaciklina (iloprost) i prostaglandina (alprostadir) prikazuju praktički iste učinke u ublažavanju boli i zacjeljivanju ishemijskih ulkusa kod TAO bolesnika, ali još ne postoje podatci o njihovoj razlici u smanjivanju rizika od amputacije (2).

### **8.3.2. Inhibitori fosfodiesteraze**

Cilostazol je selektivni inhibitor fosfodiesteraze 3 koji djeluje kao izravni arterijski vazodilatator te reverzibilno inhibira agregaciju trombocita (19). U jednom istraživanju cilostazol je smanjio ekspresiju upalnih medijatora u plazmi (63). Njegova uporaba u TAO pokazala je značajno poboljšanje intermitentnih klaudikacija i smanjenja boli te zacjeljivanja kroničnih ulkusa. Međutim, sigurnost dugotrajne terapije cilostazolom nije dokazana (2). Objavljeno da kako dugotrajno liječenje cilostazolom može izložiti TAO bolesnika riziku od razvoja dermalne gangrene (64).

Sildenafil i tadalafil, inhibitori fosfodiesteraze 5, potencijalno mogu pomoći ublažiti simptome Raynaudovog fenomena, ali zasad njihovi učinci kod TAO još nisu ispitivani (65).

### **8.3.3. Antagonisti endotelinskih receptora**

Bosentan, snažan antagonist receptora endotelina-A i endotelina-B, koristi za poboljšanje perfuzije u ishemijskim udovima zbog svojih selektivnih vazodilatacijskih i antitrombocitnih

učinaka. Poznato je da su u TAO povišene razine endotelina u serumu. Lijek je ispitan tek u par malih istraživanja koja su uključivala TAO bolesnike gdje je oko 80% bolesnika opazilo poboljšanje cijeljenja trofičnih lezija. Preliminarni podaci sugeriraju da se bosentan može smatrati terapijskom opcijom za liječenje slučajeva teškog TAO otpornog na konvencionalno liječenje, no potrebno je provesti istraživanja na većem broju pacijenata (2,19,66).

#### **8.3.4. Blokatori kalcijevih kanala**

CCB (kao što su nifedipin i amlodipin) trebalo bi se koristiti za simptomatsko liječenje kada je prisutan značajan vazospazam kao manifestacija Raynaudovog fenomena (2,46).

#### **8.3.5. Analgetici**

Analgezija je često problem, a standardni analgetici su uglavnom neučinkoviti. Važno je napomenuti da iako poboljšanje cirkulacije kod TAO pacijenata može pridonijeti cijeljenju ishemijskih ulkusa, ne dovodi nužno do ublažavanja boli. U određenim slučajevima pacijenti mogu osjetiti trajnu intenzivnu bol koja značajno otežava njihove svakodnevne aktivnosti, čak i uz druge znakove poboljšanja. Unatoč uključenosti upale u patogenezi TAO, ne postoje istraživanja koja bi pružila dokaze o učinkovitosti nesteroidnih protuupalnih lijekova (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAIDs) za kontrolu boli kod TAO. Trenutni lijekovi izbora za jaku ishemijsku bol jesu kombinacije oralnih opioidnih analgetika s NSAID (2).

### **8.3.6. Antibiotička terapija**

Iako postoje prijedlozi da patogeni doprinose razvoju TAO, trenutno nema dokaza koji podupiru učinkovitost antibiotske terapije (2). Jedno istraživanje koje je zanimala poveznica TAO i rikecijalnih infekcija tvrdi kako doksaciklin ima izvrstan učinak na kontrolu boli u mirovanju te predlaže ovu terapiju za pacijente sa refraktornom boli koja ne odgovara na opioidne analgetike (15).

## **8.4. Intervencije**

### **8.4.1. Kirurška revaskularizacija**

Revaskularizacija se rijetko razmatra kao opcija liječenja TAO zbog difuznog segmentalnog karaktera zahvaćenosti malih i srednjih krvnih žila ekstremiteta i nedostatka odgovarajuće ciljane žile za prenosnicu. Visok postotak neuspjeha prenosnice (62%) može se pripisati nekoliko čimbenika, od kojih je jedan činjenica da se distalna anastomoza obično izvodi na bolesnoj arteriji koja je sklona čestim vazospazmima. Osim toga, korištenje površinskih vena koje su u TAO podložne upali (tromboflebitisu) kao prenosnice može dodatno pridonijeti lošem ishodu (67). Uz to, revaskularizacija nije preporučljiva zato što većina TAO pacijenata ima dobre rezultate s prestankom pušenja. Kada je operacija prenosnice tehnički izvediva, a autologna površinska vena dostupna, revaskularizacija je razumna opcija kod odabranih bolesnika (1,2,4). Iako tipične angiografske značajke uključuju bilateralno simetrično zahvaćanje infrapoplitealnih žila, mogu biti zahvaćene i veće žile. U jednom istraživanju, od 83 bolesnika s TAO, jedna

