

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DAMAR ENTOTEL HASARI SONRASI OLUŞAN İNTİMAL  
HİPERPLAZİ ÜZERİNE ATORVASTATİNİN ETKİSİ**

**DR. MEHMET BALİN  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI:  
PROF. DR. ERDOĞAN İLKAY**

**2006-ELAZIĞ**





## TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalıştığım 2001-2006 dönemi boyunca bilgi ve tecrübesi ile teorik ve pratik olarak yetişmemde her türlü destek ve yardımı esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İ. Nadi ARSLAN, tez danışmanım Prof. Dr. Erdoğan İLKAY, diğer hocalarım Doç. Dr. Ilgın KARACA, Doç.Dr Mehmet AKBULUT, Yrd. Doç.Dr. Yılmaz ÖZBAY, Yrd. Doç. Dr Mustafa Ferzeyn YAVUZKIR ve Uzm.Dr.M.Necati DAĞLI'ya teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca Kardiyoloji uzmanlık eğitimim döneminde birlikte çalıştığım değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşirelere ve personele teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmamda bana yardımcı olan Doç. Dr. Ali Rahman, Doç. Dr. İbrahim H. Özercan, Uzm.Dr. Ferda DAĞLI ve Uzm.Dr. İlker AKAR'a teşekkür ederim.

Bu zorlu dönemde beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme teşekkür ederim.

Dr.Mehmet BALİN

## İÇİNDEKİLER

|  | Sayfa No |
|--|----------|
| <b>1.ÖZET</b>  | 1        |
| <b>2.ABSTRACT</b>  | 2        |
| <b>3.GİRİŞ</b>   | 3        |
| <b>3.1. Normal Arteriyel Morfoloji</b>   | 4        |
| 3.1.1. İntima  | 4        |
| 3.1.2. Media   | 5        |
| 3.1.3. Adventisya  | 6        |
| <b>3.2. İntimal Hiperplazi</b>   | 7        |
| 3.2.1. Fizyolojik İntimal Kalınlaşma   | 7        |
| 3.2.2. Patolojik İntimal Kalınlaşma  | 7        |
| 3.2.3. Patolojik İntimal Kalınlaşmanın Klinikteki Yeri ve Önemi  | 8        |
| 3.2.4. İntimal Hiperplazi Teorileri  | 9        |
| 3.2.5. Deneysel İntimal Hiperplazide Kullanılan Hayvan Modelleri,<br>Neointima, İntimal Kalınlaşma ve Restenoz | 11       |
| 3.2.6. Deneysel intimal hiperplazide mekanizmalar  | 11       |
| 3.2.7. İntimal Hiperplazide Rol Oynayan Mitojenik Faktörler  | 14       |
| <b>3.3. Nitrik Oksit</b>   | 16       |
| 3.3.1. Nitrik Oksit Tanımı ve Sentezi  | 16       |
| 3.3.2. Nitrik Oksitin Biyolojik Etkileri   | 17       |
| 3.3.3. Nitrik Oksitin Fizyopatolojik Rolü  | 18       |
| 3.3.4. Nitrik Oksit ve İntimal Hiperplazi  | 20       |
| <b>3.4. Endotelin Sistem</b>   | 21       |
| <b>3.5. Ateroskleroz</b>   | 23       |
| 3.5.1. Aterosklerozun patogenezi   | 24       |
| 3.5.2. Diyet   | 26       |
| 3.5.3. Ateroskleroz Risk Faktörleri  | 27       |
| 3.5.3.1. Pozitif Risk Faktörleri   | 27       |
| 3.5.3.2. Negatif Risk Faktörleri   | 29       |
| 3.5.4. Tedavi Yaklaşımları   | 29       |
| 3.5.4.1.Farmakolojik Tedavi  | 29       |

|   |    |
|---|----|
| 3.5.4.2.Girişimsel Tedavi   | 29 |
| 3.5.4.2.1.Perkütan transluminal koroner anjioplasti (PTKA)  | 30 |
| 3.5.4.2.2.İntrakoroner Stentler   | 31 |
| 3.5.5 İn-Stent Restenozunun Patofizyolojisi   | 33 |
| <b>3.6. Atorvastatin</b>  | 35 |
| 3.6.1. Kolesterol Sentezi ve HMG-KoA Redüktaz İnhibisyonu   | 35 |
| 3.6.2. Farmakodinamik Özellikler  | 35 |
| 3.6.2.1 Lipid Metabolizması Üzerindeki Etkiler  | 35 |
| 3.6.2.2. Lipid Dışı Etkiler   | 37 |
| 3.6.2.2.1. Endotel İşlevi üzerindeki Etkiler  | 38 |
| 3.6.2.2.2. Plak Stabilizasyonu Üzerindeki Etkiler   | 39 |
| 3.6.2.2.3 Trombosit Aktivitesi ve Kırmızı Kan Hücreleri Deforme Edilebilirliği Üzerindeki Etkiler | 40 |
| 3.6.2.2.4 Koagülasyon Süreci Üzerindeki Etkiler   | 40 |
| 3.6.2.2.5 Koroner Kalp Hastalığı (KKH) Lipid Dışı Risk Faktörleri Üzerindeki Etkiler              | 41 |
| 3.6.3.Farmakokinetik Özellikler   | 42 |
| 3.6.3.1 Emilim ve Dağılım   | 42 |
| 3.6.3.2 Metabolizma ve Atılım   | 43 |
| 3.6.3.4 Özel Hasta Gruplarındaki Farmakokinetik   | 43 |
| 3.6.3.3 İlaç Etkileşimleri  | 44 |
| 3.6.4. Terapötik Etkinlikler  | 45 |
| <b>4. GEREÇ VE YÖNTEM</b>   | 46 |
| 4.1. Anestezi Tekniği   | 46 |
| 4.2. Balon Katater Hasarı   | 46 |
| 4.3. Damar Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması  | 47 |
| 4.4. Histomorfolojik İnceleme   | 47 |
| 4.5. İstatistiksel Değerlendirme  | 48 |
| <b>5. BULGULAR</b>  | 49 |
| 5.1. Histomorfolojik Veriler  | 49 |
| <b>6. TARTIŞMA</b>  | 54 |
| <b>7. KAYNAKLAR</b>   | 58 |
| <b>8. ÖZGEÇMİŞ</b>  | 83 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|   | Sayfa No |
|---|----------|
| <b>Şekil 1</b> Normal muskuler arterin yapısı                             | 4        |
| <b>Şekil 2</b> İnjüri sonrası intimal hiperplazi gelişiminin uyarılması   | 14       |
| <b>Şekil 3</b> Nitrik oksit biyosentezi                                   | 16       |
| <b>Şekil 4</b> Nitrik oksitin etkileri                                    | 17       |
| <b>Şekil 5</b> Sağ superficial femoral arter mobilizasyonu                | 47       |
| <b>Şekil 6</b> Ortalama intimal alan oranları                             | 50       |
| <b>Şekil 7</b> Ortalama medial alan oranları                              | 50       |
| <b>Şekil 8</b> İntimal / Medial alan oranları                             | 51       |
| <b>Şekil 9</b> Kontrol grubundan aort histolojik kesiti (H+E X 40)        | 52       |
| <b>Şekil 10</b> Kontrol grubundan aort histolojik kesiti (H+E X 200)      | 52       |
| <b>Şekil 11</b> Atorvastatin grubundan aort histolojik kesiti (H+E X 40)  | 53       |
| <b>Şekil 12</b> Atorvastatin grubundan aort histolojik kesiti (H+E X 200) | 53       |

## KISALTMALAR

|                        |                                     |
|------------------------|-------------------------------------|
| <b>ACAT:</b>           | A-kolesterol açiltransferaz         |
| <b>ATP:</b>            | Adenozin trifosfat                  |
| <b>bFGF:</b>           | Basic fibroblast growth faktör      |
| <b>cAMP:</b>           | Siklik adenozin monofosfat          |
| <b>cGMP:</b>           | Siklik guanozin monofosfat          |
| <b>ECE:</b>            | Endotelin dönüştürücü enzim         |
| <b>EDRF:</b>           | Endotelin kaynaklı gevşetici faktör |
| <b>EEL:</b>            | Eksternal elastik lamina            |
| <b>EGF:</b>            | Epidermal growth faktör             |
| <b>ET:</b>             | Endotelin                           |
| <b>FAD:</b>            | Flavin adenin dinukleotid           |
| <b>FMN:</b>            | Flavin mononukleotid                |
| <b>HDL:</b>            | Yüksek dansiteli lipoprotein        |
| <b>H&amp;E:</b>        | Hematoksilen Eosin                  |
| <b>HMG-koA:</b>        | Hidroksimetilglutaril ko-enzim A    |
| <b>IGF:</b>            | İnsülin-like growth faktör          |
| <b>İEL:.</b>           | İnternal elastik lamina             |
| <b>KKH:</b>            | Koroner Kalp Hastalığı              |
| <b>LDL:</b>            | Düşük dansiteli lipoprotein         |
| <b>MCP-1:</b>          | Monosit kemoatraktant protein-1     |
| <b>MI:</b>             | Miyokard enfarktüsü                 |
| <b>NF-KB:</b>          | Nükleer faktör kappa-B'nin          |
| <b>NLA:</b>            | nitr-L-arginin                      |
| <b>NO`:</b>            | Nitrik Oksit                        |
| <b>NOS:</b>            | Nitrik oksit sentaz                 |
| <b>ODC:</b>            | Ornitin dekarboksilaz               |
| <b>PDGF:</b>           | Platelet derived growth faktör      |
| <b>Pl<sub>2</sub>:</b> | Prostosiklin                        |
| <b>PTA:</b>            | Perkütan transluminal anjiyoplasti  |
| <b>tFPI:</b>           | Doku faktörü plazminojen inhibitörü |



|                                |                                 |
|--------------------------------|---------------------------------|
| <b>TGF-<math>\beta</math>:</b> | Transforming growth faktör-beta |
| <b>tPA:</b>                    | Doku plazminojen aktivatörü     |
| <b>VDKH:</b>                   | Vasküler düz kas hücreleri      |
| <b>VLDL:</b>                   | Çok düşük dansiteli lipoprotein |
| <b>vWF:</b>                    | von Willebrand faktör           |

## 1. ÖZET

Neointimal hiperplazi, ateroskleroz fizyopatolojisinde yer alır ve perkütan vasküler girişimler sonrasında ise travmaya yanıt olarak gelişir. Vasküler duvarda düz kas hücre migrasyonu, proliferasyonu ile ekstrasellüler matriks birikimi sonucu oluşan klinik bir sorundur. Vasküler düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonunun düzenleyen moleküllerin inhibisyonu, intimal hiperplaziye bağlı oluşan olumsuz sürecin engellemesinde oldukça rasyonel bir yaklaşımdır. Bu çalışmamızda, hidroksi-metil-glutaril redüktaz inhibitör grubundan olan atorvastatinin damar endotel hasarı sonrası gelişen intimal hiperplazi üzerindeki etkisini araştırdık.

Çalışmada toplam 14 adet Yeni Zellanda türü erkek beyaz tavşan kullanıldı. Abdominal aortalarında balon ile endotel hasarı oluşturulan tavşanlarla 7'şerli 2 grup oluşturuldu: Grup 1'deki (kontrol grubu) tavşanlara sadece balon ile endotel hasarı uygulandı. Grup 2'de (atorvastatin-tedavi grubu) ise işlemden 48 saat önce başlanıp işlem sonrası 28. güne kadar devam edecek şekilde günde 2.0mg/kg atorvastatin gastrik gavaj yoluyla verildi. Deney süresinin bitiminde alınan abdominal aort kesitlerinde intimal ve medial alan ölçülerek her bir kesitteki intima / media oranı elde edildi.

Atorvastatin grubunda ortalama intimal alan  $0,252\pm 0,07$  mm<sup>2</sup>, kontrol grubunda ortalama intimal alan  $1,2771\pm 0,255$  mm<sup>2</sup> olarak ölçüldü. İntimal alan artışı atorvastatin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük tespit edildi (p=0.002). Her iki grupta (Atorvastatin ve kontrol) intima/media oranları sırasıyla  $0,287\pm 0,080$  ve  $1,280\pm 0,304$  hesaplandı. Atorvastatin grubunda intima/media oranı anlamlı olarak azaldı (p=0.002). Medial alan ise atorvastatin grubunda  $0,892\pm 0,104$  mm<sup>2</sup>, kontrol grubunda ise  $1,007\pm 0,111$  mm<sup>2</sup> ölçüldü. Her iki grup arasında medial alanda anlamlı bir değişiklik saptanmadı (p>0.05 )

Sonuç olarak, atorvastatin kullanımının perkütan vasküler girişimlerden sonra erken restenoz gelişiminin engellenmesinde lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olarak yararlı bir ajan olabileceği kanısına varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** İntimal Hiperplazi, Atorvastatin

## 2. ABSTRACT

### THE EFFECTS OF ATORVASTATIN ON INTIMAL HYPERPLASIA AFTER ENDOTHELIAL DENUATION

Neointimal hyperplasia plays a role in the physiopathology of atherosclerosis and develops secondary to trauma during vascular intervention. It is a clinical problem resulted from migration and proliferation of smooth muscle and aggregation of extracellular matrix. It is a rational approach that the inhibition of the molecules regulating the migration and proliferation of vascular smooth muscle in the blocking of negative process resulted from intimal hyperplasia. In this study, we explored the effect of atorvastatin, a hydroxy-methyl-glutaryl reductase inhibitor, on intimal hyperplasia developing after vascular endothelial damage.

14 white New Zealand male rabbit was included in the study. 2 groups including 7 rabbits to which endothelial damage was generated by balloon in their abdominal aorta, was constructed. Only endothelial damage was generated by balloon to rabbits in group 1 (control group). 2.0 mg/kg of atorvastatin administration, daily, via gastric gavage was started 48 hours before the intervention and gone on through 28 days after the intervention. At the end of the experiment duration, the intima/media ratio in each section was obtained by measuring intimal and medial areas in abdominal aorta sections.

Intimal area was measured as  $0,252 \pm 0,07 \text{ mm}^2$  and  $1,2771 \pm 0,255 \text{ mm}^2$  in atorvastatin and control group, respectively. Increase of intimal area in atorvastatin group is statistically significantly lower than that of the control group ( $p=0.002$ ). The ratio of intima/media was calculated as  $0,287 \pm 0,080$  and  $1,280 \pm 0,304$  in atorvastatin and control group, respectively. The ratio of intima/media in atorvastatin group was decreased significantly ( $p=0.002$ ). Medial area was measured as  $0,892 \pm 0,104 \text{ mm}^2$  and  $1,007 \pm 0,111 \text{ mm}^2$  in atorvastatin and control group, respectively. There was no statistically significant changes between each group in terms of medial area ( $p>0.05$ ).

As a result, it is suggested that atorvastatin administration after percutaneous vascular intervention may be useful for blocking of development of early restenosis independently of the lipid reducing effects.

**Key words:** Intimal Hyperplasia, Atorvastatin.

### 3. GİRİŞ

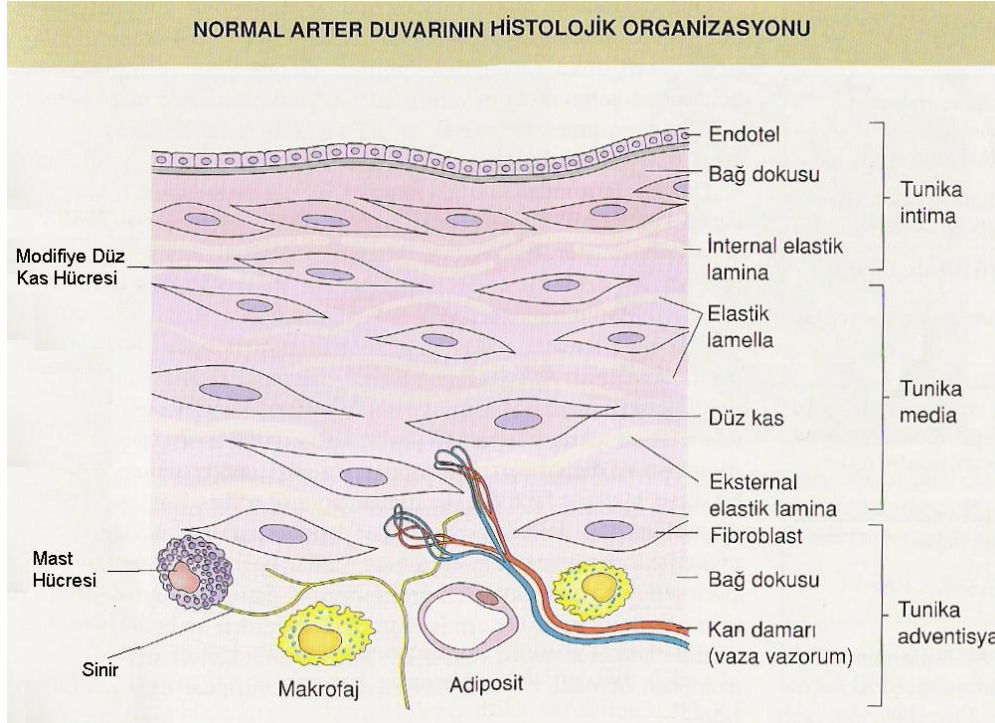
Tıkayıcı koroner arter hastalığına bağlı kardiyovasküler hastalıklar en sık görülen hastalık grubunu oluşturmaktadır. Batı toplumlarında sıklığında azalma olmakla birlikte, hâlâ en sık ölüm nedeni koroner arter hastalığıdır (1,2).

Geçen yüzyılın son iki dekadında kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. İlk zamanlarda sadece aorta ve büyük arter dallarına girişim uygulanırken; bu alan giderek genişlemiş ve beyin, kalp, visseral ve ekstremitelerdeki nispeten küçük arterlerde de uygulanır hale gelmiştir. Yeni farmakolojik ilaçlarla birlikte girişimsel tedavi metotlarında da çarpıcı gelişmeler gözlenmiştir

Tıkayıcı arter hastalıklarının tedavisinde perkütan revaskülarizasyon oldukça sık kullanılan girişimlerden biridir. Günümüzde bu girişimlerin başarısı spontan tromboz gelişimi ve/veya stenoz oluşumu nedeni ile beklenenden daha azdır (3,4). Endovasküler girişimlerden sonra oluşan endotel hasarı, endotelin normal homeostatik özelliğinin kaybı ile sonuçlanır (5). Lökosit ve trombositlere karşı adeziv bir yüzey haline gelir ve permabilitesi artar. Hasar aynı zamanda antikoagülan olan endotel yüzeyinin prokoagülan hale geçmesine ve birçok vazoaktif moleküllerin, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınmasına yol açar. Bu inflamatuvar yanıt bir şekilde nötralize edilemezse durmaksızın ilerler, vasküler duvarda düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonu ile ekstrasellüler matriks birikimi oluşur (6,7). İntimal hiperplazi olarak adlandırılan bu süreç, birçok cerrahi ve invaziv girişim sonrası sık olarak görülmektedir. Endarterektomi, balon anjiyoplasti, stent implantasyonu ve vasküler by-pass greft anostomoz bölgelerinde görülen intimal hiperplazi, perkütan revaskülarizasyon işlemlerinin uzun sürede yetersiz hale gelmesinde en önemli etkenlerden biridir (8,9). Hiperplazik yanıtın engellenmesi balon anjiyoplasti, stent implantasyonu ve by-pass greft uygulamalarında damarın açık kalma süresinin belirgin olarak uzatılmasını ve organ kayıplarının azaltılmasını sağlayabilir, yaşam süresi ve kalitesinin artırılmasında doğrudan etkili olabilir (10,11).

### 3.1. Normal Arter Morfolojisi

Arterler karakteristik olarak intima, media ve adventisya tabakalarından oluşur(12,13) (Şekil 1). Bu üç tabaka, patolojik değişiklik oluşturan çeşitli faktörlere karşı, farklı yanıtlar verir (14,15).



Şekil-1. Normal arter duvarının histolojik görünümü

#### 3.1.1. İntima

Arter duvarının en iç tabakası olan intima, lümen yüzeyinden internal elastik laminaya kadar uzanır (12-14). Luminal yüzey, devamlı, tek katlı ve poligonal hücrelerden oluşan endotelyum ile çevrelenmiştir. Normalde endotelyum ve internal elastik lamina arasında, intima oldukça dardır ve endotelyum direkt olarak internal elastik lamina üzerinde uzanmaktadır (12-14). Bu alanda çok az miktarda dağınık vaziyette lökositler, düz kas hücreleri ve konnektif doku fibrilleri bulunmaktadır (13-15).

Endotelyum tabakası, nispeten özelleşmiş bir konnektif doku formu olan bazal lamina üzerine oturur (12,13). Endotelyal hücreler, laminin denen internal

elastik laminanın ve bazal membranların hemen hemen her yerinde bulunan bir protein aracılığı ile tip 4 kollojene bağlanır (16). Bazal lamina, kesintisiz katlanabilir bir yapıdır. Endotelyum, altında uzanan internal elastik laminaya birçok fokal yapışıklıklar göstermektedir (13-15). Bu nispeten sıkı ve sert bağlantılar, endotelyal hücrelerin shear stress (makaslanma gerilimi) veya diğer mekanik kuvvetler tarafından deendotelizasyonunu engelleyerek, stabiliteye katkıda bulunmaktadır (15). Bazal lamina, internal elastik laminadan, başlıca proteoglikanlardan oluşan ve diğer konnektif doku elamanlarını içeren, morfolojik olarak çok küçük görünümde bir alanla ayrılabilir. Endotelyal hücreler bütün damarlarda aynı morfolojiyi göstermekle birlikte, fonksiyonel aktivitelerinde arterler, venler, kapillerler arasında belirgin farklılıklar olduğuna dair bulgular tespit edilmiştir (12-17). Günümüzde tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte, bu farklılıkların açığa kavuşturulması sayesinde, bazı arterlerin neden ateroskleroz gelişimine daha fazla eğilimli olduğu sorusu yanıt bulabilecektir (12-18).

Endotelyum, tromborezistan bir yüzey olduğu kadar, diffüzyon, iletme ve dolaşımdaki maddelerin aktif transport yolu ile alttaki arter duvarına geçişinde selektif bir ara yüzey olma özelliği de gösterir (12-14,17).

İnjuriye uğradıklarında, endotelyal hücreler bu injuriye karşı tek bir biçimde yanıt verir. İnjuri sonrası reendotelizasyon ve konnektif matriks depozisyonu, doğrudan arteriyel injurinin derinliği ile ilişkilidir (16,17).

### **3.1.2. Media**

Media, internal elastik laminadan adventisyaya kadar uzanan duvar bölümüdür (12-14). Birçok damarda media ve adventisya arasında belirgin bir eksternal elastik lamina oluşumu bulunmakla birlikte, özellikle kalın ve fibröz adventisyal tabakası olan arterlerde, belirgin eksternal elastik lamina bulunmayabilir (15). Medianın dış sınırı, hemen hemen bütün arterlerde adventisyadan ayrılabilir. Media, elastin, kollojen fibrilleri ve düz kas hücre tabakalarından oluşmaktadır. Düz kas hücre tabakaları, benzer şekilde sıralanmış hücre gruplarından oluşur. Bu grupların her biri, ortak bir bazal membran ile çevrelenmiştir. Bu yapılanma, hücre gruplarının bir arada tutulmasını sağlar ve aşırı gerilmeyi önler özelliindedir (15).

İlave olarak her bir hücresel subgrup veya fasikül, benzer şekilde düzenlenmiş elastik fibril sistemi ile sarılmıştır. Bu şekilde efektif bir muskulo elastik fasikül yapısı meydana gelir. Arter duvarının şekli ile bağlantılı olarak her bir

fasikül, damar duvarını etkileyen gerilim kuvvetleriyle aynı yönde düzenlenmiştir (12). Düz kas hücreleri ve elastik fibriller arasında oldukça fazla, sıkı bağlantı vardır (13-19).

Aorta ve aortanın birincil dalları, elastik arterler olarak adlandırılır. Bu damarlarda, muskulo-elastik fasiküllerin (lameller ünit) elastik fibril sistemleri oldukça kalındır ve birbirine bitişik şekilde bir araya gelmiştir. Elastin fibriller nispeten uzayabilir. Bu özellik, kardiyak siklus esnasında arterin kompliansına ve recoiline ( elastik geri tepme) izin verir (15-20).

Daha küçük çaptaki musküler arterler, elastik arterlere oranla daha az kollojen, elastin ve daha fazla düz kas hücresi içerir (12,13). Bu yapı artere, çaplarını, kontrakte veya dilate olarak, daha hızlı bir şekilde değiştirebilme özelliği kazandırmaktadır (14). Muskuloelastik fasiküller, musküler arterlerin de yapısal birimleridir ve elastik arterlerde olduğu gibi genellikle gerici kuvvetlerin yönünde dizilmişlerdir. Bununla birlikte düz kas hücresi miktarının, elastin ve kollojen fibrillere göre daha fazla sayıda olması nedeni ile, muskulo-elastik fasiküller daha az belirgindir (21). Medial kalınlık ve muskulo-elastik tabakaların veya lameller ünitlerin sayısı, lümen yarı çapı ve mural tanjansiel (yüzeysel) gerilim ile yakından ilişkilidir. Arter duvarındaki yüzeysel gerilim, genel olarak oluşan basınç ve yarıçap ile orantılıdır (laplace kanunu), bununla birlikte her bir kesit alanındaki gerçek gerilim kuvveti, duvar kalınlığı ile ters orantılıdır (20-22).

### **3.1.3. Adventisya**

Adventisya fibrosellüler konnektif dokudan oluşan değişik kalınlıkta ve organizasyonda bir yapıdır (13-15). Proksimal aorta, renal ve mezenterik arterlerde olduğu gibi, bazı arterlerde adventisyal tabaka, kollajen ve elastik fibriller içerir ve mediadan daha kalın olabilir (12-15). Normal aortada, adventisya tabakasının çıkartılması basınç–volüm ve basınç-hacim ilişkisi üzerinde oldukça az etki yapar (15). Aterosklerotik arterlerde ise intimal plak kalınlığının artışı, alttaki medianın atrofisine neden olabilir (15-18). Bu durumda kalınlaşan adventisya, tensil desteğe katkıda bulunur. İliak atarektomiden sonra adventisyanın sağladığı gerici kuvvetlerin yeterli olduğu, intima ve medianın hemen hemen tamamına yakınının çıkarılmasına rağmen adventisyanın sağladığı destek sayesinde, anevrizmal dejenerasyon gelişiminin oldukça nadir olduğu belirtilmektedir (23,24).

Vaso vasorumlar, arter duvarının besleyici damarlarıdır. Düz kas hücre lameli 29'un üzerinde olan arterlerde gözlenirler (12). Bu sayının altında lamel içeren

arterlerde, muhtemelen lümen basıncı sayesinde arter duvarının beslenmesi sağlanabilmekte iken, 29 dan fazla lamel içeren arterlerde arter duvarının dış tabakalarının oksijenasyonu ve beslenmesi için, vaso vasorumlara ihtiyaç duyulmaktadır (12). Vaso vasorumlar afferent arterioller, kapiller pleksus ve efferent venüller ve venlerden oluşur (12-14).

### **3.2. İntimal Hiperplazi**

Hiperplazik intimal kalınlaşma, arterlerin hemodinamik strese karşı normal adaptif bir özelliği olduğu kadar, arteriyel injürilerin iyileşmesinin de karakteristik bir özelliğidir (25). Endarterektomi, balon anjiyoplasti, stent implantasyonu, vasküler bypass-greft anastomoz bölgelerinde görülen intimal hiperplazi, vasküler rekonstruktif girişimlerin uzun sürede yetersiz hale gelmesinde en önemli etkenlerden biridir (23,25,26).

#### **3.2.1. Fizyolojik İntimal Kalınlaşma**

Doğumda, insan arterlerinin intiması, sadece doğrudan internal elastik laminanın (İEL) üzerine oturan endotelial hücrelerden oluşur. Yaşamın erken dönemlerinde aorta ve büyük arterlerde, İEL ve endotelial hücrelerin arasında düz kas hücreleri görülmeye başlar (27). Fizyolojik intimal kalınlaşma diffüz veya fokal olabilir ve duvar gerilimine karşı fizyolojik bir adaptasyon olduğu düşünülmektedir (27).Duktus arteriozusun kapanması, fizyolojik intimal kalınlaşmanın tipik bir örneğidir (28,29).

#### **3.2.2. Patolojik İntimal Kalınlaşma**

Birçok invaziv cerrahi girişim normal vasküler yapıyı bozucu etki gösterir. Örneğin şişirilmiş durumda bir balon embolektomi kateterinin damar boyunca çekilmesi, endotelial yüzeyde soyulmaya, damar duvarında gerilmeye ve mediada bazı düz kas hücrelerinin hasarına yol açar (30). Bu girişimin uygulandığı hayvan modellerinde, soyulmuş yüzeyde trombosit toplanmakta ve daha sonra bu trombositler, sırası ile rejenere olmuş endotelium ve proliferatif olmuş intimal düz kas hücreleriyle yer değiştirmekte, sonuçta düz kas hücre proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks akümülyasyonuna bağlı olarak intima kalınlaşmaktadır (28,31,32). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar ve otopsi veya aterektomi ile elde edilen insan plak dokularının analizi ile, bu yara iyileşmesinin, aşamalı bir süreç olduğu gözlenmektedir. Bu süreçte, başlangıçta trombositler, endotelial hücreler, monositler, makrofajlar rol oynamakta, daha sonra düz kas hücreleri predominant hücreler olarak rol almaktadır (28,32,33).



### 3.2.3. Patolojik İntimal Kalınlaşmanın Klinikteki Yeri ve Önemi

Perkütan translüminal anjiyoplasti (PTA), arterde stenotik segmentin dilatasyonunu amaçlayan bir yöntemdir. Bu girişimde plak içinde bir yırtık oluşturularak media kalıcı bir şekilde açılır, bu arada damarın yapısal bütünlüğü devam ettirilir (34,35). Plakın parçalanmış (hasar verilmiş) kesiminde non okluzif trombus oluşur ve birkaç hafta sonra bu trombus, fibrotik bir lezyona dönüşür (35,36). İliak arterler gibi büyük damarlarda restenoz oluşumu çok önemli bir sorun oluşturmazken, koroner ve femoropopliteal arterler gibi nispeten daha küçük çaplı arterlerde restenoz oluşumu, kan akımının önemli derecede azalmasına ve iskemiye yol açabilmektedir (34,35,37). Dilate edilmiş koroner arterlerin yaklaşık % 30 unda 6 ay içinde belirgin restenoz gelişmektedir (35,38). Restenoza neden olan lezyon çoğunlukla fibroz yapıdadır ve büyük oranda düz kas hücreleri içermektedir (32,35).

Başarılı bir PTA uygulamasından sonra lümen daralmasını etkileyen birbirinden bağımsız 3 faktör vardır (28,39,40).

- 1-Elastik recoil (esnek geri tepme),
- 2-Arteriyel remodelling,
- 3-İntimal kalınlaşma.

Akut elastik recoile bağlı olarak, başlangıçta lümen genişlemesi sağlanan yerlerdeki genişleme girişimden hemen sonra kaybolur. Bunu izleyen intimal hiperplazi ve arteriyel remodelling gibi daha yavaş gelişen süreçler arasındaki denge PTA dan sonra lümen çapının son belirleyicisi olmaktadır (40,41). Arteriyel remodelling, total damar alanındaki değişikliklerle kendini gösterir. Arteriyel remodelling, arterin konstrüksiyonu (konstrüktif veya negatif remodelling) veya kompensatuar genişlemesi şeklinde olabilir (39,41).

İntravasküler stentler, elastik recoil ve konstrüktif remodellinge bağlı lümen daralmasını büyük oranda engelleyebilir. Bununla birlikte, stent yerleştirilen bölgelerde geç dönemde intimal hiperplaziye bağlı restenoz görülme insidansı oldukça yüksektir (42,43). Anjiyoplasti esnasında damar injurisinin boyutuna bağlı olarak oluşan intimal kalınlaşma, geç dönem lümen çapını belirleyen en önemli faktörlerden biridir (39,44).

Endarterektomi, travmatik bir vasküler rekonstrüksiyon formudur ve hiperplastik intimal lezyon gelişimi ile birliktedir. Bu olay başlangıçta yeterli rekonstrüksiyonlardan sonra, damarda daralma oluşmasına ve kan akımının azalmasına neden olmaktadır (23,24,30). Endarterektomiden sonra oluşan restenotik

lezyonlar en az iki farklı tipte morfolojiye sahiptir. Eğer lezyonlar cerrahi sonrası ilk 2 sene içinde değerlendirilirse, lezyonların düz, beyaz renkli, sert, fibroz yapıda olduğu ve büyük oranda düz kas hücreleri ile ekstrasellüler matriks içerdiği görülür. 2 yıldan sonra bu lezyonlarda sıklıkla, luminal yüzeyde lastiğe benzer, kolay ufalanabilir bir trombüs tabakası ile, bunun altında uzanan bazı bölgelerde, düz kas odakları ile birlikte lipid, kalsiyum birikimi ve hemoraji görülmektedir (30).

Vasküler greftlerin iyileşmesi sürecinde injüri ile intimal hiperplazi arasında, okadar bariz bir ilişki yoktur. Bununla birlikte, bu greftlerde aylar sonra intimal kalınlaşma gelişebilmektedir (45,46). Vengrefti kullanılan periferel rekonstrüksiyonlarda, önemli derecede restenoz gelişimi, yaklaşık olarak vakaların %10 unda gözlemlenir ve genellikle 6-24. aylar arasında ortaya çıkar (45,47). Bu lezyonlar diffüz veya fokal olabilir. Greftlerdeki bu lezyonlar, morfolojik olarak karotisteki erken restenotik lezyonlarla benzer yapıdadır (45).

Zamanla bazı ven greftlerinde, ateroskleroz gelişmektedir. Bu tip lezyonlar özellikle koroner arter bypass greftlerinde yaygın olarak gözlemlenir (48,49). Sentetik greftlerde intimal kalınlaşma, en fazla anastomoz yerlerinde veya anastomozun hemen ilerisinde, distal damar içinde gelişmektedir (45,50,51). Bu lezyonlar, ven greftlerinde, erken dönemde görülen lezyonlara benzemektedir ve genellikle cerrahiden sonra, ilk 2 yıl içinde görülmektedir (45). İnsanlarda sentetik greftlerin iç yüzeyinin, endotel ve subendotelial konnektif doku ile kaplanması, her iki uçta yalnızca ilk birkaç santimetre ile sınırlı olarak kalmaktadır (45,46). Bu hücrelerin tek kaynağı, bitişik arter dokusudur ve bu hücrelerin migrasyon kapasitesi, tüm grefti kaplamaya yeterli düzeyde değildir (45).

### **3.2.4. İntimal Hiperplazi Teorileri**

İntimal kalınlaşmayı kontrol eden mekanizmalar ve kontrolsüz intimal hiperplaziye neden olan faktörler, günümüzde tam olarak anlaşılamamıştır (25,28). Hayvanlar ve insanlarda yara iyileşmesi üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, luminal daralmanın büyük oranda “düz kas hücre proliferasyonuna ve intimada konnektif doku depolanmasına” bağlı olarak geliştiğini göstermektedir (28,31-33).

Birçok araştırmacı, intimal hiperplazinin gelişiminde “injüriye yanıt” hipotezi üzerinde odaklanmıştır (25,52,53). Bu hipotezde, endotelial injürinin rolü, trombosit aderensi ve aktivasyonu, mitojenik faktörler, düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonun önemini ayrı ayrı vurgulanmaktadır (36,40,44,54,55). Deneysel hayvan

modellerinde, çok sayıda değişik mekanik, sitotoksik, immunolojik ve termal injuri yapıcı ajana karşı, arteriyel duvar cevabı incelenmiştir (28,31,56). Bu tip injurilerde, uyarılan intimal düz kas proliferatif cevabı, genellikle kendini sınırlar ve oklüzyon oluşturmaz (57). Balon kateter injurisi deneyleri sayesinde, arter duvarı biyolojisi ve düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu hakkında çok önemli bilgiler sağlanmış fakat bu bilgilerin insanlarda intimal hiperplazinin kontrolünde uygulanması için, günümüzde henüz başarılı stratejiler geliştirilememiştir (26,58).

Araştırmaların diğer bir kısmı ise, arterlerin biyomekanik ve metabolik faktörlere karşı, reaktif adaptif remodelling cevabı üzerinde yoğunlaşmıştır (41,59). Bu tarzdeki araştırmalar kan basıncındaki ve kan akımındaki lokal ve sistemik değişikliklerin, arteriyel duvar yapısı, kompozisyonu ve fonksiyonu üzerindeki etkilerini göz önüne almaktadır. Bu değişiklikler, aterosklerotik plaklar, endarterektomi, anjiyoplasti, ve/veya bypass greftlerinin yarattığı yeni geometrik konfigürasyonlarla indüklenen değişiklikler ve kan akımındaki bölgesel değişikliklerle oluşan wall shear stress (damar makaslanma gerilim kuvvetleri), tensil stress (gerici kuvvetler), doku vibrasyonu ve arter duvarı kompliansındaki değişikliklerdir (22,59,60). Bu kuvvetler, intimal kalınlaşmayı, düz kas hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu uyarabilir (60). Gerilme gibi mekanik kuvvetler, düz kas hücrelerini, kollojen üretimini artırma yönünde uyararak, arter duvarının biyolojik cevabında önemli rol oynamaktadır (60,61). İntimal kalınlaşmayı kontrol eden adaptif mekanizmaların, niye yetersiz hale geldiği ve bir intimal hiperplastik cevabın, neden kontrolsüz bir şekilde ilerleyerek arteriyel veya anastomotik stenoz veya oklüzyonla sonuçlandığı konusu tam olarak anlaşılammıştır (25,30).

### **3.2.5. Deneysel İntimal Hiperplazide Kullanılan Hayvan Modelleri, Neointima, İntimal Kalınlaşma ve Restenoz**

İntimal kalınlaşma mekanizmalarının açığa kavuşturulabilmesi açısından, uygun hayvan modellerine ihtiyaç vardır. Birçok küçük tür hayvanda normal şartlar altında, diffüz intimal kalınlaşma gelişmemekte veya yaşa bağlı olarak oldukça yavaş bir şekilde gelişmektedir (62). Ancak bu hayvanların arterlerinde herhangi bir injüri oluşturulduğunda, injüriye cevap olarak intimal kalınlaşma gelişmektedir (62).

Restenoz modelleri ve neointima oluşumu, 2 kategori altında toplanabilir

I- Normal hasarsız bir arterde injuri oluşturulan modeller:

- (a) İntravasküler teknik uygulananlar; Bu tip modellerde balon embolektomi kateteri veya, balon anjiyoplasti kateteri ile endotelial hücre soyulması ve

distansiyon oluşturulması, stent yerleştirilmesi, tel döndürülmesi (rotating wire), elektriksel situmulasyon, arter içine basınçlı hava verilmesi gibi yöntemlerle arter duvarında injuri oluşturulur (28,31,56).

(b) Perivasküler teknik uygulananlar; Bu tip modellerde kompresyon (ezme) veya perivasküler collar uygulaması gibi tekniklerle injuri meydana getirilir (28,56).

II- Primer stenotik lezyon bölgesinde, ikinci bir injuri oluşturulan yöntemler; Bunlarda hasar genellikle balon anjiyoplasti kateteri ile meydana getirilir. Bu işlemden sonra gelişen lezyon “restenotik lezyon” olarak adlandırılır (28).

İntravasküler teknik uygulanan modellerde orijinal intima hasara uğradığından veya ortadan kaldırıldığından injuriye yanıt olarak oluşan yeni intima “neointima” olarak adlandırılır. Yumuşak silikon collar kullanılan çalışmalarda olduğu gibi orijinal intimada direk hasar oluşmadığı için bu tip injürlere yanıt olarak gelişen intimal proliferasyon “intimal kalınlaşma” olarak adlandırılır (28,56).

### **3.2.6. Deneysel intimal hiperplazide mekanizmalar**

Normalde yetişkin hayvanlarda vasküler düz kas hücreleri ve endotelial hücreler stabil bir durumdadır ve bu hücrelerin birbirine dönüşümü oldukça zor tespit edilir (33). İntimal kalınlaşma süreci endotelial yüzeyin hasar görmesinden hemen sonra başlamaktadır (32,63). Deneysel neointima modellerinde kısaca 3 faz tanımlanabilir (28,30)

1-Medial düz kas hücre replikasyonu (İnjuriden 0-3 gün sonra)

2-Düz kas hücrelerinin media tabakasından luminal yüzeye migrasyonu ve neointimaya dönüşümü (İnjuriden 3-14 gün sonra )

3-Neointimal hücrelerin replikasyonu ve ekstrasellüler matriks sentezi (İnjuriden 15 gün sonra)

Endoteliumu soyulmuş olan bölgeler, hemen trombosit kümesi ile kaplanır. Trombositler, daha sonraki günler içinde damar lümenine doğru ilerleyen rejenere endotelium ile yer değiştirir. Trombosit kümelenmesi ile aynı zamanda, media içinde yer alan düz kas hücreleri de proliferasyona başlar. Daha sonra bu hücreler, intimaya doğru göç eder ve bir yandan proliferasyona devam ederken, aynı zamanda büyük miktarlarda da ekstrasellüler matriks sentezleyip sekrete ederler (28,31,32,57,61).