trećina je imala distalnu ciljnu arteriju moguću za revaskularizaciju. Prednja tibijalna arterija i peronealna arterija bile su najčešće prikladne ciljne žile (68). Mnoga istraživanja su pokazala zadovoljavajuće rezultate s dobrom dugotrajnom prohodnošću i cijeljenjem ulkusa. Od onih pacijenata koji su bili podvrgnuti revaskularizaciji, značajan broj je izbjegao amputaciju i bio bez simptoma (69,70).

#### **8.4.2. Endovaskularna intervencija**

Perkutana transluminalna angioplastika (engl. *percutaneous transluminal angioplasty*, PTA) izvediva je i učinkovita u odabranim slučajevima TAO, a može se kombinirati s intraarterijskom infuzijom fibrinolitičkih sredstava (2,4). Stentiranje se ne preporučuje zbog upale i sklonosti zgrušavanju (71). U istraživanju sa 17 TAO bolesnika postignut je tehnički uspjeh u 95% slučajeva. Nije bilo smrtnosti ili komplikacija povezanih s postupkom, a kliničko poboljšanje postignuto je u 16 od 19 uspješno liječenih udova (84,2%), što je rezultiralo 100% stopom spašavanja udova (72). Dugoročna učinkovitost PTA je upitna i nedovoljno ispitana kod TAO bolesnika (73).

#### **8.4.3. Digitalna periarterijska simpatektomija**

Simpatektomija se može izvesti kako bi se smanjio arterijski spazam. Pokazalo se da simpatektomija kod nekih pacijenata pruža kratkotrajno ublažavanje boli i pospješuje zacjeljivanje ulkusa. Međutim, periarterijska simpatektomija ostaje kontroverzna, bez dogovora

o indikacijama, opsegu disekcije, najboljeg načina mjerenja uspjeha i dugoročnih rezultata (2,4,13).

#### **8.4.4. Stimulacija leđne moždine**

Stimulacija leđne moždine (engl. *spinal cord stimulation*, SCS) je tehnika pomoću koje se moduliraju bolni podražaji, a inhibicijom simpatičke vazokonstrukcije može se poboljšati periferna mikrocirkulacija. Trenutna istraživanja usmjerena su na kontrolu boli kod teškog TAO (11). U istraživanju na 29 TAO bolesnika pokazalo se kako SCS, ne samo da pomaže u ublažavanju boli, već također ima ulogu u poboljšanju regionalne perfuzije, čime se povećava zacjeljivanje trofičnih ulkusa i izbjegavanje amputacije (11,74).

#### **8.5. Eksperimentalna terapija**

Eksperimentalna istraživanja otkrila su da izravno uvođenje mononuklearnih stanica koštane srži srži (engl. *bone marrow-derived mononuclear cells*, BM-MNC), uključujući endotelne progenitorske stanice, u ishemijske udove dovodi do značajnog povećanja formiranja kolateralnih krvnih žila što u konačnici dovodi do poboljšane perfuzije i smanjenja broja potrebnih amputacija. (16,75). Iako je potrebno provesti još istraživanja o dugoročnim rezultatima kod TAO bolesnika, postojeća istraživanja zaključuju da je nakon desetogodišnjeg praćenja postupak stanične terapije siguran, ishemijske ulkusne rane kod pacijenata su potpuno zacijelile, 85.3% ispitanika nije zahtijevalo amputaciju, a pacijenti su imali bolju kvalitetu života



(75,76). Učinkovitost implantacije BM-MNC u liječenju CLTI koja je posljedica TAO značajno je bolja u usporedbi s njegovom učinkovitošću kod bolesnika s aterosklerotskom PAD (77).