Endotelial hücreler stripe edilip uzaklaştırıldığı andan itibaren trombositler, açığa çıkmış subendoteliuma yapışmaya başlar ve giderek örtü şeklinde

subendotelyuma yayılır (30,32). Trombositlerin bu yapışma ve yayılması, trombosit membranlarında bulunan glikoproteinler ve von Willebrand faktör, fibrin, kollojen, ve trombospondin gibi eksojen substrat moleküllerince sağlanır (64). Şaşırtıcı olarak, normal bir arterde, soyulmuş yüzeye olan trombosit kümelenmesi sınırlı bir olgudur ve eğer 8 saatlik bir süreyle prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) infüzyonu ile inhibisyon yapılırsa, trombosit kümelenmesi daha sonra devam etmemektedir (65). Bu olayın nedeni bilinmemekte, muhtemelen kimyasal adaptasyonun bir formu olarak ortaya çıktığı ve soyulmuş duvarın non trombojenik bir yanıtı olduğu düşünülmektedir (30). Endotel ile kaplı olmayan sentetik greftler bu özelliği gösterememekte ve yıllar boyu, trombojenik özelliklerini sürdürmektedirler (45,46).

Adezyonu takiben trombosit granülleri serbestleşir. Bu granüller, serotonin, fibrinojen, vonWillebrand faktörü gibi vazoaktif ve trombojenik faktörler, platelet derived growth faktör (PDGF), transforming growth faktör  $\beta$  (TGF $\beta$ ), epidermal growth faktör (EGF) gibi büyüme faktörleri içerir (30,54,56). Teorik olarak bu büyüme faktörleri, düz kas hücre proliferasyonunun başlaması için mitojenik uyarı oluşturabilir. Çünkü invitro olarak bu faktörler, düz kas hücre proliferasyonu için potent aktivatörlerdir (32,54,66,67).

Endotelial hücreler, hasara uğramış damara bitişik travmatize olmamış damar bölgesinden rejenere olur (30,32). Bir çok örnekte, bu hasar bölgesi tamamen endotel ile kaplanabilmektedir, ancak hasara uğramış bölge ile sağlam damar duvarı arasındaki mesafe büyükse, yüzeyin endotelyum ile tamamen kaplanması oldukça güçleşmektedir (32,57). Endotelyumun, soyulmuş yüzeyleri kaplama kabiliyetinin sınırlı olmasının nedeni henüz aydınlatılamamıştır (30).

Balonla injuri oluşturulmuş rat karotis arterlerinde media tabakasındaki düz kas hücrelerinde, injuriden yaklaşık 27 saat sonra DNA sentezlenmeye başlar (68). Bu hücreler 7 ila 14 gün boyunca proliferer olur. Bir kez proliferasyon periyoduna giren hücreler üç dört kez bölünür ve sonuçta bölünme kendiliğinden durur (68). Luminal yüzeyde lokalize olmuş olan düz kas hücreleri, injuriden 1 yıl sonrasına kadar proliferasyona devam etmektedir (57). Yüzey düz kas hücrelerinin bu proliferasyonu yaklaşık olarak ölen hücrelerin miktarına denktir. Bu nedenle ikinci haftadan sonra akümüle olan düz kas hücre miktarında net bir artış yoktur (33,57).

İnjuriye uğramış rat karotis arterlerinde 12 haftadan sonra vasküler düz kas hücre miktarı değişmemekte ancak 2. ve 12. haftalar arasında intimal kalınlaşmanın

miktarı 2 katına çıkmaktadır. İntimadaki bu artışın nedeni elastin, kollajen, ve proteoglikandan oluşan ekstrasellüler matriksteki artışa bağlıdır (33,57,61).

Bütün bu veriler, erken dönemde trombozis ve bunu takiben düz kas hücre proliferasyonu ve en sonunda düz kas hücrelerince oluşturulan matriks depozisyonunun, injuri ile indüklenen intima kalınlaşmasında rol oynadığını desteklemektedir.

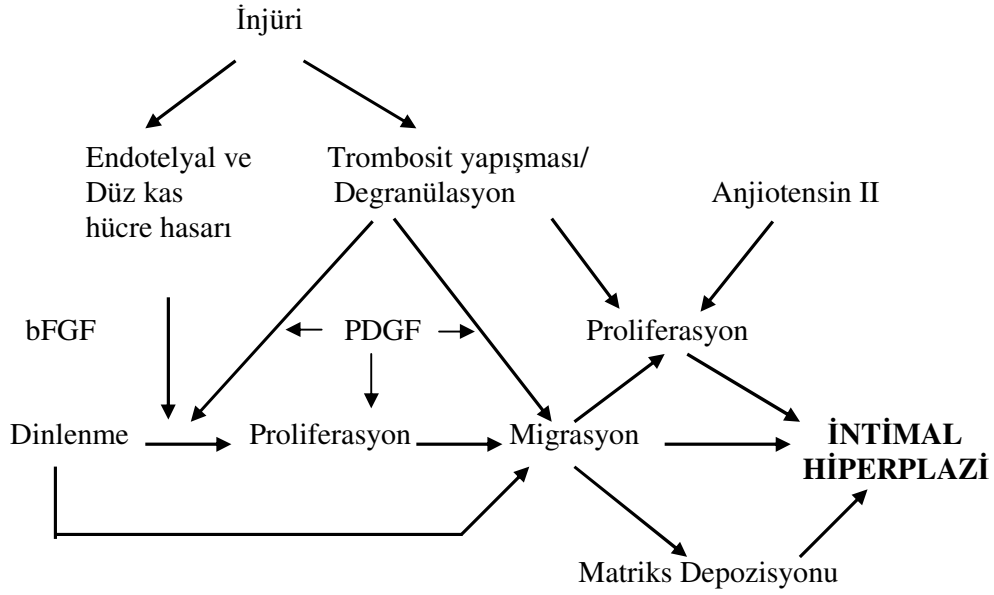
İnjuriye uğratılmış tavşan aortasında, antitrombosit antikollarının verilmesi sayesinde oluşturulan deneysel trombositopeni varlığında, intimal kalınlaşmanın daha az oranlarda olduğu gözlemlenmiştir (69). Trombositopeninin intimal kalınlaşma üzerindeki etkileri, düz kas hücre migrasyonunun inhibisyonuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (69). Sonuç olarak, trombosit aderansının intimal hiperplazinin erken döneminde rol oynadığı fakat intimal lezyonun ilerlemesinde gerekli olmadığı düşünülmektedir (30).

Deendotelizasyon oluşturulmadan, düz kas hücre proliferasyonunun meydana getirildiği birçok model vardır (28,31,56). Bu olay vasküler greftlerin iyileşme periyodunda görülebilir (70,71). Bu vakalarda, düz kas hücre proliferasyonu, yalnızca endotelyumun mevcut olduğu yerlerde olmaktadır. Greftlerde endotelyum, injuriye maruz kalmış arterlerdeki endotelyumdan farklı bir şekilde rejenere olmakta ve proliferasyona devam etmektedir (45,71). Deendotelizasyon uygulanmayan kronik endotelyal proliferasyon modellerinde, düz kas hücre büyümesini uyaran faktörler, muhtemelen vasküler duvar hücrelerinin kendisinden kaynaklanmaktadır. Çünkü bu modellerde trombositler, endotelyal tabakaya adere olmamaktadır (30). Bu nedenlerle düz kas hücre proliferasyonu için, trombositlerden daha başka faktörlerin de gerekli olduğu düşünülmektedir. Daha önce ileri sürüldüğü gibi, vasküler duvar hücrelerinin kendisi veya damar duvarında bulunan küçük miktarlardaki makrofajlar, bu olayda etkili olabilecek diğer yapılardır (30,32,54).

### **3.2.7. İntimal Hiperplazide Rol Oynayan Mitojenik Faktörler**

Günümüzde, endotelyal hücrelerin, düz kas hücrelerinin ve makrofajların, hücre kültürlerinde platelet derived growth faktör (PDGF) gibi tanımlanmış birçok büyüme faktörlerini sentezleyip salgılayabildiklerini bilmekteyiz (66,72). Böyle bir diğer faktör basic fibroblast growth faktör (bFGF) dür. bFGF endotelyal ve düz kas hücreleri içinde depolanmıştır ve injuriye cevap olarak serbestleşerek matriks içinde depolanır (66). Bu madde düz kas hücreleri ve endotelyal hücreler için potent bir mitojendir (30,66). Ayrıca medial düz kas hücre proliferasyonu, bFGF antikolları ile

belirgin bir şekilde inhibe edilebilmektedir (26,73). Bu gözlemler, injuri sonucu ölmüş veya hasara uğramış hücrelerden salınan faktörlerin, düz kas hücre proliferasyonunun ilk fazını uyarırken, aynı anda trombositlerden kaynaklanan faktörlerin de intimaya doğru düz kas hücre migrasyonunu uyardığı fikrini desteklemektedir.



**Şekil 2: İnfüri sonrası intimal hiperplazi gelişiminin uyarılması**

İntimada proliferasyonu regüle eden faktörler yeni yeni tanımlanmaktadır ve bu faktörler muhtemelen, anjiotensin II (74,75), interlökin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) (55) ve PDGF (57,71) gibi faktörlerdir. Anjiopeptin (76), nitrik oksid (77) ve transforming growth faktor- $\beta$  antikorları (78) gibi diğer faktörler intimal hiperplaziyi sınırlayabilirler. Kan akımı ve kan basıncı gibi fizyolojik kuvvetler, bu biyokimyasal faktörlerden bir veya daha fazlasının lokal hücre salınımını değiştirmek sureti ile vasküler yapıyı etkileyebilir (79).

Daha öncede belirtildiği gibi intimal hiperplazi gelişiminde başlıca 3 faz tanımlanmaktadır. Bu fazlarda rol oynayan mitojenik faktörler özet olarak;

**İlk fazda (medial hücre replikasyonu) rol oynayan mitojenler;**

BFGF (28,30)

Endotelin-1 (80)

Anjiotensin II (74)

Heparin /heparin sulfat (81)

Transforming growth faktör  $\beta$  (78)

Nitrik oksid (NO) (77) gibi büyüme inhibitörlerinin kaybı

**İkinci fazı (düz kas hücrelerinin migrasyonu) etkileyen mitojenik faktörler;**

Lökositler (67)

PDGF (Platelet derived growth faktör) (57)

VEGF (Vasküler endotelyal growth faktör) (82,83)

Von Willebrand faktör (vWF) (28)

Matriks proteinazları (MMPs) (61)

**Üçüncü fazda (neointimal hücrelerin replikasyonu) etkili olan mitojenler;**

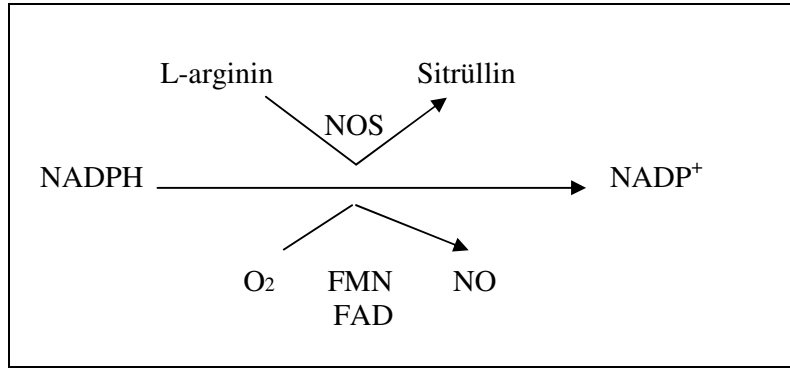
Üçüncü fazda düz kas hücreleri intima içerisinde proliferasyon gösterir. Bu faz için şu ana kadar açıkça tanımlanmış herhangi bir mitojen yoktur. PDGF-A zinciri (28), TGF- $\beta$  (78), anjiotensin II reseptör-1 (AT<sub>1</sub>) (84) in bu fazda rol oynayabileceği düşünülmektedir.



### 3.3. Nitrik Oksit

#### 3.3.1. Nitrik Oksit Tanımı ve Sentezi

Nitrik oksit (NO), nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığı ile yarı esansiyel bir aminoasit olan L-argininden terminal guanidin grubunun NO'e çevrilmesi ile sentezlenen aktif bir bileşiktir (Şekil 3). Bir hücre içi habercisidir ve vasküler tonusun fizyolojik düzenlenmesi, sinir iletimi, bağışıklık ve hücreler arası bağlarının düzenlenmesi gibi birçok biyolojik aktiviteye sahiptir (85).



**Şekil 3. Nitrik oksit biyosentezi**

FMN: Flavin mononükleotid, FAD: Flavin adenin dinükleotid

NOS: Nitrik oksit sentaz

Sağlam damar endotelinden, bazal bir hız ile NO' üretilmektedir. Hücre içi kalsiyum artışı agonist etkiyle NOS'u aktive eder ve L-argininden sitrüllin ile birlikte sentezlenen NO' endotel hücrelerinden düz kas hücrelerine diffüze olur. Nitrik oksit düz kas hücrelerinde solubl guanilat siklazı aktive ederek siklik guanozin monofosfatı (cGMP) artırır (86). Damar düz kas hücrelerinde artan cGMP, cGMP'a bağlı protein kinazları aktive etmekte ve membranda bulunan Ca/Mg ATPaz pompası ile hücre içi kalsiyumun hücre dışına atılmasını sağlamaktadır. Bu şekilde cGMP hücre içi kalsiyum seviyelerini azaltarak vazodilatasyona neden olmaktadır (87)

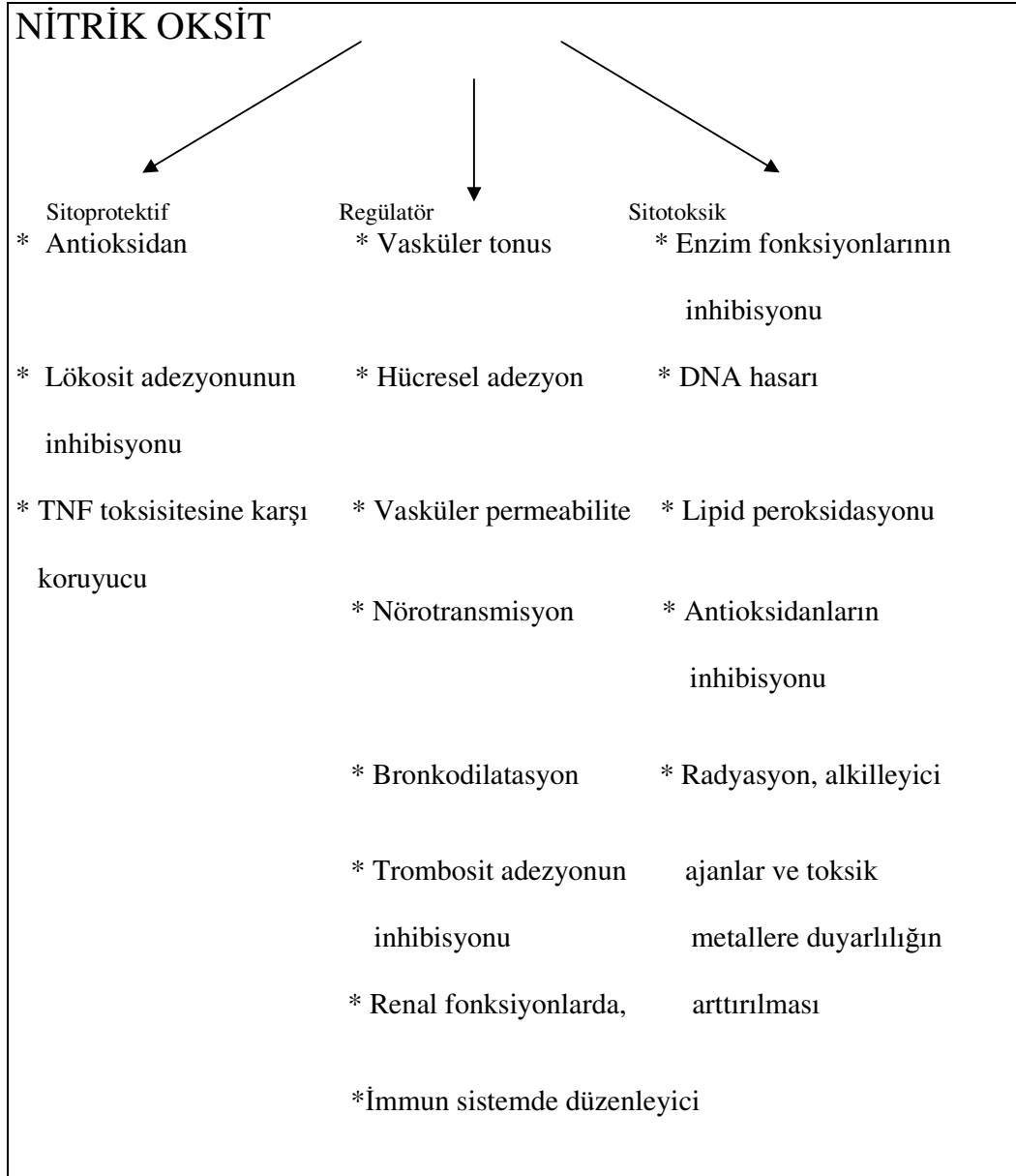
Nitrik oksit, L-argininden üç izoformu bulunan olan nitrik oksit sentaz (NOS) enzimiyle sentezlenmektedir. Nitrik oksit sentaz-I (NOS-I) endotel hücrelerinde bulunmakta ve bazal NO' sentezinde rol almaktadır. NOS-II ise immunolojik yanıtta rol alan makrofaj ve lökositlerde, ayrıca damar düz kas hücrelerinde bulunmakta ve sitokinler tarafından uyarılmaktadır (88). NOS II tarafından sentezlenen NO',

lökositlerin sitotoksitesinde görev almakta (89) ve septik şokta görülen hipotansiyondan bu yolla sentezlenen NO'nın sorumlu olduğu düşünülmektedir (88).

Ayrıca her iki NOS izoformunun değişik özelliklerine sahip üçüncü bir izoform (NOS III), nöral hücrelerde sentezini gerçekleştirmekte ve buradaki NO'nun uzun süreli hafıza etkinliğinde rol almaktadır (90).

### 3.3.2. Nitrik Oksitin Biyolojik Etkileri

Nitrik oksitin sitoprotektif, regülatör ve sitotoksik pekçok etkileri bulunmaktadır (91) (Şekil 4).



Şekil 4: Nitrik Oksitin Etkileri

Nitrik oksitin damar duvarında trombosit agregasyonu ve adezyonunun inhibisyonu, düz kas hücre proliferasyonunun önlenmesi ve vasküler büyümenin modülasyonu gibi önemli fonksiyonları vardır. NO, çözünebilir guanilat siklazı ve cGMP'yi stimüle ederek vazodilatasyon oluşturur (92).

Nitrik oksit, endotel yüzeyinde antitrombotik etkinliğe sahiptir. Vasküler düz kas relaksasyonu ile vazodilatasyon, trombosit adezyon ve agregasyonunda inhibisyon, doku plasminojen aktivatörü (tPA) artışı, fibrinoliz, lökosit adezyonunda inhibisyon, sitotoksik, sitostatik, endotel ve vasküler düz kas hücrelerinde antiproliferatif etkileri vardır. NOS inhibisyonu mikrovasküler geçirgenliği artırarak lökositlerin göçünü ve adezyonunu arttırmaktadır (86).

Nitrik oksit santral sinir sisteminde ve periferde nonadrenerjik, nonkolinerjik sinirlerde nörotransmitter olarak etki gösterir. Öğrenme, bellek oluşumu, görme, koklama, ağrı algılanmasında rolü vardır. NO' sempatolitik ajan gibi etki etmektedir. Sempatoeksitatör beyin sapı nükleuslarında aktiviteyi azaltır, sempatik dışa akımı düşürür, sempatik uyarıya kardiyak cevapları azaltır (92,93). Ayrıca gastrointestinal sistem, mesane sfinkter fonksiyonları ve penil ereksiyonda da rol oynamaktadır (94).

Sürtünme stresi, pulsatil stres, yükselmiş intraluminal kan basıncı gibi farklı mekanik faktörler damarlarda NO' üretimi için fizyolojik bir uyarıcı olmaktadır. Böylece kan damarlarında ve kalpte endotelial NOS ve NO' üretimi artmaktadır (95-97).

Böbrekte oluşturulan NO' glomerüler filtrasyon hızını, total renal kan akımını, basınç natriürezini, epitelyal sodyum transportunu ve renin gibi vazoaktif ajanların sentezini kontrol etmektedir (95).