## 9. PROGNOZA

Iako je bolest neizlječiva, općenito se smatra da nije opasna po život. Međutim, kod rijetkih atipičnih prezentacija, gdje TAO zahvaća visceralne krvne žile poput cerebralnih, koronarnih ili mezenteričnih, može doći do smrtnog ishoda. (2) Između 1999. i 2007., prema Američkim Centrima za kontrolu i prevenciju bolesti, TAO je uzrokovao 117 smrti u Sjedinjenim Američkim Državama (40). TAO ne smanjuje očekivani životni vijek, ali često dovodi do dugotrajne invalidnosti (2,46). Činjenica da bolest pogađa mlađe osobe predstavlja ozbiljan medicinski, ekonomski i socijalni problem. Statistički je dokazano da su amputacije povezane sa gubitkom ili promjenom radnog mjesta (78,79).

Odluka o amputaciji još je jedan izazov u TAO-u. Povremeno se nožni prsti podvrgnu auto-amputaciji što je manje traumatično i povećava šanse za preživljavanje ekstremiteta. Jedna od prevladavajućih zabluda među zdravstvenim radnicima jest da izvođenje manjih amputacija i ekscizija gangrenoznog tkiva može zaustaviti napredovanje bolesti, stvoriti povoljnu situaciju za početak cijeljenja i ograničiti ga na prednji dio stopala. Ponekad bolesnik inzistira na amputaciji u nadi da će mu to ublažiti bol, no amputacija ne mora nužno dovesti do značajnog smanjenja boli. Manje amputacije mogu precipitirati razvoj ulkusa koji ne zacjeljuje i dovesti do progresije gangrene prema prednjem dijelu stopala te u konačnici rezultirati amputacijom ispod koljena (2). Nekoliko istraživanja proučavalo je ishode TAO pacijenata. Najveće je retrospektivno francusko istraživanje (1970.-2016.) koje se sastojalo od 224 TAO bolesnika. Stopa amputacije nakon 5, 10 i 15 godina bila je 15%, 26%, odnosno 34%. Pacijenti koji su prestali pušiti imali su znatno niži rizik od amputacija u odnosu na pušače. Bivši pušači nisu doživjeli amputaciju unutar 4 godine nakon prestanka pušenja. Osim toga, u vrijeme prve amputacije 90% pacijenata su bili pušači.

Multivarijatna analiza ukazala je da su rasa i infekcija prediktori loše prognoze. Pacijenti koji nisu bijelci imali su 2 puta veći rizik od vaskularnih događaja nego pacijenti bijele rase, no s opaskom da se možda radi o drugim faktorima povezanim s rasom (npr. socioekonomski status). Infekcija udova pri dijagnozi bila je povezana s 4 puta većim rizikom od amputacije. Također, konzumacija kanabisa nije bila povezana s lošijom prognozom. (8)

U starijem retrospektivnom istraživanju (1978.-2001.) od 110 bolesnika, stope amputacije su nešto veće. Ukupno je 43% osoba bilo je podvrgnuto amputaciji, a 19% onih koji su nastavili pušiti zahtijevali su visoku amputaciju (79).

Samo je jedno istraživanje, provedeno na 111 bolesnika, otkrilo skraćen očekivani životni vijek (prosječna dob smrti bila je 52 godine) kod pacijenata s TAO u usporedbi s ostatkom populacije u Sjedinjenim Američkim Državama (80).

## 10. ZAKLJUČAK

Zbog rijetke pojavnosti, TAO je nedovoljno proučena bolest. Etiopatogeneza TAO je komplicirana i specifični patogenetski mehanizmi u podlozi bolesti još su nerazjašnjeni, no postoji vrlo jasna i jaka povezanost s uporabom duhana. Ograničeno poznavanje bolesti otežava ranu dijagnozu i odgovarajuće liječenje. Pravovremena dijagnoza igra ključnu ulogu u učinkovitom liječenju TAO jer će rani prestanak pušenja zaustaviti napredovanje bolesti i potrebu za budućim amputacijama. U budućnosti bi se naglasak svakako trebao staviti na jasnije definiranje dijagnostičkih kriterija. Iako je TAO povezan s visokim stopama amputacija, istraživanja pokazuju da je očekivani životni vijek pacijenata s TAO usporediv s osobama iste dobi bez te bolesti. Potrebno je istaknuti da se TAO pojavljuje kod relativno mladih osoba koje, zbog teških komplikacija bolesti, mogu naići na probleme na radnom mjestu te imati značajno smanjenu kvalitetu života. TAO predstavlja jedinstven i izazovan klinički entitet koji zahtijeva daljnja znanstvena istraživanja na većim uzorcima ispitanika kako bi se otkrila njezina patogeneza, razvili ciljani terapijski protokoli i poboljšali dugoročni ishodi. Iako se radi o rijetkoj bolesti, važno je podići svijest među zdravstvenim radnicima i općom populacijom s ciljem postavljanja što ranije dijagnoze i pravovremene intervencije, a u konačnici i moguće prevencije bolesti.

## **11. ZAHVALE**

Prije svega zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Majdi Vrkić Kirhmajer na velikoj ljubaznosti, uloženom trudu i pomoći u pisanju diplomskog rada. Zahvaljujem svojim roditeljima koji su od prvog dana vjerovali u mene i bili mi velika podrška tijekom ovih šest godina studiranja. Zahvaljujem i ostalim članovima obitelji koji su me bodrili u teškim trenucima, na njihovom strpljenju i razumijevanju. Hvala kolegama i dragim prijateljima čija su mi motivacija i druženje olakšali ovaj studij.

## 12. LITERATURA

1. Piazza G, Creager MA. Thromboangiitis obliterans. *Circulation*. 2010 Apr 27;121(16):1858–61.
2. Fazeli B, Poredos P, Patel M, Klein-Weigel P, Catalano M, Stephen E, i sur. Milestones in thromboangiitis obliterans: a position paper of the VAS-European independent foundation in angiology/vascular medicine. *Int Angiol*. 2021 Oct;40(5):395–408.
3. Dargon PT, Landry GJ. Buerger's disease. *Ann Vasc Surg*. 2012 Aug;26(6):871–80. doi: 10.1016/j.avsg.2011.11.005. Epub 2012 Jan 27.
4. Rodoplu O, Yildiz CE, Oztas DM, Conkbayir C, Unal O, Ulukan MO, i sur. The Efficacy of Percutaneous Transluminal Angioplasty on the Limb Salvage and Recovery of Symptoms in Patients With Buerger's Disease With Critical Limb Ischemia. *J Invasive Cardiol*. 2020 Jun;32(6):E158–67.
5. Stvrtinova V, Mareschova K, Hasakova J. Thromboangiitis obliterans - what do we know 110 years after the description of the disease by Leo Buerger. *Bratisl Lek Listy*. 2018;119(10):670.
6. Fazeli B, Ligi D, Keramat S, Maniscalco R, Sharebiani H, Mannello F. Recent Updates and Advances in Winiwarter-Buerger Disease (Thromboangiitis Obliterans): Biomolecular Mechanisms, Diagnostics and Clinical Consequences. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Sep 22;11(10):1736.
7. Bergère G, Toquet C, Hoffmann C, Bressollette L, Raimbeau A, Durant C, i sur. Effect of cannabis consumption on characteristics and evolution of thromboangitis obliterans. *Vasa*. 2021 Jul;50(4):301–5. doi: 10.1024/0301-1526/a000948. Epub 2021 Mar 19.

8. Le Joncour A, Soudet S, Dupont A, Espitia O, Koskas F, Cluzel P, i sur. Long-Term Outcome and Prognostic Factors of Complications in Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease): A Multicenter Study of 224 Patients. *J Am Heart Assoc.* 2018 Dec 4;7(23):e010677.
9. Olin JW. Thromboangiitis Obliterans: 110 Years Old and Little Progress Made. *J Am Heart Assoc.* 2018 Dec 4;7(23):e011214.
10. Watanabe Y, Miyata T, Shigematsu K, Tanemoto K, Nakaoka Y, Harigai M, i sur. Current Trends in Epidemiology and Clinical Features of Thromboangiitis Obliterans in Japan - A Nationwide Survey Using the Medical Support System Database. *Circ J.* 2020 Sep 25;84(10):1786–96. doi: 10.1253/circj.CJ-19-1165. Epub 2020 Sep 1.
11. Vijayakumar A, Tiwari R, Kumar Prabhuswamy V. Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease)—Current Practices. *Int J Inflam.* 2013 Sep 11;2013:e156905. doi: 10.1155/2013/156905. Epub 2013 Sep 11.
12. Olin JW. Thromboangiitis obliterans (Buerger disease). [ažurirano 21.6.2021.; pristupljeno 26.01.2023.]. U: Eidt JF, Mills JL, Creager MA, Collins KA, ur. UpToDate [internet]. Waltham (MA): UpToDate; c2021. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/thromboangiitis-obliterans-buerger-disease?search=thromboangiitis%20obliterans&source=search\\_result&selectedTitle=1~23&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/thromboangiitis-obliterans-buerger-disease?search=thromboangiitis%20obliterans&source=search_result&selectedTitle=1~23&usage_type=default&display_rank=1)
13. Salimi J, Cheraghali R, Omrani Z, Farshidmehr P, Afghani R. Surgical Treatment Options for Buerger's Disease (Experience with 315 Cases in Iran). *Med J Islam Repub Iran* [internet]. 2022 Nov 14 [pristupljeno 20.05.2023.];36:134. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9719581/>