Nitrik oksit, oksijenden derive olan radikallerle etkileşerek peroksinitrit gibi toksik maddeler oluşturmaktadır. Peroksinitrit çok güçlü bir antioksidandır; buna karşın bunun uzaklaştırılması ve etkisiz hale getirilmesi için çok çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır (98).

Nitrik oksit, immunolojik konak savunmasında da rol oynamaktadır. Septik şok ve inflamasyon gibi durumların patogeneğinde de NO'in önemli yeri bulunmaktadır (98).

### **3.3.3. Nitrik Oksitin Fizyopatolojik Rolü**

Nitrik oksit insan vücudunda hem dost hem düşman olarak davranabilir. NO ile aşırı uyarılma sinir hücrelerinin tahribine yol açar. Kan basıncı NO'deki fizyolojik artış ve azalışlarla sabit bir biçimde dengede tutulmaktadır. Bununla birlikte

endotoksik şokta görüldüğü gibi aşırı miktarda NO salgısı ölüme götüren dolaşım yetmezliği oluşturabilmektedir (86).

Nitrik oksitin güçlü bir vazodilatör etkiye sahip olmasının yanısıra, ateroskleroz oluşumunda koruyucu etkilerinin de olduğu bilinmektedir. NO antiaterosklerotik etkilerini;

1-) Endotel hasarı sırasında gelişen hücre aktivasyonunu inhibe edip indirekt olarak monosit ve lökositlerin endotele yapışmasını engelleyerek (99)

2-) Trombosit aktivasyonunu baskılayarak (100)

3-) Damar düz kas hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunu engelleyerek (101,102)

4-) Ateroskleroz patogenezinde olumsuz etkileri olan endotelin-1 üretimini ve endotelin-1'in mitojenik etkilerini baskılayarak gerçekleştirmektedir (103).

Nitrik oksit üretiminin azalması ve biyoaktivitesinin kaybı, ateroskleroz için risk faktörleri olarak kabul edilen hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara içimi gibi farklı durumların fizyopatolojisinde önemli rol oynamaktadır.

İnsan koroner arter aterosklerozunda ve aterosklerotik hayvan modellerinde endotelin NO' sentezleme kapasitesinin azaldığı gösterilmiştir. Hiperkolesterolemik hayvanlara ve insanlara L-arginin verilmesi bozulmuş olan endotelden kaynaklanan NO' üretimini düzeltmekte ve bu hastalıkla ilişkili vasküler lezyonları azaltmaktadır (104).

Koroner arter hastalığı için hipertansiyon da bir risk faktörüdür. Hafif koroner aterosklerozlu hastalarda hipertansiyon ve bozulmuş asetil kolin gevşemesi ile azalmış koroner NO' salınımı arasında kuvvetli bir birliktelik bulunmaktadır. Ek olarak, esansiyel hipertansiyonlu hastaların damarlarında ve trombositlerinde NO oluşumunda azalma olduğu gösterilmektedir (104). Böylece bu hastalığın vasküler ve trombotik komplikasyonlarına bozulmuş NO' üretiminin katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir.

İnsülin bağımlı diyabeti olan hastalarda da NO' salınımının yetersiz olduğuna dair çeşitli deliller bulunmaktadır ve NO' düzeylerindeki azalma trombotik mikroanjiopatiye katkıda bulunabilmektedir (104,105). Azalmış NO' oluşumu doğrudan tromboza yol açar. NO' salınımını inhibe eden in vivo laser uygulamasının oluşturduğu endotelial hasar trombositlerde agregasyonla sonuçlanmaktadır (104).

Serebral iskemi veya epilepside ise NOS III ile NO'in aşırı üretimi nörotoksositeye yol açmaktadır. Yine septik şok veya kronik inflamatuvar

hastalıklarda NOS II'nin aktivitesi artmaktadır. Bu gibi hastalık durumlarında NO<sup>-</sup> inhibisyonu faydalı olabilir (98).

### **3.3.4. Nitrik Oksit ve İntimal Hiperplazi**

Daha önce de geniş bir şekilde bahsedildiği üzere birçok cerrahi girişim normal vasküler yapıyı bozucu etki gösterir. Örneğin şişirilmiş durumda bir embolektomi kateterinin damar boyunca çekilmesi endotel yüzeyde soyulmaya, damar duvarında gerilmeye ve media tabakasındaki bazı düz kas hücrelerinin hasarına yol açar (106). Bu girişimin uygulandığı hayvan modellerinde, soyulmuş yüzeyde trombositler birikmekte ve daha sonra bunlar sırası ile rejenere olmuş endotel ve prolifer olmuş intimal düz kas hücreleri ile yer değiştirmektedir. Sonuçta düz kas hücre proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks birikimine bağlı olarak intima kalınlaşmaktadır (107,108). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar ve otopsi veya atarektomi ile elde edilen insan plak dokularının analizi ile bu yara iyileşmesinin aşamalı bir süreç olduğunu göstermektedir. Bu süreçte başlangıçta trombositler, endotelyal hücreler, monositler, makrofajlar rol oynamakta; ardından düz kas hücreleri predominant hücreler olarak öne çıkmaktadır (107,109).

Nitrik oksitin intimal hiperplazi gelişim basamaklarında rol oynayan bütün hücre ve süreçler üzerinde baskılayıcı yönde etki gösterdiğini belirten pek çok hayvan deneyleri mevcuttur. Bu çalışmalarda L-arginin veya NO<sup>-</sup> donörlerinin verilmesi yada NO<sup>-</sup> inhalasyonu ile arteriyel hasar sonrası gelişen intimal hiperplazi azaltılabilmektedir (102). İn vitro çalışmalarda trombosit agregasyonu, lökosit adezyonu ve düz kas hücre proliferasyonu gibi arteriyel hasar sonrası gelişen intimal kalınlaşma aşamaları NO<sup>-</sup> tarafından engellenebildiği gösterilmiştir (99,110-112). Radomsky ve arkadaşları (110), NO<sup>-</sup>'in cGMP bağımlı mekanizma ile trombosit agregasyonunu inhibe ettiğini bulmuşlar. Ayrıca nötrofil adezyonu, fonksiyon ve kemotaksisi de NO<sup>-</sup> tarafından engellendiği gösterilmiştir (99,111). Garg ve Hassid (112) ise ilk olarak NO<sup>-</sup>'in kültüre vasküler düz kas hücre proliferasyonunu baskıladığını göstermişlerdir.

Sonuç olarak düz kas hücre proliferasyon ve migrasyonunu engellemesi, ekstrasellüler matriks sentezini baskılaması, trombosit ve lökosit fonksiyonlarının modülasyonunu sağlaması nedeniyle nitrik oksiti potansiyel antirestenotik molekül olarak tanımlamak oldukça doğru bir ifade olacaktır (102).

### 3.4. Endotelin Sistem

Endotel kaynaklı gevşetici faktörün (EDRF) tanımlanmasından sonra domuz aort ve pulmoner endotelinden kasıcı bir faktör izole edilmiştir. Gen yapısı ilk kez 1987'de Yanagisawa ve arkadaşları tarafından tariflenmiş olan bu faktör endotelin (ET) olarak isimlendirilmiştir (113).

Endotelin; ET-1, ET-2, ET-3 ve ET-4 (vazoaktif barsak kasıcı)'den oluşan 21 aminoasitli endojen peptid ailesidir (114).

ET-1, endotel hücreleri tarafından sentezlenip salgılanmakta ve vasküler düz kaslar üzerine etki etmektedir. Aynı zamanda lökosit, makrofaj ve kardiyomyosit gibi vasküler hastalıklarda rol alan diğer hücreler tarafından da sentezlenmektedir (115).

Biyolojik olarak aktivite gösteren birçok peptid gibi ET-1 de prepropeptidlerden üretilmektedir. Prepro ET-1, 203 aminoasitten oluşur ve bir endopeptidaz aktivitesi ile 38 aminoasitli büyük (big) ET-1'e dönüştürülür. Daha sonra endotelin dönüştürücü enzim (ECE), mast ve düz kas hücre kinazları ve ECE olmayan metalloproteazlar ile 21 aminoasitli ET-1 haline gelmektedir (113).

Endotelin sentezi; pulsatil gerilme, duvar kopma stresi (shear stress) ve pH gibi fizikokimyasal faktörler tarafından düzenlenmektedir. Egzersiz myokardiyal ET-1 ekspresyonunu arttırmaktadır. İskemi sırasında oluşan hipoksi de ET-1 sentezinin güçlü bir uyarıcısıdır. Ayrıca artmış okside LDL kolesterol, glukoz, östrojen eksikliği, obezite, kokain kullanımı, yaşlılık gibi kardiyovasküler risk faktörleri ve trombin gibi prokoagülan mediyatörler ile ET-1 sentezi artmaktadır. Bununla birlikte vazokonstriktör maddeler (adrenalin, anjiotensin II, vazopressin gibi), büyüme faktörleri, sitokinler ve adezyon molekülleri de ET-1 sentezini uyarır. NO<sup>-</sup>, prostosiklin, atriyal natriüretik peptidler ise ET-1 sentez inhibitörleridir (115).

ET-1; okside LDL, anjiotensin II gibi faktörlere cevap olarak endotel ve vasküler düz kas hücrelerinde oluşur. Uyarı sonrası salgılanan ET-1 düz kas hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak fosfolipaz C'yi aktive etmekte, bunun sonucunda fosfotidilinozitol difosfattan inositol trifosfat ve diacilgliserol oluşumuna neden olmaktadır. İnositoltrifosfat hücre içi depolardan kalsiyum salınımında rol oynarken, diacilgliserol proteinkinaz C'yi ve membrandaki kalsiyum kanallarını aktive ederek hücre dışından hücre içine kalsiyum akımını sağlamaktadır. Bu olay vazokonstrüksiyonu başlatmaktadır (115,116).

ET-1'in ET<sub>A</sub> ve ET<sub>B</sub> olmak üzere iki reseptörü bulunmaktadır. ET<sub>A</sub> reseptörü vasküler düz kas hücrelerinde, ET<sub>B</sub> reseptörleri ise endotelial hücrelerin yanısıra düz kas hücreleri ve makrofajlarda lokalize olmuşlardır. ET<sub>A</sub> reseptörlerinin aktivasyonu uzun süreli vazokonstriksiyona neden olmakta, ayrıca farklı dokularda hücre proliferasyonunu tetiklemektedir. Bunun aksine ET<sub>B</sub> reseptörleri NO<sup>•</sup> ve prostasiklin salınımını uyarmakta, apoptozu korumakta ve endotel hücrelerinde ECE-1'in ekspresyonunu inhibe etmektedir (115).

Hiperkolesterolemi endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır. Bu durum artmış plazma ve doku endotelin seviyeleri ile ilişkilidir. Artmış ET-1 miktarları aterosklerotik damarlarda vazokonstriksiyonu arttırmakta, ayrıca vasküler düz kas hücreleri üzerinde proliferatif etki göstermektedir (117,118). Endotel disfonksiyonu sonucu NO<sup>•</sup> miktarlarının azalması ile NO<sup>•</sup>'in ET-1 üzerindeki inhibisyonu azalmakta ve ET-1 aterosklerotik plak oluşumunda önemli rol oynamaktadır (114). Ayrıca ET-1 kan hücrelerini de etkilemekte ve nötrofil adezyonunu, trombosit agregasyonunu arttırmaktadır. Aynı zamanda da makrofajlar için kemotaktik bir faktördür (115).

İntimal hiperplazi; balon anjioplasti, endarterektomi, trombektomi ve vasküler bypass gibi vasküler rekonstrüktif girişimlerin başarısını önemli derecede azaltan ciddi bir problemdir. Deneysel olarak ET sisteminin vasküler hasar sonrası aktive olduğu gösterilmiştir. İn vitro çalışmalarda ET-1; hücre hipertrofisini, hiperplazisini, matriks sentezini, çeşitli kemotaktik ve büyüme faktörlerinin ekspresyonunu, salınımını arttırmaktadır (119).

Rat karotis arter balon anjioplasti ile yapılan çalışmalarda immunohistokimyasal olarak 1.haftadan 4. haftaya kadar olan sürede ET-1 seviyelerinin yükseldiği (120) ve bunun sonucunda da neointimal oluşumun arttığı gösterilmiştir (119). Endotelin reseptör antagonistlerinin verilmesi ile bu intimal kalınlaşmanın önlenildiği belirtilmiştir (115).

### 3.5. Ateroskleroz

Koroner arter hastalığına neden olan temel mekanizma aterosklerozdur (121). Ateroskleroz kronik, progressif ve multifokal bir intimal hastalıktır. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte gelişiminde sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve diabetes mellitus gibi bir çok faktörler sorumlu tutulmaktadır (122).

Ateroskleroz, tüm dünya ülkelerinde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Bu durumun kişinin yaşam süresi ve kalitesini etkilemesi yanında toplumsal maliyeti de oldukça büyüktür. Zira toplumdaki her beş kişiden birisi en az bir çeşit kardiyovasküler hastalığa yakalanmaktadır ve altı kişiden biri 65 yaşından önce kardiyovasküler nedenlerle ölmektedir (123).

Aterosklerozun tipik lezyonu olan aterom plağı arterlerin longitudinal kesitinde çıplak gözle de görülebilmektedir ve sıklıkla lipitten zengindir. Aterosklerozun ikinci morfolojik tipi, müküler arterlerin mediasında kalsifikasyonlarla karakterli, göreceli olarak daha önemsiz olan Mönckeberg'in medial kalsifik sklerozudur.

Ateroskleroz temelde, lümeneye doğru gelişen, altındaki mediayı zayıflatan ve üzerinde gelişebilecek trombozise zemin hazırlayan, aterom adı verilen intima plaklarıyla karakterizedir. En sık tutulan aort, koroner ve serebral arterlerdir. Bunun dışında bütün arterlerde de aterosklerotik değişiklikler olabilir. Ateroskleroz epikardiyal damarları tutar, intramiyokardiyal arterler genellikle korunur. By-pass operasyonlarından sonra anastomoz yeri çevresinde yeni aterosklerotik lezyonlar olur. Koroner ateroskleroz koroner arterlerin ostiumlarına yakın olan segmentlerinde sık olur. Lümen daralmasının derecesi farklılık gösterir.

Hiperlipideminin ateroskleroz için temel bir risk faktörü olduğu gerçekten evrensel bir veridir. Aterom plaklarında bulunan temel lipidler plazma kökenli kolesterol ve kolesterol esterleridir. Trigliseritler ve yağ asitleri az oranda bulunur.

Plazma lipidlerindeki değişikliklerin ateroskleroza neden olmalarında çeşitli mekanizmalar rol oynamaktadır. Hiperkolesterolemide endotelial lezyonlar kolay meydana gelir. Aterosklerotik plağın meydana gelmesini kolaylaştırır. Bir çok çalışmada hiperkolesteroleminin trombositlerin reaktivitesini artırdığı ve prostoglandin sentezini etkilediği gösterilmiştir. Lipoproteinler'de düz kas hücrelerinde proliferasyona neden olabilir.



### 3.5.1. Aterosklerozun patogenezi

Patojeneze ilişkin çok sayıda teori olmasına rağmen günümüzde en geçerli olan zedelenmeye yanıt hipotezidir. Bu teorinin içeriği ana hatlarıyla şunlardır.

- 1- Endotel permeabilite artışı ya da başka endotel fonksiyon bozukluklarına yol açan, genellikle çok hafif ve fokal endotel zedelenme alanlarının ortaya çıkması.
- 2- VLDL ile birlikte yüksek kolesterol içeriğiyle ağırlıklı olarak LDL kolesterol ya da modifiye LDL kolesterol'den oluşan lipoprotein sızması (insudasyonu)
- 3- Bu zedelenme odaklarında intima ya da media kökenli endotel hücreleri, monosit/makrofajlar, T lenfositleri ve düz kas hücrelerini içeren bir dizi etkileşimler
- 4- İntimada proliferen olan düz kas hücrelerinin bağ dokusu oluşturmaları.

Ateromatöz plak aterosklerozun belirleyici lezyonudur. Lipid içeriğinden zengin olabilir, daha sık yağlı fibröz bir lezyondur, bazen de hemen tümüyle solid, hücresel ve fibrotik olabilir. Plaklar uzun çapları, birkaç santime ulaşabilen, lipid içeriğine bağlı olarak parlak sarıdan griye kadar değişik renklerde intimal lezyonlar olup çevre intima yüzeyinden birkaç mm kabarıktırlar. Birleşerek düzensiz, harita-benzeri görünüm oluşturabilir. Tutulum sıklığına göre: alt abdominal aorta, koroner arterler, popliteal arterler, inen torasik aort, internal karotid arterler ve willis poligonudur.

Tipik bir ateromda komplike plak olarak adlandırılmaya yol açan şu değişikliklerden birisi gelişebilir. İleri evrede, genellikle plaklar yama tarzında ya da tümüyle kalsifikasyon gösterir ve arterlerde sonuçta kurşun boru görünümü oluşur. Lümene bakan yüzeyde fissür oluşumu ya da ülserleşme biçiminde plak yırtılması plak kapsamının kana karışmasına neden olur (Kolesterol embolisi). Fissürlü ya da ülserle lezyonların üzerinde trombüs gelişir.

Endotel bütünlüğünün kaybolması sonucu ortaya çıkan plak içine kanama (erken ülserasyon) damar lümeninden gittikçe artan kan girişi sonucu veya plak çevresi kapiller kanamanın sonucu olabilir. Kanama plağı balonlaştırıp yırtılmasına neden olabilir. Endoteli, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, hipertansiyon, sigara, hiperhomosisteinemi, iskemik ve virüsler gibi bir çok etmen zedeleyebilir veya aktive edebilir. Endotel işlev bozukluğu, geçirgenlikte artmaya yol açarak lipidlerin (çoğunluğu lipoprotein parçacıklarıdır.) ve dolaşan hücrelerin (özellikle damar

duvarında makrofaja dönüşen monositler ve T lenfositleri) subendotelial aralığa geçmesine ve aterosklerozun ilk karakteristik lezyonu olan yağ çizgilerini oluşturmaya neden olur. Hücre sayısı arttıkça, lipidlerin de birikmesiyle, endoteldeki bozulma daha da artarak trombositlerin yapıştığı trombojenik bir yüzey ortaya çıkar; trombositler, makrofajlar, endotel hücreleri ve olasılıkla düz kas hücreleri büyümeyi düzenleyen faktörler salıvererek düz kas hücreleri ve fibroblastlarda proliferasyona neden olur ve bu süreç fibröz plak ile zaman içinde kompleks aterosklerotik lezyonlar oluşmasına yol açar. Bu lezyonlarda, diğer hücrelerle birlikte, kollajenler gibi çok miktarda hücre dışı matriks proteini, serbest ve esterifiye hücre dışı kolesterol bulunur. Lipid içeriği yüksek olan lezyonların özellikle kararsız ve yırtılmaya yatkın olduğu, tromboza ve damarda tıkanmaya yol açtığı düşünülmektedir. Bu sürecin bütün evreleri, en azından kısmen geriye dönüşlü olabilir (124).

Normal bir arterin lümenal yüzü endotelle dış yüzü gevşek bağ dokusu ile kaplıdır. Orta tabakada ise elastik laminalar arasında yer alan, çevresi kollajen ve proteoglikanlar ile dolu düz kas hücreleri yer alır. Düz kas hücreleri, sistol ve diastol sırasında kan akımını sağlayan arteriyel duvar tonusundan sorumludurlar. Endotel, damarın kan hücreleri ile temas eden yüzeyidir ve hücreler ile etkileşir, uygun koşullarda da aterosklerotik lezyonların gelişiminde rol oynar.

Endotel hücreleri dinamik bir bariyer olmakla birlikte, damar permeabilitesini düzenleme, nontrombojenik bir yüzey sağlama ( $PGI_2$  yapımı ve yüzeyinin heparan sulfat ile kaplı olması), vazodilatör maddelerin (Endotelin, Endotelial Relaxing faktör), büyüme faktörlerin ve konnektif dokunun yapımı fonksiyonları vardır. Endotel hücre yüzeyinde LDL kolesterol, büyüme ve birçok farmakolojik ajanlar gibi farklı molekül yapılarına ait reseptörler vardır. Endotelden geçen modifiye LDL kolesterol, makrofajların yüzeyindeki reseptörler aracılığıyla hücre içine alınarak köpük hücreleri oluşur (125). Endotelin son zamanlarda gösterilen ve istenmeyen bir özelliği de, LDL kolesterol'ü okside edebilmesidir (126).

Damar duvarına yerleşmiş monosit olarak da ifade edilebilecek makrofaj, aterosklerotik lezyonlardaki başlıca inflamatuvar hücre tipini oluşturur (127). Bu hücreler en çok okside olmuş LDL kolesterol olmak üzere lipoproteinleri içine alarak temizlikçi gibi davranır ve köpük hücrelerini oluşturur. Makrofajlar ateromatöz plak içinde bölünür ve aynı zamanda büyümeyi düzenleyen maddeler için de zengin bir kaynak oluşturur.