14. Ghoneim BM, Karmota AG, Abuhadema AM, Shaker AA, Abdelmawla HM, Nasser MM, i sur. Management of Buerger's Disease in Endovascular Era. *Int J Angiol*. 2019 Sep;28(3):173–81. doi: 10.1055/s-0039-1685200. Epub 2019 Apr 19.
15. Chung MH, Lee JS, Kang JS. Buerger's Disease May be a Chronic Rickettsial Infection with Superimposed Thrombosis: Literature Review and Efficacy of Doxycycline in Three Patients. *Infect Chemother*. 2022 Mar;54(1):20–58.
16. Puéchal X, Fiessinger JN. Thromboangiitis obliterans or Buerger's disease: challenges for the rheumatologist. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Feb;46(2):192–9.
17. Tavakoli H, Rezaii J, Esfandiari K, Salimi J, Rashidi A. Buerger's disease: a 10-year experience in Tehran, Iran. *Clin Rheumatol*. 2008 Mar;27(3):369–71. doi: 10.1007/s10067-007-0784-x. Epub 2008 Jan 3.
18. Banana Y, Bashir H, Boukabous S, Rezziki A, Benzirar A, El Mahi O. Cannabis arteritis: A case report and brief review of the literature. *Ann Med Surg (Lond)* [internet]. 2022 Mar 28 [pristupljeno 06.06.2023.];76:103523. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2049080122002837?via%3Dihub>
19. Cacione DG, Macedo CR, do Carmo Novaes F, Baptista-Silva JC. Pharmacological treatment for Buerger's disease. 2020 May 4. [pristupljeno 05.06.2023.]. U: *Cochrane Database Syst Rev* [internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; c2020 May 4;5(5):CD011033. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011033.pub4/full>
20. Mohareri M, Mirhosseini A, Mehraban S, Fazeli B. Thromboangiitis obliterans episode: autoimmune flare-up or reinfection? *Vasc Health Risk Manag* [internet]. 2018 Sep 28



[pristupljeno 20.05.2023.];14:247–51. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6168068/>

21. Nordquist H, Jamil RT. Biochemistry, HLA Antigens [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [pristupljeno 10.06.2023]. Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546662/>
22. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadi M, Rahimi HR, Esmaeili H, Mahmoudi M, Saeed Modagheh MH, i sur. The Association of HLA-A, B and DRB1 with Buerger's Disease. *Rep Biochem Mol Biol*. 2019 Jul;8(2):153–60.
23. Adigüzel Y, Yilmaz E, Akar N. Effect of eNOS and ET-1 polymorphisms in thromboangiitis obliterans. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010 Feb;16(1):103–6. doi: 10.1177/1076029609336854. Epub 2009 Jun 10.
24. Shapouri-Moghaddam A, Saeed Modagheh MH, Rahimi HR, Ehteshamfar SM, Tavakol Afshari J. Molecular mechanisms regulating immune responses in thromboangiitis obliterans: A comprehensive review. *Iran J Basic Med Sci*. 2019 Mar;22(3):215–24.
25. Wu S, Sun X, Wu W, Shi D, Jiang T. Effect of revascularization on IL-6 and TNF- $\alpha$  in patients with thromboangiitis obliterans. *Exp Ther Med*. 2018 Apr;15(4):3947–51. doi: 10.3892/etm.2018.5877. Epub 2018 Feb 20.
26. Shi S, Song L, Liu Y, He Y. Cotinine aggravates inflammatory response in thromboangiitis obliterans through TLR-4/MyD88/NF- $\kappa$ B inflammatory signaling pathway. *Int Angiol*. 2020 Jun;39(3):261–2. doi: 10.23736/S0392-9590.20.04327-8. Epub 2020 Mar 26.

27. Ketha SS, Cooper LT. The role of autoimmunity in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Ann N Y Acad Sci.* 2013 May;1285:15–25. 10.1111/nyas.12048. Epub 2013 Mar 19.
28. Micco PD, Fiore RD, Micco GD, Cardillo G, Bellia C, Quaranta S, i sur. Buerger's Disease and Hyperhomocysteinemia: Is there a Relationship? *The Open Atherosclerosis & Thrombosis Journal.* 2008 Dec 31;1: 6-8.
29. Dellalibera-Joviliano R, Joviliano EE, Silva JS, Evora PRB. Activation of cytokines corroborate with development of inflammation and autoimmunity in thromboangiitis obliterans patients. *Clin Exp Immunol.* 2012 Oct;170(1):28–35.
30. Igari K, Kudo T, Toyofuku T, Inoue Y. Endothelial dysfunction in patients with Buerger disease. *Vasc Health Risk Manag [internet].* 2017 Aug 23 [pristupljeno 14.06. 2023.];13:317–23. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5574590/>
31. Guo Y, Dai Y, Lai J, Fan Y. Study about correlation of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and anticardiolipin antibodies with thromboangiitis obliterans. *Vascular.* 2013 Dec;21(6):363–8.
32. Maslowski L, McBane R, Alexewicz P, Wysokinski WE. Antiphospholipid antibodies in thromboangiitis obliterans. *Vasc Med.* 2002;7(4):259–64.
33. Pereira de Godoy JM, Braile DM. Buerger's disease and anticardiolipin antibodies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2009 Oct;10(10):792–4.
34. Iwai T, Umeda M, Inoue Y; Tokyo Medical and Dental University Buerger Disease Research Group. Pathogenic Mechanism of the Artery and the Vein in Buerger Disease: Our Hypothesis. *Angiol.* 2014;2(3):1-4.

35. Liew NC, Lee L, Nor Hanipah Z, Gee T, Jabar MF. Pathogenesis and Management of Buerger's Disease. *Int J Low Extrem Wounds*. 2015 Sep;14(3):231–5. doi: 10.1177/1534734615599654. Epub 2015 Aug 11.
36. Kim DH, Ko YG, Ahn CM, Shin DH, Kim JS, Kim BK, i sur. Immediate and late outcomes of endovascular therapy for lower extremity arteries in Buerger disease. *J Vasc Surg*. 2018 Jun;67(6):1769–77. doi: 10.1016/j.jvs.2017.09.020. Epub 2017 Nov 20.
37. Stefancik R. Thromboangiitis Obliterans: Changing Demographics for a Preventable Disease. *Cureus*. 2019 Jan 11;11(1):e3869.
38. Olin JW. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med*. 2000 Sep 21;343(12):864–9.
39. Sasaki S, Sakuma M, Yasuda K. Current status of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) in Japan. *Int J Cardiol*. 2000 Aug 31;75 Suppl 1:S175-181.
40. Oaja E, Muco E, Hashmi MF. Buerger Disease [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Feb 19 [pristupljeno 03.06.2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430858/>
41. Le Joncour A, Espitia O, Soudet S, Cacoub P, Lambert M, Saadoun D. Women and Pregnancy in Thromboangiitis Obliterans. *J Vasc Res*. 2021;58(2):131–3. doi: 10.1159/000512596. Epub 2021 Jan 12.
42. Tekin Aİ, Arslan Ü. Coronary Artery Dissection in a Patient with Buerger's Disease. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2019 Jan-Feb;34(1):114–7.
43. Fakour F, Fazeli B. Visceral bed involvement in thromboangiitis obliterans: a systematic review. *Vasc Health Risk Manag* [internet]. 2019 Aug 15 [pristupljeno

20.05.2023.];15:317–53. Dostępno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6699490/>

44. Szydełko-Paśko U, Przeździecka-Dołyk J, Małecki R, Szuba A, Misiuk-Hojło M. Ocular Manifestations of Buerger’s Disease - A Review of Current Knowledge. *Clin Ophthalmol* [internet]. 2022 Mar 18 [pristupljeno 20.05.2023.];16:851–60. Dostępno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8939870/>
45. Ziaeemehr A, Sharebiani H, Taheri H, Fazeli B. Secondary Infertility: A Neglected Aspect of Buerger’s Disease. *Rep Biochem Mol Biol*. 2022 Jul;11(2):246–51.
46. Fazeli B, Dadgar Moghadam M, Niroumand S. How to Treat a Patient with Thromboangiitis Obliterans: A Systematic Review. *Ann Vasc Surg*. 2018 May;49:219–28. doi: 10.1016/j.avsg.2017.10.022. Epub 2018 Feb 5.
47. Emmanuel A, Selvaraj D, Sen I, Agarwal S, Stephen E, Kota A, i sur. D-dimer levels in patients with thromboangiitis obliterans. *Natl Med J India*. 2019 May-Jun;32(3):134–6.
48. Dimmick SJ, Goh AC, Cauzza E, Steinbach LS, Baumgartner I, Stauffer E, i sur. Imaging appearances of Buerger’s disease complications in the upper and lower limbs. *Clin Radiol*. 2012 Dec;67(12):1207–11. doi: 10.1016/j.crad.2012.04.005. Epub 2012 Jul 9.
49. Shavit E, Alavi A, Sibbald RG. Vasculitis-What Do We Have to Know? A Review of Literature. *Int J Low Extrem Wounds*. 2018 Dec;17(4):218–26. doi: 10.1177/1534734618804982. Epub 2018 Dec 3.
50. AMBOSS GmbH. Vasculitides [internet]. AMBOSS GmbH. c2020 [pristupljeno 15.06.2023.]. Dostępno na: <https://www.amboss.com/us/knowledge/Vasculitides>