Normal kan damarlarında düz kas hücreleri media tabakasında bulunan tek hücre tipidir. Bu hücreler, hücre dışı matriks üretiminin büyük bir bölümünden sorumlu olmanın yanısıra, plaktaki başlıca proliferatif hücrelerdir. Plaklarda bol miktarda bulunan T lenfositler, komşu makrofajların salıverdiği proliferatif sitokinlerle sayıca artar. Fakat aterogenezdeki rolü henüz aydınlatılmamıştır (127).

### **3.5.2. Diyet**

Koroner kalp hastalığı risk faktörlerini etkilemesi yönünden diyet önemli bir role sahiptir. Prospektif epidemiyolojik çalışmalar diyetin koroner kalp hastalığının ortaya çıkışını işaret edebileceğini göstermektedir (128). Beslenme özelliklerinin koroner kalp hastalığı üzerine önemli etkilerinin olduğu günümüzde kanıtlanmıştır. Başta Yedi Ülke Çalışması olmak üzere çok sayıda çalışma, toplumların koroner mortalitesi ile diyetle alınan yağ ve doymuş yağ tüketimi arasında önemli ilişkiler saptamıştır. Diyetin etkisinin araştırıldığı yedi randomize çalışmanın agresif yağ kısıtlaması uygulayan dördünde mortalitede %30-60 azalma sağlamak mümkün olmuştur (129,130).

Koroner kalp hastalığı üzerine olumlu etki yapan diyetin doymuş yağdan fakir; lif, antioksidan, tekli doymamış yağ ve balıktan zengin diyet olması gerektiği gösterilmiştir. Doymuş yağlardan palmitik ve miristik asitlerin ve katı margarinerde bulunan trans-doymamış yağların LDL kolesterol ve Lp (a)'yı artırıp HDL kolesterolü düşürdüğü gösterilmiştir. Doymuş yağlar, ayrıca trombosit agregasyonunu, faktör 7 düzeylerini ve LDL kolesterol oksidasyonunu artırır. Buradan da görüldüğü gibi diyetin tek etkisi serum lipidleri üzerine değildir; kan basıncı, obezite, insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus ve trombotik sistem üzerine de etkileri saptanmıştır (131,132).

Diyetteki poliansatüre, satüre yağ ve kolesterol içeriğindeki değişiklikler, serum total kolesterolünde de değişimlere yol açar. İki birimlik poliansatüre yağ; 1 birim satüre yağın neden olduğu kolesterolü arttırıcı etkiyi engeller. Diyetteki 100 mg kolesterol, serum kolesterolunda % 5 mg'lık artışa neden olur (133).

En aterojen lipoprotein olan LDL kolesterol düzeyleri, total ve doymuş yağ asitlerinin fazla tüketilmesi, aşırı kalori alınması, obezite ve fiziksel inaktivite ile artar. Serum kolesterolü; kaloringin kısıtlanması, satüre yağ ve kolesterol alınımının azaltılması, poliansatüre yağlar, bitkisel protein ve lifli diyet ile azalmaktadır. Buna karşın serum kolesterolü; aşırı kalori, satüre yağlar, kolesterol ve hayvansal proteinlerle de artmaktadır (133).

### 3.5.3. Ateroskleroz Risk Faktörleri

1993 yılında yayınlanan National Cholesterol Education Program–II klavuz kuralları koroner kalp hastalığı için belirlediği risk faktörleri aşağıda görülmektedir (134).

#### 3.5.3.1. Pozitif Risk Faktörleri

- 1-Yaş: Erkeklerde 45, kadınlarda 55 veya erken menapoz öyküsü
- 2-Heredite: Birinci derece erkek akrabalarda 55, birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce enfarktüs veya ani ölüm öyküsü
- 3-Sigara içmek
- 4-Hipertansiyon
- 5-Diabetes mellitus
- 6-Dislipidemi
- 7-Düşük HDL kolesterol düzeyi

Hipertansiyon; sistolik ve diyastolik kan basıncı yükseldikçe kardiyovasküler riskin de arttığı, uzun zamandır bilinmektedir. Hipertansiyonun sebep olduğu hedef organ hasarını, sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül fonksiyonlarında bozukluklar, koroner kalp hastalığına ait fizyopatolojik değişiklikler, renal diskfonksiyon ve serebral tutulum şeklinde özetlemek mümkündür (135).

Hipertansiyon, aterogeneze birbiriyle bağlantılı birkaç mekanizma üzerinden katkıda bulunur. Endotel disfonksiyonu hipertansiyonun erken evrelerinden itibaren ortaya çıkar. Endotele bağlı vazodilatatörlere yanıtın azalması, lipoproteinlere karşı damar permeabilitesinin artması, endotelin üretimi ve artmış lökosit yapışabilirliği endotel disfonksiyonunun aterogenezi destekleyen olumsuz etkileridir.

Hipertansif hastalarda koroner kalp hastalığı sıklığı 5 kat daha fazladır (136). Günümüze dek 50 bine yakın hasta üzerinde yapılan randomize, plasebo kontrollü çalışmaların gösterdiğine göre, tedavi ile sistolik ve diyastolik kan basınçlarında sırasıyla 13 ve 6 mmHg'lık azalma, koroner olay insidansını % 16 oranında azalttığını göstermiştir (137).

Sigara ve tütün kullanımı gerek koroner kalp hastalığı (138) ve gerekse diğer aterosklerotik hastalıklar için güçlü bir risk faktörü durumundadır ve sigarayı bırakmak en önemli risk azaltıcı tedbirdir (139).

Sigarayla kardiyovasküler hastalıklar arasındaki sıkı ilişki iyi bilinse de, bu riskin altında yatan mekanizmalar yeterince açık değildir. Sigara aterom plaklarının, özellikle de abdominal aorta ve periferik ateroskleroz sıklığında bir artmaya yol

açmaktadır. Çeşitli gözlemlere dayanan veriler, sigaranın aterojenik etkilerini kan fibrinojen konsantrasyonunu yükselterek, trombosit tepkilerini artırarak ve sekonder polisitemiyi indükleyerek kan viskozitesini artırmak yoluyla yaptığını düşündürmektedir. Ek olarak, endotel disfonksiyonu tarafından indüklenen değişmiş vasküler reaktivite ve/veya nikotin damar tonusunun artmasını kolaylaştırır. Sigara, ayrıca HDL kolesterolü azaltır ve LDL kolesterol oksidasyonunu, muhtemelen sigara dumanındaki serbest radikaller yoluyla kolaylaştırır.

Çok sayıda epidemiyolojik çalışma sigara içenlerde ölümcül koroner olayların %70 arttığını göstermiştir. Sigara ile koroner kalp hastalığı arasındaki ilişki sürekli ve doza bağımlıdır. Sigaranın bırakılması ile kardiyovasküler risk, yaşlı hastalarda bile hızla düşmeye başlar. Bir yılın sonunda % 50 kadar azalan risk, on yıl kadar bir süre geçmesiyle koroner olay açısından giderek kaybolur (140).

Diyabetes mellitus, insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisinin eksikliği sonucunda oluşan hiperglisemi ile karakterize bir sendromdur (141).

Diyabetes mellitusta en önemli mortalite ve morbidite nedeni aterosklerozdur. Diyabetes mellitusta ateroskleroz, diyabetik olmayanlara göre daha erken yaşta başlar, daha yaygın ve daha hızlı seyirlidir (142).

Diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, obezite ve insülin rezistansı ile ateroskleroz arasında sıkı bir ilişki vardır. Gerek insüline bağımlı, gerekse insüline bağımlı olmayan diyabetin önemli bir koroner risk faktörü olduğunu gösteren çok sayıda epidemiyolojik çalışma vardır. Koroner mortalite, Tip I diyabetlilerde 3-10 kat, Tip 2 diyabetlilerde ise 2-4 kat artar.

Aile öyküsü; koroner kalp hastalığı gelişiminde en güçlü etmenlerden biri hereditedir. Aile öyküsü olan kişilerde erken koroner kalp hastalığı riski 12 kat artar. Ateroskleroza genetik yatkınlık bir çok güçlü kanıtlarla gösterilmiştir. İkiz kardeşlerde yapılan çalışmalarda aterom plaklarının yeri de aynı olmaktadır ki bu, kalıtımla geçen aterojenik etken veya etkenlerin sadece biyokimyasal tabiatta olmadığını, arter duvarının yapısı ile ilgili kusurların da söz konusu olabileceğini göstermektedir (143). Ailenin erken yaşta koroner kalp hastalığı tespit edilen üyelerinde diğer lipid ve nonlipid risk faktörlerinin bulunup bulunmaması, bu durumun risk faktörü olarak kabul edilmesini etkilemez.

### **3.5.3.2. Negatif Risk Faktörleri**

1-Yüksek HDL Kolesterol düzeyi >60 mg/dl

Risk faktörlerinden dislipidemi, hipertansiyon, sigara, diabetes mellitus, obezite,metabolik sendrom,hiperfibrinojenemi, hiperhomosisteinemi,stres, ve sedanter yaşam değiştirilebilir risk faktörleridir. Aile öyküsü, yaş ve cinsiyet değiştirilemeyen risk faktörleridir.

### **3.5.4. Tedavi Yaklaşımları**

Koroner arter hastalığının tedavisinde medikal yaklaşım yanında girişimsel kardiyak müdahale ve koroner arter by-pass cerrahi uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Buna göre nativ koroner arterlerdeki fokal de novo lezyonlarda tedavi yaklaşımı kısaca şöyle özetlenebilir:

#### **3.5.4.1.Farmakolojik Tedavi**

1-Antiagreganlar(Asetilsalisilik asit, clopidogrel,)

2-Nitratlar

3-Beta blokerler

4-Kalsiyum kanal blokerleri

5-ACE İnhibitörleri

6-Antihiperlipidemikleri

7-Risk faktörlerinin düzeltilmesi ve/veya modifiye edilmesi

#### **3.5.4.2.Girişimsel Tedavi**

1-Perkutan Transluminal Koroner Anjiyoplasti (PTKA)

2-İntrakoroner stentler

3-Koroner arter by-pass cerrahisi

4-Debulking Yöntemleri

a-)Direksiyonel Koroner Atherektomi (DKA)

b-)Rotasyonel Koroner Atherektomi (RKA)

c-)Excimer Laser Koroner Anjioplasti (ELKA)

Koroner arter hastalığında tedavinin amacı, semptomları gidererek yaşam kalitesini artırma yanında, miyokard enfarktüsü (MI) ve MI'ya bağlı ölümleri önlemektir. Yaşam tarzı değişiklikleri ve bazı ilaçlar her iki amaca da hizmet eder. Bazı durumlarda revaskülarizasyon gibi girişimlere de ihtiyaç duyulabilir. Aterosklerotik risk faktörlerini araştırma, değiştirilebilir risk faktörlerini değiştirmeye yönelik çabalar ve prognozu etkileyecek yaşam tarzı değişikliklerini içeren genel tedbirler tedavinin önemli bir bölümüdür.

### **3.5.4.2.1.Perkütan transluminal koroner anjioplasti (PTKA)**

Aterosklerotik plakta kompresyon, yırtılma ve diseksiyon ile damar lümeninin genişletilmesi işlemi olan koroner anjioplasti bugün koroner arter hastalığı tedavisinde, bütün dünyada ve ülkemizde, teknolojik gelişmeler ve klinikteki başarılı uygulamalar ile vazgeçilmez bir tedavi yöntemi olmuştur (144).

Bugün dünyada yıllık iki milyonu aşkın insana koroner anjioplasti uygulanmaktadır. Zamanla elde edilen deneyim ve çalışmalar sonucunda koroner anjioplasti uygulamalarının hem sayısında hem de endikasyonlarında büyük gelişmeler kaydedilmiştir. Teknolojideki gelişmelere paralel olarak gelişen kateter teknolojisi sonucu PTKA başarısının artması yanında komplikasyon oranında da belirgin azalmalar olmuştur. Ayrıca kardiyak görüntülemeledeki gelişmelere bağlı olarak koroner lezyonların morfolojisi, bileşimi ve şiddeti çok daha net olarak tespit edilmiştir.

Lezyon karakteristiklerinin belirlenmesi ve sınıflandırılması sonucu bu lezyonlara uygun prosedürler için yeni aletler ve teknikler geliştirilmiştir

PTKA Endikasyonları;Koroner anjioplastinin yapıldığı ilk dönemlerde hasta seçiminde çok titiz davranılırdı. Bu dönemde PTKA için ideal lezyonlar proximal, diskret, konsantrik, açılanma ve kalsifikasyon göstermeyen lezyonlar idi. Koroner anjioplastinin başarısını ve komplikasyon oranını belirleyen en önemli gösterge lezyon karakteristikleri olduğundan ACC/AHA 1988 yılında risk durumuna göre lezyonları A, B ve C diye üç gruba ayırmıştır (145).

PTKA günümüzde yaşlılara, post-CABG'li hastalara ve sol ventrikül fonksiyonu bozuk olanlara güvenle başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. PTKA için klinik endikasyonları kısaca şöyle sınıflandırabiliriz (146):

1-Akut Miyokard Enfarktüsü

2-Stabil Angina Pektoris

3-Kararsız Angina Pektoris

4-Aşağıdaki incemelerden bir yada daha fazlasında reversibl iskemi tanısının konulması

a) İstirahat EKG'si

b) Efor testi

c) Stress ekokardiyografi

) Sintigrafi

e) Pozitron Emisyon Tomografi

Ekip ve operatör deneyimindeki büyük gelişmelere rağmen akut damar tıkanması koroner anjioplastinin en önemli komplikasyonu olmaya devam etmektedir (147). Akut damar tıkanması, MI, ölüm ve acil revaskülarizasyon gibi önemli klinik sonuçlara neden olur. Akut tıkanma hastaların büyük bir çoğunluğunda işlem sonrası ilk 24 saat içinde meydana gelmektedir. Hasta popülasyonuna bağlı olarak akut iskemik olayların insidansı %2-12 arasında değişmektedir.

#### **3.5.4.2.2. İntrakoroner Stentler**

İnsanlarda ilk intrakoroner stent kullanımı 1986 yılında Sigwart ve arkadaşları tarafından Wallstent kullanımıyla gerçekleştirmiştir (148).

Günümüzde girişimsel kardiyojide primer tedavi yöntemi olarak intrakoroner stent implantasyonu hızla artmaktadır. Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre perkutan revaskülarizasyon işlemlerin %50 ve daha fazlasında stent kullanıldığı tespit edilmiştir. Her yıl bütün dünyada bir buçuk milyonun üzerinde stent implante edildiği tahmin edilmektedir.

Paslanmaz çelik, tantalum veya nitinol gibi maddelerden yapılan intrakoroner stentler anjioplasti sonrası akut oklüzyonlara neden olan intimal flep, diseksiyon veya elastiki recoil'in önlenmesinde etkin bir yöntem olarak kullanılmaktadırlar. Koroner arter içinde kendiliğinde açılarak veya bir balon aracılığıyla yerleştirilen, esas olarak spiral tel veya kafesli tel örgüsü şeklinde değişik tipleri olan stentlerin bir yapı iskelesi gibi kullanılarak diseksiyon flebinin damar intimasına yapıştırılıp hareketsiz duruma getirilmesi amaçlanmaktadır.

Doğru, uygun ve yerinde yerleştirilen stentlerin PTKA esnasında %24 dolaylarında görülen acil elastiki recoil'i %12-15 dolaylarına indirdiği hakkında yeterli sayıda kanıt vardır (149-151). BENESTENT ve STRESS çalışmaları (152,153), de novo lezyonlarda stent kullanımının PTKA ile karşılaştırıldığında restenoz oranı dörtte üç oranında azaltabildiğini göstermiştir. Ancak bu azalma, başlangıçta düşünüldüğü gibi neointimal proliferasyonun inhibisyonu ile olmamıştır. Her iki çalışmada da minimal damar lümen çapı, PTKA grubuna göre stent grubunda daha fazla bulunmuştur. Bu çalışmalar seçilmiş hasta gruplarında gerek primer başarı, gerekse restenoz bakımından stent kullanımının, yalnız başına koroner balon anjioplastiye göre daha üstün olduğunu göstermiştir. Stent uygulamalarında erken ve geç dönemde minimal damar lümen çapı daha fazladır; ve buna bağlı olarak da restenoz oranı daha düşüktür.



Stent Endikasyonları;Topol ve arkadaşları, halen devam eden randomize çalışmalar sonuçlandııkça endikasyonların daha da genişleyebileceğini ifade ederek, stent endikasyonlarını üç ana başlık altında toplamıştır (154):

1) Anjioplasti sırasında aniden kapanan veya kapanma tehlikesi bulunan damarlar

2) Çapı 3 mm'den büyük de novo lezyonlarda primer restenozu azaltma

3) Safen ven greftlerinin fokal lezyonları

Stentlerin bu üç majör kullanımı dışında potansiyel kullanımını da:

1) PTKA sonrası restenoz

2) Kronik total oklüzyonlar

3) Akut miyokard enfarktüsü

4) Ostial ve sol ana koroner arter hastalığı

5) Bifurkasyon lezyonları şeklinde sınıflandırmıştır.

Tıkayıcı bir koroner arter darlığına endoluminal metalik bir protez (stent) implante etme kararı vermek için o lezyon için, mevcut diğer tedavi metodlarından daha üstün olduğunun bilimsel verilerle desteklenmiş olması gereklidir. Bu konuda elde edilen veriler büyük ölçüde iyi düzenlenmiş STRESS ve BENESTENT isimli iki çalışmadan gelmektedir. Bu çalışmalar, seçilmiş hasta gruplarında gerek primer başarı gerekse restenoz bakımından stent kullanımının, yalnız başına koroner anjioplastiye göre daha üstün olduğunu göstermişlerdir (152,153).

Stent implantasyonunun diğer bütün tedavi tarzlarına üstün olduğu bilinen tıkanma tehdidi ve akut tıkanmalarda kesin olarak stent kullanma endikasyonu vardır (149).

Total oklüzyonlarda rekurrens oranının PTKA ile %45 dolayında olduğu bilinmektedir (155). Gözlemsel çalışmalarda stent kullanımı durumunda bu oranın %20 dolayında olduğu görülmüştür (156). SICCO çalışmasında stent lehine belirgin avantaj bildirilmektedir (157). Bu nedenle kronik total oklüzyonlarda stent implantasyonu tercih edilen tedavi tarzı olmalıdır.

Nativ koroner arter lezyonlarına göre safen ven greft lezyonlarına yapılan anjioplastiler daha fazla klinik olaylara ve daha yüksek oranda restenozu neden olmaktadır (154,158). Çok merkezli ve randomize SAVED çalışmasında 3-5 mm çaplı safen ven greft lezyonlarında PTKA ile stent tedavi sonuçları karşılaştırılmıştır. Primer başarı, klinik başarı ve minimal lümen çapı stent grubunda anlamlı derecede daha iyi idi. Uzun dönem takipte de sonuçlar (restenoz oranı) stent lehine idi (159).

### 3.5.5 İn-Stent Restenozunun Patofizyolojisi

İn-stent restenozunun klinik, angiografik ve işlemsel belirleyicilerinin yanı sıra lümeninde daralmaya neden olan biyolojik olayların anlaşılmasında bunun önlenmesinde önemlidir. Son birkaç yılda hem aterektomi ile restenotik bölgeden alınan materyallerin histolojik incelenmesi, hem de IVUS çalışmalarıyla patolojik olaylar hakkında önemli gelişmeler olmuştur.

Strauss ve arkadaşları, 9 restenotik koroner stentten elde edilen dokuların incelenmesinde örneklerin %80 inde intimal hiperplazi tespit etmişlerdir (160). Bu örneklerde baskın hücre tipi düz kas hücreleri olmasına rağmen, hücresel proliferasyonun devam ettiğini gösteren deliller gösterilememiştir (bölünen hücre nükleer antijenine karşı boyanmış antikor ile değerlendirilmiş). Benzer çalışmada Kearney ve arkadaşları, 10 restenotik arterlerden aterektomi ile elde edilen örneklerin hepsinde düz kas hücre proliferasyonunu görmüşlerdir (161). Straus'un aksine, incelenen bütün örneklerde, proliferen hücrelere raslanmıştır. Moreno ve arkadaşları; 16 stent, 23 balon angioplasti restenozu olan bölgeden elde edilen örneklerin mikroskopik özelliklerinin ve proliferatif indekslerini karşılaştırmışlardır (162). Stent içinden alınan örneklerde primer olarak düz kas hücrelerinin oluşturduğu daha geniş hipersellüler alanlar ve daha yüksek histokimyasal proliferasyon indeksleri bulmuşlardır. Cattleans ve arkadaşlarıda, benzer şekilde 30 hastadan aterektomi ile elde edilen in-stent restenoz örneklerinde yüksek proliferasyon indekslerine sahip yoğun düz kas hücresi tespit etmişlerdir (163). Inoue ve arkadaşları, PTKA veya stent uygulandıktan sonra 16 ay içerisinde ölen 39 hastanın nekropsi materyalini incelemişler ve stent implantasyonunun inflamatuvar cevabı artırıcı potansiyelinin olduğunu ve bazı durumlarda balon anjiyoplastiden daha fazla intimal proliferasyona neden olduğunu bildirmişlerdir (164).