51. Małecki R, Kluz J, Przeździecka-Dołyk J, Adamiec R. The Pathogenesis and Diagnosis of Thromboangiitis obliterans: Is It Still a Mystery? *Adv Clin Exp Med*. 2015 Nov-Dec;24(6):1085–97.
52. Firnhaber JM, Powell CS. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019 Mar 15;99(6):362–9.
53. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, i sur. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018 Mar 1;39(9):763-816.
54. McNally MM, Univers J. Acute Limb Ischemia. *Surg Clin North Am*. 2018 Oct;98(5):1081–96.
55. Lyaker MR, Tulman DB, Dimitrova GT, Pin RH, Papadimos TJ. Arterial embolism. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2013 Jan;3(1):77–87.
56. Creager MA, Kaufman JA, Conte MS. Clinical practice. Acute limb ischemia. *N Engl J Med*. 2012 Jun 7;366(23):2198–206.
57. El Omri N, Eljaoudi R, Mekouar F, Jira M, Sekkach Y, Amezyane T, i sur. Cannabis arteritis. *Pan Afr Med J [internet]*. 2017 Feb 1 [pristupljeno 17.06.2023.];26:53. Dostupno na: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/26/53/full/>

58. Cleveland Clinic. Thoracic Outlet Syndrome (TOS): What You Need to Know [internet]. Cleveland: Cleveland Clinic; 03.05.2023. [pristupljeno 23.06.2023.]. Dostupno na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17553-thoracic-outlet-syndrome-tos>
59. Jaroonwanichkul S, Hall JC. Decreasing tobacco use promotes ulcer healing in a patient with Buerger's disease. *Clin Case Rep.* 2023 Feb 23;11(2):e6999.
60. Parvin SD. Buerger's disease. U: Earnshaw JJ, ur. *Rare Vascular Disorders: A practical guide for the vascular specialist.* Shrewsbury: tfm Publishing Limited; 2005. Str. 293-301.
61. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, i sur. *Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia.* *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019 Jul;58(1S):S1-S109.e33. Canter HI, Isci E, Erk Y. Vacuum-assisted wound closure for the management of a foot ulcer due to Buerger's disease. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2009 Feb;62(2):250–3. doi: 10.1016/j.bjps.2007.09.031. Epub 2007 Nov 5.
62. Canter HI, Isci E, Erk Y. Vacuum-assisted wound closure for the management of a foot ulcer due to Buerger's disease. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2009 Feb;62(2):250–3. doi: 10.1016/j.bjps.2007.09.031. Epub 2007 Nov 5.
63. Song F, Ji B, Chen T. Cilostazol on the expression of ICAM-1, VCAM-1 and inflammatory factors in plasma in patients with thromboangiitis obliterans. *Exp Ther Med.* 2018 Sep;16(3):2349–54. doi: 10.3892/etm.2018.6436. Epub 2018 Jul 11.
64. Fazeli B, Keramat S, Assadi L, Taheri H. Angiogenesis induction in Buerger's disease: a disease management double-edged sword? *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Aug 5;14(1):189.
65. Roustit M, Blaise S, Allanore Y, Carpentier PH, Caglayan E, Cracowski JL. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon:

- systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct;72(10):1696–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202836. Epub 2013 Feb 20.
66. Narváez J, García-Gómez C, Álvarez L, Santo P, Aparicio M, Pascual M, i sur. Efficacy of bosentan in patients with refractory thromboangiitis obliterans (Buerger disease): A case series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Nov;95(48):e5511.
67. 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 Feb;13(2):186–92.
68. Dsouza RJ, Premkumar P, Samuel V, Kota A, Agarwal S. Patterns of arterial involvement and feasibility of revascularization in thromboangiitis obliterans: a tertiary care centre experience. *ANZ J Surg*. 2020 Dec;90(12):2506–9. doi: 10.1111/ans.16417. Epub 2020 Nov 11.
69. Mirault T, Delahaye M, Suduca M, Mortelette H, Courtois MC, Galloula A, i sur. P5187 Efficacy and potency of revascularisation in patients with thromboangiitis obliterans (Buerger disease). *Eur Heart J*. 2017 Aug 29;38 Suppl 1: ehx493.P5187
70. Lee CY, Choi K, Kwon H, Ko GY, Han Y, Kwon TW, i sur. Outcomes of endovascular treatment versus bypass surgery for critical limb ischemia in patients with thromboangiitis obliterans. *PloS One* [internet]. 2018 [pristupljeno 22.06.2023.];13(10):e0205305. Dostupno na: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0205305>
71. Yuan L, Bao J, Zhao Z, Lu Q, Feng X, Jing Z. Clinical results of percutaneous transluminal angioplasty for thromboangiitis obliterans in arteries above the knee.

- Atherosclerosis. 2014 Jul;235(1):110–5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.006. Epub 2014 Apr 26.
72. Graziani L, Morelli L, Parini F, Franceschini L, Spano P, Calza S, i sur. Clinical outcome after extended endovascular recanalization in Buerger's disease in 20 consecutive cases. *Ann Vasc Surg.* 2012 Apr;26(3):387–95. doi: 10.1016/j.avsg.2011.08.014. Epub 2012 Jan 30.
73. Li ZF, Shu XJ, Wang WH, Liu SY, Dang L, Shi YQ, i sur. Predictive value of serum VEGF, IL-1 and TNF- $\alpha$  in the treatment of thromboangiitis obliterans by revascularization. *Exp Ther Med.* 2020 Dec;20(6):232. doi: 10.3892/etm.2020.9362. Epub 2020 Oct 16.
74. Donas KP, Schulte S, Ktenidis K, Horsch S. The role of epidural spinal cord stimulation in the treatment of Buerger's disease. *J Vasc Surg.* 2005 May;41(5):830–6.
75. Mohamad Yusoff F, Kajikawa M, Takaeko Y, Kishimoto S, Hashimoto H, Maruhashi T, i sur. Long-Term Clinical Outcomes of Autologous Bone Marrow Mononuclear Cell Implantation in Patients With Severe Thromboangiitis Obliterans. *Circ J.* 2020 Mar 25;84(4):650–5. doi: 10.1253/circj.CJ-19-1041. Epub 2020 Mar 3.
76. Guo J, Guo L, Cui S, Tong Z, Dardik A, Gu Y. Autologous bone marrow-derived mononuclear cell therapy in Chinese patients with critical limb ischemia due to thromboangiitis obliterans: 10-year results. *Stem Cell Res Ther.* 2018 Feb 22;9(1):43.
77. Idei N, Soga J, Hata T, Fujii Y, Fujimura N, Mikami S, i sur. Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation reduces long-term major amputation risk in patients with critical limb ischemia: a comparison of atherosclerotic peripheral arterial disease and



Buerger disease. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011 Feb 1;4(1):15–25. doi:

10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.955724. Epub 2011 Jan 4.

78. Fujioka A, Yanishi K, Shoji K, Hori Y, Kawamata H, Yukawa A, et al. Therapeutic Angiogenesis Using Bone Marrow-Derived Mononuclear Cell Implantation for Patients With Critical Limb-Threatening Ischemia Caused by Thromboangiitis Obliterans - Study Protocol for a Multicenter Prospective Interventional Trial. *Circ Rep.* 2020 Sep 15;2(10):630–4.
79. Ohta T, Ishioashi H, Hosaka M, Sugimoto I. Clinical and social consequences of Buerger disease. *J Vasc Surg.* 2004 Jan;39(1):176–80.
80. Cooper LT, Tse TS, Mikhail MA, McBane RD, Stanson AW, Ballman KV. Long-term survival and amputation risk in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *J Am Coll Cardiol.* 2004 Dec 21;44(12):2410–1.

### **13. ŽIVOTOPIS**

Lucija Jedvajić rođena je 20. srpnja 1998. godine u Zagrebu gdje je završila Osnovnu školu Markuševac i VII. opću gimnaziju. 2017. godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. U akademskoj godini 2021./2022. demonstrator je na Katedri za kliničku propedeutiku. Aktivno se služi engleskim jezikom u govoru i pismu.