Bu histolojik çalışmalarda, in-stent restenozundaki temel olayın intimal hiperplazi olduğu gösterilirken, IVUS uygulaması stent geometrisinde meydana gelen geç dönem değişikliklerin restenoza etkisinin araştırılmasına imkan vermiştir. Hoffman ve arkadaşlarıda, 142 Palmaz-Schatz stenti yerleştirilen hastaların işlem sonrası ve 5. ay IVUS incelemelerinde lümen kaybının neointimal doku akümülyasyonundan olduğunu belirlemişlerdir ( $r=0.9759$ ) (165). Volumetrik çalışmalar, stent volumünde değişiklik olmadığını yani kronik recoil olmadığını (Palmaz-Schamantz) göstermiştir. Painter ve arkadaşları, Palmaz -Schatz stentlerde

geç lumen kaybının hemen hemen tamamen neointimal hiperplaziden kaynaklandığını bildirmişlerdir (166).

Stent sonrası lümen kaybında neointimal hiperplazi hemen her zaman sorumlu olmasına rağmen, uygun olmayan balon çapı veya stentin yetersiz açılması sonucu meydana gelen stent underekspsiyonu in-stent restenozunun mekanizmasında önemli bir etkidir. Mehran ve arkadaşları, Palmaz-Schatz stent sonrası restenoz gelişen hastalarda bu mekanizmayı göstermiştir. Bu hastalarda, stent içinde balon şişirildikten sonra elde edilen ortalama lümen genişlemesinin %56'sı stentin ilave ekspansiyonuna, %44 ise neointimal dokunun stent dışına itilmesine bağlanmıştır (167). OSTI çalışmasında stent şişirme basıncı arttıkça stent ekspansiyonunun progresif arttığı görülmüştür (168). Özet olarak, balon anjiyoplasti sonrası restenozda baskın olarak elastik recoil ve daha az olarak neointimal oluşum sorumlu iken (169), in-stent restenozundan hemen daima neointimal hiperplazi sorumludur. Bu kritik bulgu in-stent restenozu önlemede bir çok önemli stratejinin temelini oluşturmaktadır.

### **3.6. Atorvastatin**

#### **3.6.1. Kolesterol Sentezi ve HMG-KoA Redüktaz İnhibisyonu**

Atorvastatin sentetik bir hidroksimetilglutaril ko-enzim A (HMG-koA)redüktaz inhibitörüdür. Günde 10 mg- 80mg'lık dozlarda atorvastatin çok çeşitli dislipidemi tiplerinde total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterol, trigliserid ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)-kolesterol düzeylerini düşürür ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterolünü artırır. Primer hiperkolesterolemili hastalarla yapılan geniş kapsamlı uzun dönemli çalışmalarda atorvastatin total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerinde diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinden daha fazla düşüşe neden olmuştur (170).

Kolesterol hücre zarının yaşamsal bir bileşenidir ve bir dizi önemli fizyolojik işlev için gereklidir. Dolaşımda bulunan kolesterolün çoğu endojendir ve karaciğerde sentezlenir. Plazmada şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinleri (HDL) içeren lipoproteinlere bağlanarak dolaşır. Plazma kolesterolünün yaklaşık %60-%70'i, LDL olarak taşınır (171) ve düzeyi,artmış ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı (KKH) riskiyle doğrudan bağlantılıdır (172).

LDL, hepatik ve endotelial lipazın etkisiyle VLDL'den oluşturulur. LDL'nin çoğu LDL reseptörlerine bağlanarak karaciğer tarafından dolaşımdan çekilir. Bu reseptörlerin ekspresyonu hepatositlerdeki kolesterol düzeyleriyle ters orantılıdır. HMG-KoA redüktaz tarafından HMG-KoA'nın mevalonik aside dönüştürülmesi endojen kolesterolün oluşumunda hız sınırlayıcı bir basamaktır. Atorvastatin gibi HMG-KoA redüktaz inhibitörleri tarafından kolesterol oluşumunun inhibisyonu hücre içi kolesterol stoğunu azaltır. Bu, LDL reseptörlerinin artmasıyla sonuçlanır ve LDL-kolesterolün plazmadan klirensi de artar (173,174).

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörleri gibi atorvastatin de hiperkolesterolemili hastalarda plazma kolesterolünün düşürülmesi amacıyla klinik uygulamada başarıyla kullanılmaktadır.

#### **3.6.2. Farmakodinamik Özellikler**

##### **3.6.2.1 Lipid Metabolizması Üzerindeki Etkiler**

Atorvastatin tarafından HMG-KoA redüktazın inhibisyonu çeşitli *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda gösterilmiştir (175-182). Ailesel hiperkolesterolemili hastalara

atorvastatin verildikten sonra kolesterol biyosentez hızındaki azalma, plazma mevalonik asit düzeylerindeki düşüşle gösterilmiştir (183,184)

Atorvastatin kullanımıyla total kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, trigliseridler ve apolipoprotein B(apoB) düzeylerindeki düşüşler sağlıklı gönüllüler ve hastalarda yapılan bir dizi çalışmayla gösterilmiştir(185,186).

LDL ve VLDL gibi aterojenik lipoproteinlerin bir bileşeni olan apoB düzeylerindeki düşüşler, esas olarak karaciğerdeki LDL reseptörlerinin artmasının bir sonucudur. Bununla birlikte, parçalanmasının artmasıyla apoB salgısının azalması ve lipoprotein parçacıklarıyla bağlantılı olan apoB kararlılığın azaltılması gibi diğer mekanizmalar da rol oynar. Bu, atorvastatinin sağlam ve geçirgenleştirilmiş insan hepatoblastom-G2 hücrelerinde apoB biyogenezi üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada *in vitro* olarak gösterilmiştir (187).

Araştırmacılar, atorvastatinin total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinin düşürülmesinde halen mevcut HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinden daha etkili olmasının inhibisyonun derecesinden daha çok, HMG-KoA redüktaz inhibisyonunun süresinin uzamasına bağlı olduğuna inanmaktadır. Mevalonik asidin plazma ve idrar düzeyleri HMG-KoA redüktaz etkinliğinin yarı niceliksel “marker”leri olarak kullanılarak ailesel hiperkolesterolemili hastalara 40 mg/gün atorvastatin ya da 40 mg/gün simvastatin verilmesi, uygulamadan sonraki ilk 8 saat boyunca kolesterol sentezini benzer ölçüde baskıladı. Ne var ki, atorvastatinle bu inhibisyonun süresi anlamlı olarak daha uzundu (P=0.01) (188). Mikrozomal HMG-KoA redüktaz reseptörlerinin atorvastatinle uzamış bağlanması, atorvastatinle tedavi edilen sıçanlarda hepatik HMG-KoA redüktaz ve LDL reseptör genlerinin değerlendirilmesiyle gösterilmiştir (189).

Atorvastatin trigliserid düzeylerinde belirgin bir azalmaya yol açar. HMG-KoA trigliserid düzeylerinin düzenlenmesinde doğrudan bir rol oynamadığından, bu etkiyi açıklamak üzere başka mekanizmalar öne sürülmüştür. Günde 20 mg-80mg atorvastatin alan hipertrigliseridemili 27 hastada trigliserid düzeylerinin azalma paterni, VLDL gibi trigliserid zengin lipoproteinlerin azalmasıyla uyum içindeydi (186). Bu, kısmen atorvastatin tarafından kolesterol sentezinin inhibisyonuna ikincil olarak sentezdeki bir azalmanın sonucudur, çünkü VLDL parçacıklarının üretimi için kolesterol gereklidir (190).

Ayrıca, atorvastatinle LDL reseptörlerinin sayısındaki artışla birlikte LDL'nin onlara bağlanma yeteneğindeki azalma, VLDL parçacıklarının bağlanmasında bir

artışla sonuçlanabilir ki bu da trigliserid düzeylerini düşürür (190-192). Postprandiyal dönemde şilomikron artıklarının klirensinin arttığı, hem insan (193) hem de hayvan çalışmalarında (194) gösterilmiştir.

Homozigot ailesel hiperkolesterolemili hastalarda işlevsel LDL reseptörlerinin yokluğuna rağmen atorvastatin bu hastalarda LDL-kolesterol düzeylerini düşürür (184,195,196). Bu etki kolesterol sentezinin belirgin olarak inhibe olmasının bir sonucuymuş gibi görünmektedir ve bu durum LDL üretim hızını azaltır (184). Dört hafta boyunca her biri 40 mg/gün ve sonrada 80 mg/gün atorvastatin alan 35 hastada ( $r=0.38;P=0.02$ ) (195) ve 80 mg/gün atorvastatin alan 7 hastada ( $r=0.89; P=0.007$ ) (184) mevalonik asidin 24 saatlik atılım (195) ya da plazma düzeyleri ölçülerek, LDL-kolesterol düzeylerindeki azalma ve baskılanmış kolesterol sentezi arasında bir bağıntı bulundu. Daha geniş kapsamlı olan çalışmada, LDL-kolesterol düzeylerindeki düşüş, atorvastatinin günde 40 mg'lık dozuna kıyasla günde 80 mg'lık dozuyla daha fazlaydı (sırasıyla,%28 ve 17;  $P<0.01$ ). Bununla birlikte, daha yüksek atorvastatin dozlarıyla (120 mg/gün ve 160 mg/gün) LDL-kolesterol düzeylerinde ya da idrar mevalonik asit atılımında daha fazla bir azalma görülmemiştir ve bu da ilacın kolesterol sentezi üzerinde bir plato etkisi olduğunu düşündürmektedir (195).

Yaklaşık 3 ay boyunca günde 80 mg'a kadar atorvastatin alan hiperkolesterolemili 9 hastayla yürütülen bir çalışmada gösterildiği gibi, atorvastatinle trigliseridlerin ve kolesterolün genel düzeylerindeki azalmaya LDL subfraksiyon profilinde daha büyük subfraksiyonlara doğru kayma olarak ortaya çıkan bir düzelleme eşlik eder (197). Bu hastalarda büyük LDL subfraksiyonunda %37'lik bir artış gözlenirken, orta ve küçük LDL subfraksiyonlarında sırasıyla, %50 ve 100'lük azalma saptanmıştır. Benzer biçimde, 40 mg/gün atorvastatin alan 48 hastayla yürütülen 8 haftalık bir çalışmada, küçük LDL subfraksiyonunda bir azalma gösterilmiştir (198).

Atorvastatin LDL'nin oksidasyona yönelik artmış duyarlılığını azaltır ve bu etkiye ana ilaçtan çok atorvastatinin hidroksi metabolitlerinin neden olduğu gösterilmiştir (199).

### **3.6.2.2. Lipid Dışı Etkiler**

Atorvastatin ve diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin farmakolojik etkilerinin anlaşılması, bu ilaçların yararlarının sadece kolesterol düzeylerini düşürmek olmadığını fark edilmesine yol açtı. Bu özellikler, damar endotel dokusu

üzerindeki yararlı etkiler, enflamasyonu azaltarak aterom plağını stabilize etme yeteneği, düz kas proliferasyonu üzerindeki etkiler, trombosit birikimini inhibe ederek gelişen antitrombotik etki ve fibrinolitik mekanizmaların uyarılması, kan viskozitesinin ve akımının düzeltilmesi ve LDL oksidasyonun azaltılmasıdır.

Atorvastatinin lipid düşürücü olmayan etkileri:

- 1- Endotel nitrik oksit (NO) üretimini artırarak ve/veya oksijenden türeyen serbest radikallerin oluşumunu azaltarak, endotel işlevini düzeltir (200-204).
- 2- Enflamasyonu azaltarak aterom plaklarını stabilize eder (205,206).
- 3- Vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu baskılar (207,208).
- 4- Genel olarak lipoprotein(a) düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmaz (226,227,229) veya bir azalma olur (230).
- 5- Genel fibrinolitik aktiviteyi düzeltir (213).
- 6- Düşük dansiteli lipoprotein oksidasyonunu inhibe eder (199).
- 7- Makrofajlarda kolesterol birikimini azaltır (207,214).
- 8- C-reaktif protein düzeylerini azaltır (215-218,240,241).
- 9- Genel olarak fibrinojen düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmaz (219-228).
- 10- NO sintaz aktivitesini arttırarak, trombosit birikimini azaltır (209-211).

#### **3.6.2.2.1. Endotel İşlevi üzerindeki Etkiler**

Endotel işlev bozukluğu aterosklerotik hastalığın erken ve önemli bir evresi olarak kabul edilir (231,232) ve KKH olan hastalarda gelecekteki kardiyovasküler olaylar için bir tahmin göstergesidir (233) Brakiyal arterin akım aracılığıyla vazodilatasyonu (FMD) ya da asetilkolin infüzyonuna ön kol kan akımının yanıtı yoluyla invazif olmayan şekilde ölçülen endotel işlevi, hiperkolesterolemili hastalarda genellikle bozulmuştur.

Atorvastatin, hiperkolesterolemili hastalar (200-202), renal transplant alıcıları ve hiperkolesterolemili olmayan ama endotel işlev bozukluğu bulunan tip1 diabetes mellituslu hastalardaki (235) endotel işlevini düzeltir (200-202,234,235). Atorvastatin ve simvastatinin FMD üzerinde benzer etkileri vardır.(200) FMD'deki düzelme kolesterol düzeylerinde ki azalmayla bağıntılı değildi ( $r=-0.18$ ;  $P>0.4$ ) (200) ve atorvastatin tedavisi başladıktan sonra 2 hafta gibi erken bir dönemde ortaya çıktığı gösterildi (202).

Hiperkolesterolemili hastalardaki endotel işlev bozukluğu, endotel tarafından salınan lokal nitrik oksidin (NO) azalmış olmasına ve/veya endotelin altındaki düz kasa ulaşmadan NO'nun süperoksit anyonların aşırı üretimini izleyen

parçalanmasına bağlıdır (236). *In vitro* olarak 10 nmol/L atorvastatin endoteldeki NO sintaz aktivitesini 2 kat artırdı, sıçan aortasının endotele bağımlı NO aracılığıyla gelişen gevşemesini anlamlı olarak artırdı ve sıçan aortasının endotelinin sağlam kısımlarında, domuz kültüründe üretilmiş endotel hücrelerinde ve sıçan makrofaj hücrelerinde süperoksit anyon oluşumunu inhibe etti (203). Bir başka *in vitro* çalışmada 10 nmol/L ile 1 µmol/L atorvastatin aynı zamanda endotel hücrelerinde kolesterolün tetiklediği kaveolin-1 bolluğunu da azaltmış, böylece NO sintaz aktivitesini ve NO üretimini de artırmıştır (204).

Endotel işlevini düzeltebilecek bir başka madde olan L-arjinin (235) ya da oksijen serbest radikallerini temizleyerek endotel işlevini düzelttiği bilinen C vitamininin eklenmesi atorvastatinin etkisini artırmadı. Bu bulgular, endotel işlevinde atorvastatine bağlı düzelmenin olasılıkla, artmış endotel NO üretimine ve /veya oksijenden türeyen serbest radikallerin azalan oluşumuna bağlı olduğunu düşündürmektedir.

#### **3.6.2.2.2. Plak Stabilizasyonu Üzerindeki Etkiler**

KKH olan hastalardaki akut olaylar çoğunlukla unstabil aterosklerotik plakların rüptürüyle açığa çıkar. Kemokinler tarafından vasküler lezyona çekilen enflamasyon hücreleri de plak rüptürü sürecine dahil edilmiştir.

*In vitro* kültürde üretilen düz kas hücrelerinde ve mononükleer hücrelerde  $10^{-7}$  mol/L atorvastatin, aterom plağının enflamasyonuna katılan kemokinlerin tetikleyicilerinden biri olan nükleer faktör kappa-B'nin (NF-KB) aktivasyonunu azalttı. Aynı zamanda anjiyotensin II ve tümör nekroz faktörü  $\alpha$ 'nın tetiklediği monosit kemoatraktant protein-1'in (MCP-1) ve interferonun tetikleyebildiği protein-10'un aşırı ekspresyonunu da azalttı (205).

Bir tavşan ateroskleroz modelinde 4 hafta boyunca 5 mg/kg/gün atorvastatin makrofajlar ve vasküler düz kas hücrelerindeki NF-KB aktivitesini ve neointima ve mediadaki MCP-1'i anlamlı olarak azalttı (206). Arteriyel neointimal lezyonlarda makrofaj infiltrasyonunu ortadan kaldıran ilaç, aynı zamanda lezyonun kapladığı luminal alanın yüzdesi olarak ölçülen aterom lezyonu boyutunu da azalttı (%10'a karşılık kontrollerde % 21; P=0.04) (206). KKH olan ve hiperkolesterolemili hastalarda 2 ay boyunca 20 mg/gün atorvastatin aterom plağının neovaskülarizasyonuna katılan bir faktör olan vasküler endotel büyüme faktörü düzeylerinde %38'lik bir azalmaya yol açtı (P<0.005) (237).



Atorvastatinin plazma kolesterol düzeylerini düşürme yeteneğinden bağımsız olan düz kas hücresi göçü ve proliferasyonu üzerindeki inhibe edici etkisi, kültürde üretilmiş arteriyel miyositler (208) ve tavşanlarda hızla proliferen olan carotid ve femoral intimal lezyonlar (207) gibi proliferen olan hücrelerin değişik modellerinde gösterilmiştir.

Atorvastatin kolesterol esterleşmesini ve mevalonik asit tarafından engellenen bir etki olan modifiye lipoproteinlerin endositozunu bloke ederek makrofajlarda kolesterol birikimini *in vitro* azalttı (207). Makrofajlarda ve böylece de arteriyel lezyonlarda kolesterol depolanmasını azaltabilecek olan açıl koenzim A-kolesterol açıltransferaz (ACAT) inhibitörleri halen değerlendirilmektedir. Atorvastatinin, plazma LDL-kolesterol düzeylerini düşürüp kolesterolle beslenen tavşanlarda ana arterlerde enine kesitsel lezyonların ve makrofaj alanının ölçülmesiyle değerlendirilen aterosklerotik lezyonların gelişmesini sınırlayarak, bir ACAT inhibitörü olan CI-976'yla sinerjik davranabildiği gösterilmiştir (214).

### **3.6.2.2.3 Trombosit Aktivitesi ve Kırmızı Kan Hücresi Deforme Edilebilirliği Üzerindeki Etkiler**

Hiperlipidemili 19 hastada 4 hafta boyunca 10 mg/gün atorvastatin trombosit NO sintaz aktivitesini yaklaşık 1.7 kat artırdı (209). Bunun olası bir etkisi, NO üretiminde trombosit deagregasyonunu ve vazodilatasyonu destekleyecek bir artış görülmesi olabilir. KKH ve bileşik hiperlipidemisi olan hastalarda atorvastatin tedavisinin spontan trombosit birikimini, ADP'nin tetiklediği birikimi ve adrenalinin tetiklediği birikimi azalttığı gösterilmiştir (210). Hiperkolesterolemili hastalarda atorvastatin kesildikten sonra trombositler üzerindeki birikim oluşturmaya karşı etki, lipid düşürücü etkiye göre daha uzun sürer (211).

Hiperkolesterolemili 15 hastaya 6 ay boyunca 10 mg/gün atorvastatin kırmızı kan hücresi deforme edilebilirlik indeksini %6 oranında düzeltti (P=0.01) (238).

### **3.6.2.2.4 Koagülasyon Süreci Üzerindeki Etkiler**

Hiperkolesterolemili 75 hastada kolesterol düşürücü etkisi eşdeğer dozlarda atorvastatin (10 mg/gün), simvastatin ve pravastatinin (her ikisi de 40 mg/gün) antitrombojenik ve antiinflamatuvar "marker"lar üzerindeki etkisinin karşılaştırıldığı, 3 ay süreli rasgele yöntemli çift kör bir çalışmada, bu HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinden hiçbirinin protrombin fragmanı 1+2'yi (F1.2) ve d-dimer düzeylerini düşürmediği gösterildi (217). Pravastatin von Willebrand faktörü antijeni düzeylerini azaltmıştı. Üç gruba ait veriler bir araya getirildiğinde, incelenen bütün

parametrelerde gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmaksızın von Willebrand faktörü antijeni ve F1.2 düzeylerinde anlamlı bir düşüş olduğunu gösterdi (217).

Dört ila 6 hafta boyunca hiperlipidemili 36 hastaya uygulanan 20 mg/gün atorvastatin Faktör VII koagülan aktivitesini %16 ( $P<0.05$ ) ve antijen düzeylerini %11 ( $P=0.01$ ) azalttı (212); bu faktör, fibrin parçalanmasında ve trombüs oluşumunda öncülük eder. Hiperkolesterolemili 22 hastaya 6 ay boyunca uygulanan 40 mg/gün atorvastatin, başlangıçta yüksek olan plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeylerini anlamlı olarak düşürdü (%32;  $P=0.037$ ) (239). On iki hafta boyunca 10 mg/gün-20 mg/gün atorvastatin alan KKH ve hiperlipidemisi olan 41 hastada bütün fibrinolitik sistemin etkinliğinin bir ölçüsü olan genel fibrinolitik kapasite anlamlı olarak artmıştı [%60;  $P=0.0001$ ] (213).

### **3.6.2.2.5 Koroner Kalp Hastalığı (KKH) Lipid Dışı Risk Faktörleri Üzerindeki Etkiler**

Enflamasyonun asıl göstergesi C-reaktif protein düzeylerindeki yükselme, kardiyovasküler hastalık riskinde artışla bağlantılıdır. Altı ila 30 hafta süreli rasgele yöntemli karşılaştırmalı araştırmaların çoğunda atorvastatin CRP düzeylerini azaltmıştı (215-218,242). DALI çalışmasında KKH bulunmayan tip 2 diabetes mellituslu hastalarda 30 hafta boyunca 10 mg/gün değil ama 80 mg/gün atorvastatin anlamlı ve doza bağımlı olarak CRP düzeylerini azalttı (218). KKH olan ve olmayan hiperkolesterolemili hastalarda daha yüksek doz bu düzeyleri 3 ay sonra azaltmaya eğilimindeydi (242). Bu etki bakımından 10 mg/gün- 80 mg/gün atorvastatin 20 mg/gün-40 mg/gün simvastatin ya da 40 mg/gün pravastatinden anlamlı olarak farklı değildi (215-218,242). Bir çalışmada CRP düzeylerindeki azalmanın LDL-kolesterol düzeylerindeki azalmayla bağıntılı olma eğilimi vardı ama bu, diğer bir çalışmada gözlenmemişti (215). ATOMIX çalışmasında 10 mg/gün-40 mg/gün atorvatatinden farklı olarak, bezafibrat (40 mg/gün) 6 ay sonra CRP düzeylerini değiştirmemişti (216).

Hiperfibrinojenemi ve lipoprotein (a) KKH içi bağımsız risk faktörleri olarak kabul edilir (243,244). Bir dizi kontrollü çalışmada, atorvastatin kullanımıyla fibrinojen düzeylerinde değişme olmadığı belirlendi (190,217,224-228) ya da daha ender olarak azalma (245) görüldü. Gerçekten de kontrollü çalışmalarda yaklaşık 900 hastanın verileri bir araya getirildiğinde, atorvastatin tedavisi sırasında fibronojen düzeylerinde anlamlı herhangi bir değişme olmadığı görülmüştür (246). Kontrollü olmayan birkaç çalışmada (219-222), ağırlıklı olarak şiddetli hiperkolesterolemisi

olan hastalarda atorvastatin kullanımının fibronojen düzeylerini %19-%44 artırdığı bildirilmiştir. Hiperkolesterolemili 130 hastayla yürütülen çapraz geçişli bir çalışmada atorvastatin alan hastaların fibrinojen düzeyleri anlamlı olarak artmıştır (bütün altgruplar boyunca %6-%16; P<0.01) ama 20 mg/gün–80 mg/gün simvastatin alanlarda (%5-%6) 3 ay sonra anlamlı olmayan küçük bir düşüş görülmüştür (223). Bununla birlikte, kontrollü çalışmalardan elde edilen veri toplamı atorvastatinin bu parametre üzerinde kayda değer bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Bir yıla kadar 10 mg/gün–20 mg/gün atorvastatin alan hastalardaki lipoprotein (a) düzeylerinin ölçüldüğü kontrollü çalışmaların çoğunda bu parametrede hiçbir anlamlı değişme olmadığı görülmüştür (226,227,229), yalnızca karşılaştırmalı olmayan bir çalışmada 2 ay boyunca 10 mg/gün atorvastatinden sonra lipoprotein (a) düzeylerinde %21 artış olduğunu bildirilmiştir (P=0.01) (221). Kayda değer bir biçimde, geniş kapsamlı ASAP çalışması (n=325) ailesel hiperkolesterolemili hastalarda 80 mg/gün'lük daha yüksek dozla 2 yıllık atorvastatin tedavisinden sonra %14'lük anlamlı bir azalma (P<0.0001) olduğunu göstermiştir (230). Atorvastatinle lipoprotein (a) düzeyleri üzerinde oluşan etkiler 20 mg/gün–40mg/gün lovastatin (226) ve 40 mg/gün simvastatininkilerle (230) benzerdi.

### **3.6.3.Farmakokinetik Özellikler**

#### **3.6.3.1 Emilim ve Dağılım**

Atorvastatin fluvastatin ve pravastatine benzer bir biçimde aktif bir hidroksi asit formunda uygulanırken, lovastatin ve simvastatin *in vivo* aktif formlarına dönüşmeleri gereken ön ilaçlar olarak uygulanır. Atorvastatinin oral dozunun yaklaşık %30'u emilir ve yaygın ilk geçiş metabolizmasına tabi tutulur (247). İlacın biyoyararlanımı yaklaşık %14'tür (248) ve plazmada <%98 'i proteine bağlıdır (249).

Atorvastatinin besin alımından 30 dakika sonra uygulanması emilimin hızını azaltsa da kapsamını azaltmaz (250). Maksimum kararlı durum plazma konsantrasyonu ( $C_{max}$ ) %50 azalmış ve  $C_{max}$ 'a kadar geçen süre ( $t_{max}$ ) açlık koşulları altındaki iki katına kadar uzamıştı (her ikisi içinde P<0.05) (251). Buna karşın, plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alanda (AUC) ya da atılım yarılanma ömründe( $t_{1/2}$ ) hiçbir anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Bu nedenle, ilaç yiyeceklerle birlikte ya da aç karnına verilebilir (250).

Atorvastatinin tek doz farmakokinetik parametreleri doğrusaldır. Atorvastatinin 10 mg, 20 mg ya da 40 mg 'lık tek dozlarından sonra sağlıklı erkek

gönüllülerde  $t_{max}$  0.6-0.9 saat bulunmuştur (252). Ortalama  $C_{max}$  ve AUC artan dozla orantılı olarak artmıştır. Farmakolojik yanıt (lipid düşürücü etki) plazma konsantrasyonlarından çok uygulanan doza bakılarak daha doğru olarak tahmin edilir (253).

### **3.6.3.2 Metabolizma ve Atılım**

Atorvastatinin sitokrom P450 (CYP) 3A4'le metabolize olması orto-ve para-hidroksillenmiş türevler ve çeşitli  $\beta$ -oksidasyon ürünleri üretir (254). Atorvastatinin HMG-KoA redüktazı inhibe edici etkisinin %70'i ana ilaçla eşdeğer güce sahip olan orto ve parahidroksillenmiş türevlerine, aktif metabolitlerine atfedilir (255). Atorvastatinin 10 mg ve 40 mg'lık dozlarından sonra plazma konsantrasyonlarının ölçümü bu metabolitlerin  $C_{max}$  ve AUC'sinin olasılıkla doyurulabilir atılım nedeniyle, doza oranla daha fazla arttığını gösterdi(252). İdrarla yok sayılabilecek miktarda atorvastatin atılır (247).

Birden çok atorvastatin dozu ilacın vücutta birikmesine yol açmaz. Yedi gün boyunca günde 10 mg ya da 20 mg'lık atorvastatin dozlarında sonra, yedinci gündeki plazma atorvastatin konsantrasyonları birinci gündekilerden genellikle daha yüksek olsa da, her iki doz için de birinci ve yedinci günler arasında  $C_{max}$  ve AUC' de hiçbir anlamlı farklılık yoktu (256). Orto-hidroksillenmiş metabolitin ana metabolit olduğu bulunmuştu ve 10 mg'lık atorvastatin dozundan sonra birinci ve yedinci günlerdeki  $C_{max}$  benzerdi. Bununla birlikte, 20 mg'lık atorvastatin dozuyla yedinci gündeki  $C_{max}$  1.6 kat daha yüksekti (256). Hem atorvastatinin hemde orto-hidroksillenmiş metabolitin kararlı durum çukur plazma konsantrasyonlarına dördüncü günde ulaşılmıştır (256).

### **3.6.3.3 Özel Hasta Gruplarındaki Farmakokinetik**

Atorvastatinin ve orto-hidroksillenmiş metabolitinin yaşlılardaki  $C_{max}$  ve AUC'si gençlerdekinden yaklaşık 2 kat fazlaydı (257). Bununla birlikte,  $t_{1/2}$  yaşlılarda gençlerdekine aynıydı. AUC ve  $t_{1/2}$ , kullanan kadınlarda erkeklerdekine daha düşük olsa da atorvastatinin lipid düşürücü etkinliğinde cinsiyetler arasında anlamlı herhangi bir farklılık bulunmamıştır (226,258). Karaciğer yetersizliği olan hastalarda atorvastatinin  $C_{max}$ 'u anlamlı olarak artmıştır ve bu hastalarda dozun azaltılması gerekebilir (259). Renal hasarın atorvastatinin farmakokinetik parametreleri üzerinde anlamlı herhangi bir etkisi yoktur (248).

### 3.6.3.4 İlaç Etkileşimleri

Atorvastatin gibi HMG-KoA redüktaz inhibitörlerini çeşitli ilaçlarla kombinasyon halinde kullanan hastalarda klinik olarak anlamlı farmakokinetik ilaç etkileşimleri bildirilmiştir.

Atorvastatin alüminyum/magnezyum hidroksit içeren bir antasit süspansiyonuyla eşzamanlı uygulandığında,  $C_{max}$  yaklaşık %35 azalmış ve  $t_{max}$  iki katına çıkmıştır. Bununla birlikte, LDL-kolesteroldeki azalma değişmemiştir (260). Atorvastatinin emilim hızı ve kapsamı ve LDL-kolesterol yanıtları üzerindeki etkileri  $H_2$  histamin reseptör antagonisti simetidinle değişmemiştir (261).

Atorvastatin kolestipolle eşzamanlı uygulandığında konsantrasyonları yaklaşık %25 azalmıştır (262). Bununla birlikte, atorvastatin ve kolestipol eşzamanlı uygulandığında LDL-kolesterol düzeylerindeki azalma, her iki ilaç tek başına verildiğinde görülen azalmadan daha fazlaydı.

Atorvastatin, etinil östradiol, itrakonazol ve eritromisinin tümü CYP 3A4 substratıdır ve bu nedenle etkileşime girmeleri beklenebilir. Günde 40 mg atorvastatinle etinil östradiol ve noretisteron (noretindron) içeren bir oral kontraseptifin eşzamanlı uygulanması her iki hormonun  $C_{max}$  ve AUC'lerinde bir artışla sonuçlanmıştır (263). İtrakonazolla eşzamanlı uygulama atorvastatinin AUC ve  $t_{1/2}$ 'sini 3 kat artırırken,  $C_{max}$  etkilenmemiştir (264). Atorvastatin eritromisinle birlikte uygulandığında ilacın  $C_{max}$  ve AUC'si sırasıyla, %38 ve %33 artmıştır (265).

Greylfurt suyu olasılıkla ince bağırsakta atorvastatinin CYP 3A4 aracılığıyla gerçekleşen ilk geçiş metabolizmasını azaltarak ilacın AUC'sini anlamlı bir biçimde 2.5 kat ( $P<0.01$ ) artırmıştır (266). Bu nedenle, atorvastatin tedavisi uygulanan hastalar greylfurt suyu içmekten kaçınmalıdırlar.

Uzun dönemli warfarin tedavisi alan 12 hastaya uygulandığında 80 mg/gün atorvastatinin protrombin zamanı (PT) üzerinde klinik olarak anlamlı hiçbir etkisi yoktu (261). Bununla birlikte, ilk 4 gün boyunca PT'de 1.6 saniyelik geçici bir azalma görülmüştür.

Sağlıklı gönüllülerde 10 gün boyunca 80 mg/gün atorvastatinle birlikte 0.25 mg/gün digoksin uygulandıktan sonra, digoksinin  $C_{max}$  ve AUC'si sırasıyla, %20 ve %15 artmış, ancak  $t_{max}$  ve renal klirens etkilenmemiştir (267). Bununla birlikte, digoksinle birlikte 10 mg/gün atorvastatin uygulanması digoksinin ortalama kararlı durum plazma konsantrasyonlarını etkilememiştir.

Atorvastatinin proteaz inhibitörü kombinasyonu lopinavir/ritonavirle eşzamanlı uygulanması, atorvastatinin AUC'sinde 5.9 katlık bir artışla sonuçlanmış (268) ve bu kombinasyonu alan hastaların atorvastatinin olası istenmeyen etkileri bakımından izlenmesi gerektiği ifade edilmiştir.

Atorvastatinin siklosporinle eşzamanlı kullanılmasına özgü farmakokinetik çalışmalar mevcut değilse de siklosporin alan hastalarda atorvastatin kullanıldığında rabdomiyolizis geliştiği nadiren bildirilmiştir (269,270). Siklosporin atorvastatinle eşzamanlı kullanıldığında konsantrasyonlarının arttığına (271) ve değişme olmadığına (272,273) ilişkin farklı bildirimler mevcuttur.

### **3.6.4. Terapötik Etkinlikler**

Atorvastatin geniş kapsamlı klinik değerlendirmelerde araştırılmış ve çeşitli lipid bozuklukları olan hastaların tedavisi için uygun bulunmuştur. Atorvastatinle yürütülen yayımlanmış klinik çalışmaların çoğu rasgele yöntemli, karşılaştırmalı ve çok merkezlidir; birçoğu çift kör yöntemlidir. Bazı çalışmalarda, hastaların çalışma ilaçlarının başlangıç dozlarını aldığı ve eğer 4 ila 12 haftalık tedaviden sonra hedef LDL- kolsterol düzeyleri elde edilememişse dozların artırıldığı hedef yönelimli tedavi formatını kullanılmıştır. Diyet kısıtlamaları çalışma döneminde sürdürülmüş ve çoğu zaman hastaların serum lipid düzeylerini etkileyebilecek diğer ilaçları (nikotinic asit) almalarına da izin verilmemiştir.

Çalışmaların çoğunda, LDL-kolesterolün serum düzeylerinde başlangıç düzeyinden (çoğunlukla en az 4 haftalık diyet kontrolünden sonra, plasebo uygulamasıyla birlikte yada plasebo uygulanmadan) tedavinin sonuna kadar gelişen yüzde düşüş birincil son noktaydı. Ölçülen diğer parametreler total kolesterol, trigliserid ve HDL-kolesterol düzeyleri üzerindeki etkiler ve hedef LDL-kolesterol düzeylerine ulaşan hastaların yüzdesiydi. Çalışmaların çoğunda hedef LDL – kolesterol düzeyleri (birincil amaç) Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) kılavuzunda tanımlanan kardiyovasküler risk kategorilerine göre belirlenmiştir (274):

- KKH ve KKH risk eşdeğerleri: <2.6 mmol/L
- Birden çok ( $\geq 2$ ) risk faktörü: < 3.4 mmol/L
- 0-1 risk faktörü: < 4.1 mmol/L)

#### 4.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Hamon ve arkadaşları (275) ile Ohkawa ve arkadaşları (276) tarafından tarif edilen balon katater hasarı modeli modifiye edilerek kullanıldı. Çalışma; fakültemiz etik kurul onayı alındıktan sonra T.C. Tarım Bakanlığı Elazığ Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü'nden temin edilen sağlıklı, erişkin, ortalama ağırlığı 2400-2850 gr ve ortalama yaşı 10 ay olan 14 adet Yeni Zellanda cinsi erkek beyaz tavşan üzerinde yapıldı. Bütün aşamalarda "Guide to the care and use of experimental animals (Canadian council on animal care)" prensiplerine uyuldu ve deney süresince tüm tavşanlara, ortalama 20±2°C sıcaklıkta, havalandırma tertibatı olan ve güneş ışığı alabilen bir odada takip edildi ve Elazığ Yem fabrikasından temin edilen standart tavşan yemi ile beslendi.

GRUPLAR: Denekler rastgele seçilerek, her grupta 7 denek olacak şekilde 2 gruba ayrıldı.

Grup 1 (Tedavi-Atorvastatin grubu): Bu grup gastrik gavaj yoluyla 2mg/kg/gün atorvastatin verilen yedi tavşandan oluşturuldu. Atorvastatin (Lipitor, Pfizer, Türkiye) işlemden 48 saat önce başlayıp 28. güne kadar devam edildi.

Grup 2 (Kontrol grubu): Bu grup, atorvastatin verilmeyen yedi tavşandan oluşturuldu. Bu gruba sadece endotel hasarı işlemi uygulandı.

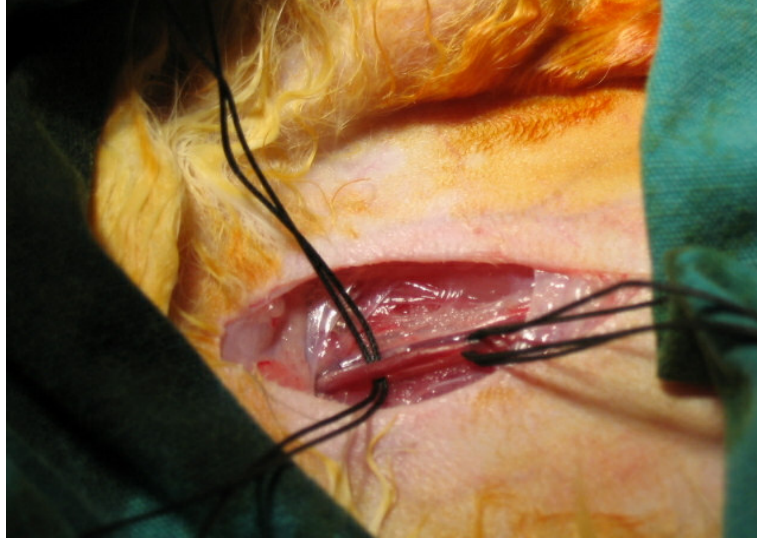
##### 4.1. Anestezi Tekniği

Tüm deneklerde anestezi, Ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) 50 mg/kg intramuskuler (i.m.) ve Xylazine hidroklorid (Rompun, Bayer, Türkiye) 5 mg/kg i.m. ile sağlandı. Bu dozun 1/3'ü gerektiğinde i.m. olarak tekrarlandı.

##### 4.2. Balon Katater Hasarı

İşlem floroskopik teknik altında yürütüldü. Anestezi verildikten sonra deneklerin dorsal kulak veni kullanılarak damar yolu açıldı ve bu yolla cerrahi girişimden 5 dk. önce amoksisilin (Ampisina, Mustafa Nevzat, Türkiye) 50 mg/kg intravenöz (i.v.) ve heparin sülfat (Liquemine®, Roche, Türkiye) 300 IU/kg i.v. verildi. Daha sonra steril şartlarda, sağ kasık bölgesine longitudinal bir kesi uygulanarak sağ superficial femoral arter mobilize edildi (Şekil 4). Vertikal femoral arteriotomi yapılarak 2,5 mm çapında 20 mm uzunluğunda balon anjioplasti katateri (Cordis-Europa, Hollanda), femoral arter içinden retrograd olarak abdominal aortaya ilerletildi. İnfrarenal abdominal aortada anjioplasti kataterinin balonu, içi serum fizyolojik ile doldurulmuş balon inflation device (Sedat SA, Fransa) kullanılmak suretiyle 8 atmosfer basınçta şişirilerek femoral artere doğru çekildi. Bu işlem katater

120°lik açılarla döndürülerek 3 kez tekrarlandı. Bu sayede damar duvarında intimal hasar oluşumu sağlandı. Katater çekildikten sonra femoral arter, arteriotominin distal ve proksimalinden bağlandı. Cilt kesisi eriyebilen sütür materyali ile kapatıldı.



**Şekil 5: Sağ superficial femoral arter mobilizasyonu**

#### **4.3. Damar Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması**

Deney süresinin sonunda bütün deneklerde aynı anestezi tekniği ile ksifoid altından abdominal aort serbestleştirilerek 22 G branül (Mediflon TM) ile kanüle edildi. Aynı seviyeden vena kava inferior kesilerek venöz kan drene edildi. Arterlerin histolojik inceleme anında, in vivo boyutlarının korunması için aortadaki kanül yolu ile 80 mmHg basınçta serum fizyolojik verildi ve vena kava inferiordan berrak mayii gelinceye kadar bu işleme devam edildi. Daha sonra yine aynı yoldan 80 mmHg basınçta 20 dakika süre ile %10 formaldehid solüsyonu infüze edilerek damarların fikse edilmesi sağlandı.

Abdominal aort, iliyak bifurkasyona kadar zedelenmeden çıkarıldı. Renal arter hizasından 3 cm'lik distal aort segmenti %10'luk formaldehid solüsyonu içinde histomorfolojik incelemeler için patoloji laboratuvarına ulaştırıldı.

#### **4.4. Histomorfolojik İnceleme**

Hazırlanan parafin bloklardan mikrotom ile 4µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler deparafinize edilerek cam slaytlara monte edilip hematoksilin-eosin, Verhoeff'un elastik boyası ve Masson Trichrome boyası ile boyandı. Preparatlar BH-



2 Olympus fotomikroskop ile incelenerek fotoğraflandırdı. Bu fotoğraflar üzerinde bilgisayar ortamında (Alan Hesaplama Programı Versiyon 1) her bir kesitteki intimal alan ve medial alan hesaplanarak intima / media oranları saptandı.

#### **4.5. İstatistiksel Değerlendirme**

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 11.0 paket program ile yapıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Gruplar arasındaki farkların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. En düşük anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0.05$  kabul edildi.

## 5.BULGULAR

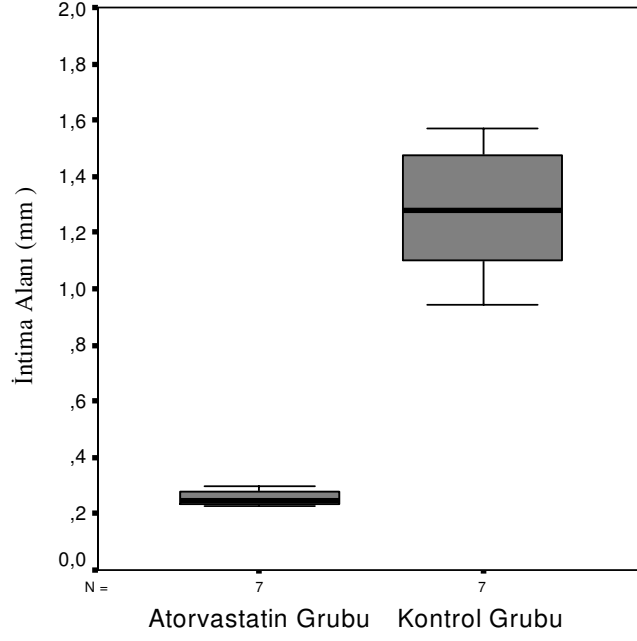
### 5.1. Histomorfolojik Veriler

Atorvastatin grubunda ortalama intimal alan  $0,252\pm0,07$  mm<sup>2</sup>, kontrol grubunda ortalama intimal alan  $1,2771\pm0.255$  mm<sup>2</sup> olarak ölçüldü. İntimal alan artışı atorvastatin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük tespit edildi (p=0.002). Her iki grupta (Atorvastatin ve kontrol) intima/media oranları sırasıyla  $0,287\pm,080$  ve  $1,280\pm0,304$  hesaplandı. Atorvastatin grubunda intima/media oranı anlamlı olarak azaldı (p=0.002). Medial alan ise atorvastatin grubunda  $0,892 \pm 0,104$  mm<sup>2</sup>, kontrol grubunda ise  $1,007 \pm 0,111$  mm<sup>2</sup> ölçüldü. Her iki grup arasında medial alanda anlamlı bir değişiklik saptanmadı (p>0.05 ) (Tablo 1).

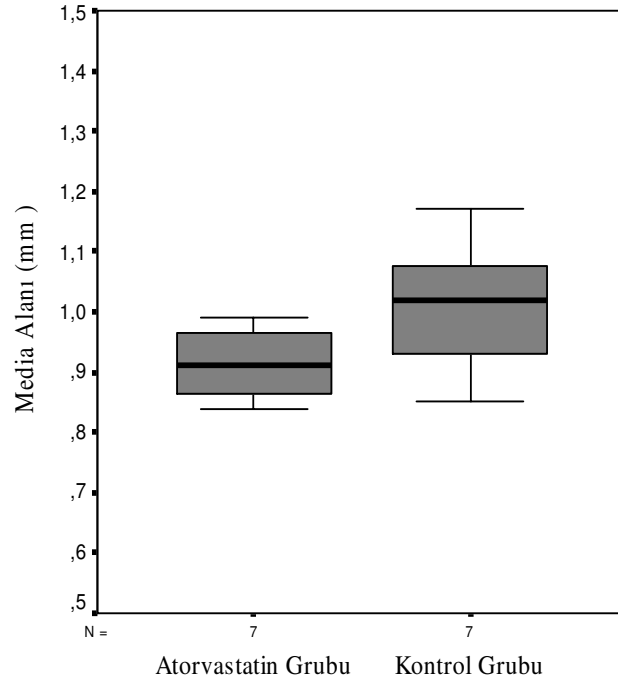
**Tablo 1: Arteriyel Kesitlerin Histomorfolojik Değerlendirme Sonuçları**

| GRUPLAR            | İntimal Alan<br>(mm <sup>2</sup> ) | Medial Alan<br>(mm <sup>2</sup> ) | İntima/Media oranı  |
|--------------------|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| ATORVASTATİN (n=7) | $0.252 \pm 0.070$                  | $0.892 \pm 0.104$                 | $0.287 \pm 0.0810$  |
| KONTROL (n=7)      | $1,277 \pm 0.255^*$                | $1.007 \pm 0.111$                 | $1,280 \pm 0.304^*$ |
| P                  | *p=0.002                           | AD                                | *p=0.002            |

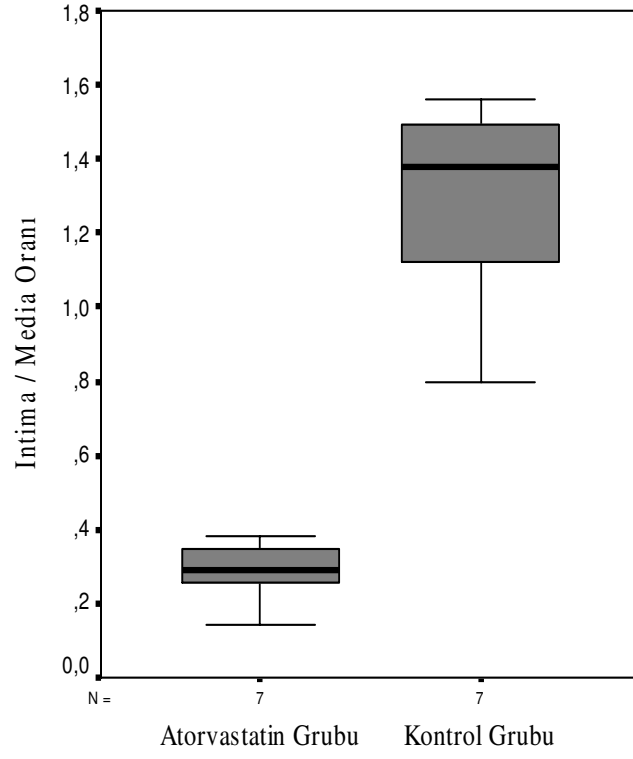
AD: Anlamlı Değil



**Şekil 6- Ortalama İntimal Alan Oranları**  
\*p=0.002 (Atorvastatinl- Kontrol)

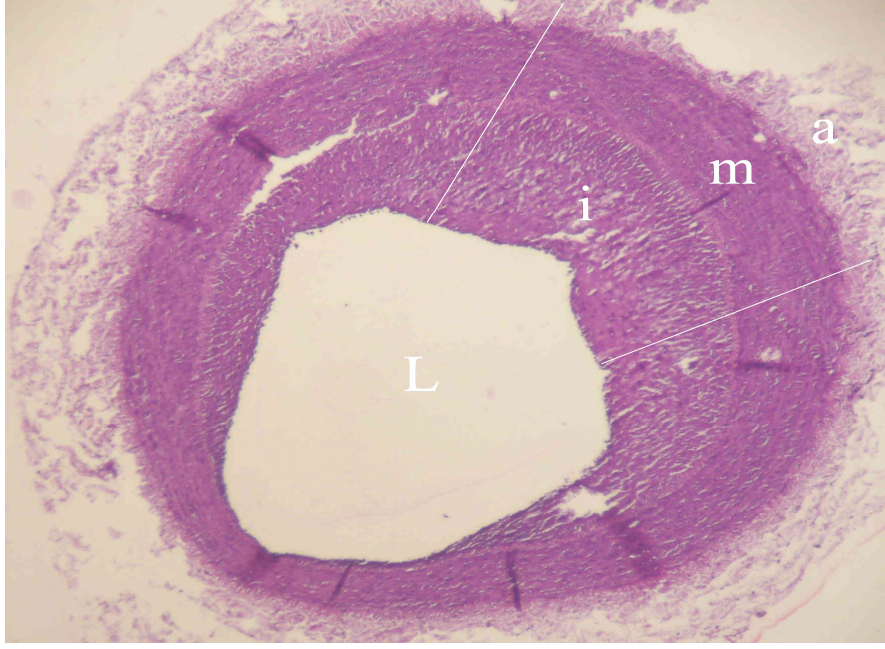


**Şekil 7: Ortalama Medial Alan Oranları**  
\*p>0.005 (Atorvastatin-Kontrol)



**Şekil 8: İntimal / Medial Alan Oranları**

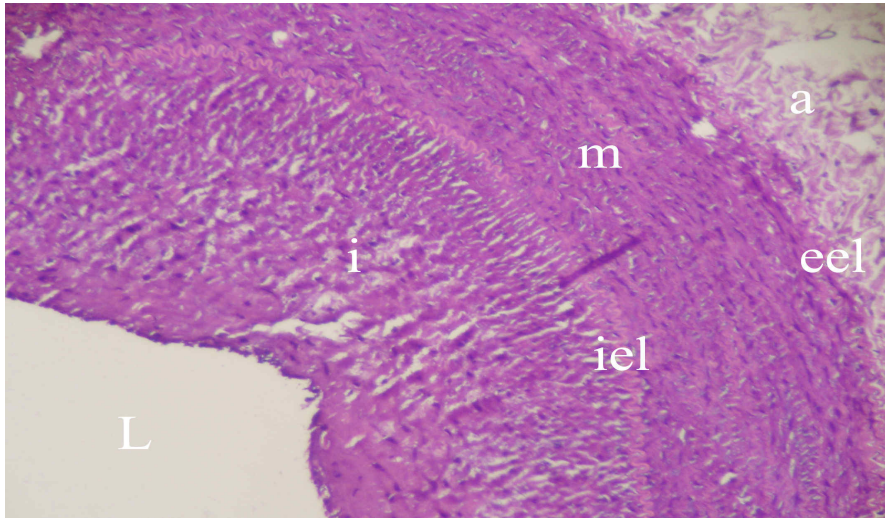
\*p=0.002 (Atorvastatin-Kontrol)



**Şekil 9: Kontrol grubundan bir tavşanın aort histolojik kesiti**

(Işık mikroskobu H&E X40)

L: lümen i: intima m:media a: adventisya

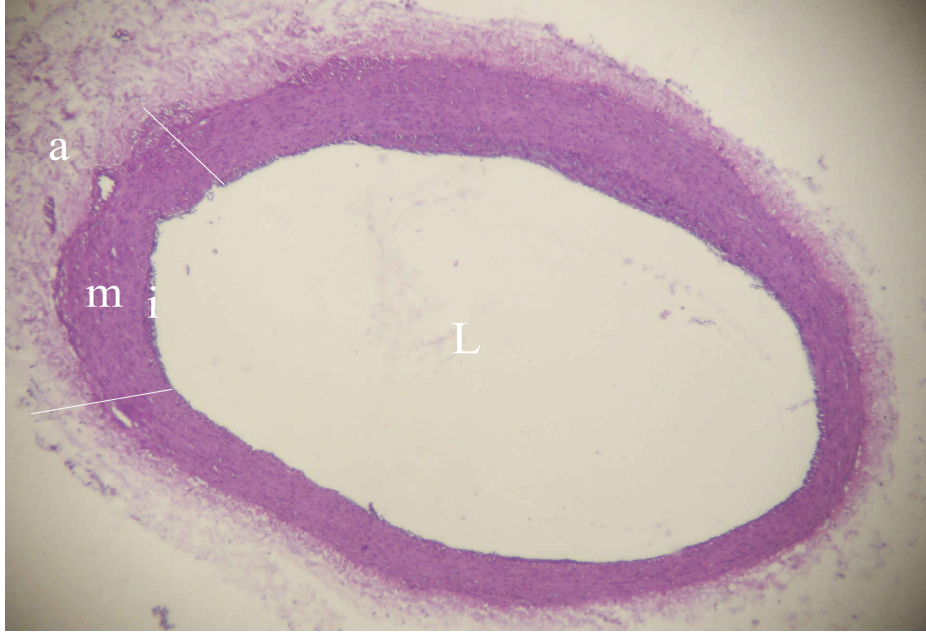


**Şekil 10: Kontrol grubundan bir tavşanın aort histolojik kesiti**

(Işık mikroskobu H&E X 200)

L: lümen i: intima m:media a: adventisya

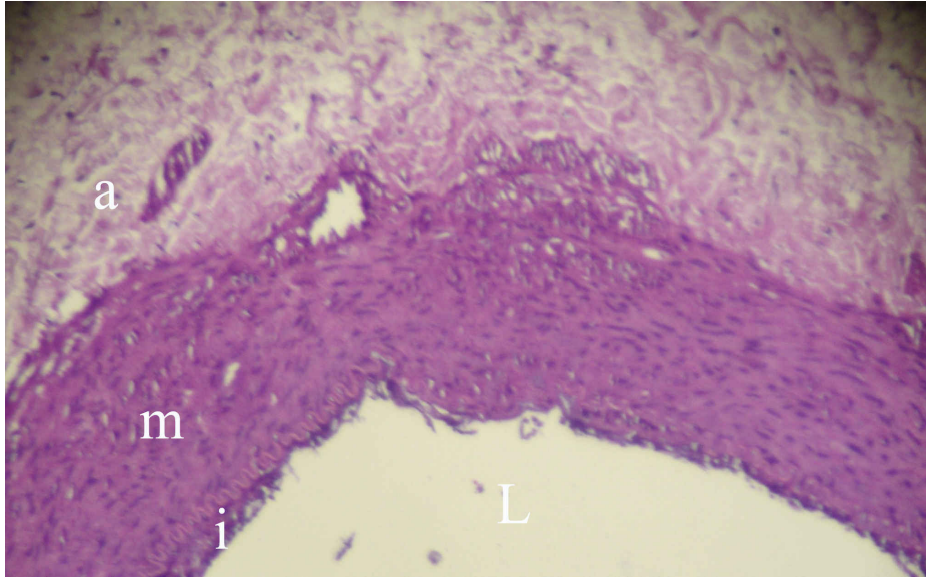
iel: internal elastik lamina, eel: eksternal elastik lamina



**Şekil 11: Atorvastatin grubundan bir tavşana ait aort histolojik kesiti**

(Işık mikroskobu H&E X40)

L: lümen i: intima m:media a: adventisya



**Şekil 12: Atorvastatin grubundan bir tavşana ait aort histolojik kesiti**

(Işık mikroskobu H&E X 200)

L: lümen i: intima m:media a: adventisya

iel: internal elastik lamina, eel: eksternal elastik lamina

## 6. TARTIŞMA

Tıkayıcı arter hastalıklarının tedavisinde perkütan revaskülarizasyon oldukça sık kullanılan girişimlerden biridir. Günümüzde bu girişimlerin başarısı spontan tromboz gelişimi ve/veya stenoz oluşumu nedeni ile beklenenden daha azdır (3,4). Endovasküler girişimlerden sonra oluşan endotel hasarı, endotelin normal homeostatik özelliğinin kaybı ile sonuçlanır (5). Lökosit ve trombositlere karşı adeziv bir yüzey haline gelir ve permabilitesi artar. Hasar aynı zamanda antikoagülan olan endotel yüzeyinin prokoagülan hale geçmesine ve birçok vazoaaktif moleküllerin, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınmasına yol açar. Bu inflamatuvar yanıt bir şekilde nötralize edilemezse durmaksızın ilerler, vasküler duvarda düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonu ile ekstrasellüler matriks birikimi oluşur (6,7). İntimal hiperplazi olarak adlandırılan bu süreç, birçok cerrahi ve invaziv girişim sonrası sık olarak görülmektedir. Endarterektomi, balon anjiyoplasti, stent implantasyonu ve vasküler by-pass greft anostomoz bölgelerinde görülen intimal hiperplazi, perkütan revaskülarizasyon işlemlerinin uzun sürede yetersiz hale gelmesinde en önemli etkenlerden biridir (8,9). Hiperplazik yanıtın engellenmesi balon anjiyoplasti, stent implantasyonu ve by-pass greft uygulamalarında damarın açık kalma süresinin belirgin olarak uzatılmasını ve organ kayıplarının azaltılmasını sağlayabilir, yaşam süresi ve kalitesinin artırılmasında doğrudan etkili olabilir (10,11).

Endotel işlev bozukluğu ve/veya hasarı aterosklerotik hastalığın erken ve önemli bir evresi olarak kabul edilir (277,278) ve koroner kalp hastalığı olan hastalarda gelecekteki kardiovasküler olaylar için bir tahmin göstergesidir (279).

Nitrik oksit damar endotelinden sentezlenen, sitoprotektif, regülatör ve sitotoksik etkileri olan aktif bir bileşiktir (86,91). Etkileri arasında; endotel hasarı sırasında gelişen hücre aktivasyonunu inhibe ederek ve dolayısı ile monosit ve lökositlerin endotele yapışmasını önlemek, damar düz kas hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunu engellemek yer almaktadır (100-102). Bütün bu olaylar intimal hiperplazi gelişim sürecinde karşımıza çıkmaktadır. Dolayısı ile vasküler nitrik oksit salınımını arttıran ve/veya düzenleyen farmakolojik bir ajanın intimal kalınlaşmayı azaltacağı düşüncesi teorik olarak kabul görmektedir.

Damar duvarının yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin sürdürülmesinde düz kas hücreleri ve endotel hücrelerinin bütünlüğü kritik rol oynamaktadır (280). Balon kataterizasyonu ile oluşturulan hasar arterlerin intimasında trombosit adezyonunu ve progresif düz kas hücre proliferasyonunu uyarmaktadır (106,107,109). Vasküler

yüzey deendotelize edildiğinde bir dizi olay birbirini takip eder ve sonuçta intimal kalınlaşma oluşur. Deendotelize edilmiş bölgeler derhal trombosit kümeleri ile kaplanır. Trombositler daha sonraki günler içinde damar lümenine doğru ilerleyen rejenere endotel ile yer değiştirir. Aynı zamanda mediada proliferere olmaya başlayan düz kas hücreleri intimaya doğru göç eder. Bu hücreler bir taraftan proliferasyona devam ederken diğer taraftan çok miktarda ekstrasellüler matriks sentezleyip sekrete ederler (106,107,281).

Bu yanıtın zamana göre gelişimi ratlarda ve tavşanlarda iyi bir şekilde karakterize edilmiştir (106,281,282 120). More ve arkadaşları (282) yaptıkları bir çalışmada tavşanlarda balon hasarından 3 gün sonra reendotelizasyonun başladığını ve bunun 14. günde tamamlandığını, bu kalınlaşmanın daha ziyade ekzantrik tarzda olduğunu rapor etmişler, yine aynı çalışmada ekstrasellüler matriks birikimine bağlı olarak 1. ayda intimal kalınlaşmanın maksimum seviyeye ulaştığını tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da deney süresi balon hasarı işlemi sonrası 28 gün olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda Hamon ve arkadaşları (275) ile Ohkawa ve arkadaşlarının (276) kullandığı balon katater hasarı modelini modifiye ederek kullandık. Ayrıca damar duvarında hasar oluşturulmasında Fogarty katateri yerine daha önce Strauss ve arkadaşları (283) ile Li ve arkadaşlarının (284) uyguladıkları şekilde balon anjioplasti katateri kullanıldı. Balon şişirme basınçlarının elle ayarlanması yerine ise inflation device kullanıldı. Bu modelin çeşitli çalışmalarda intimada deendotelizasyon ve media tabakasında gerilme oluşturduğu ve ardından intimal hiperplaziye sebep olduğu gösterilmiştir (282,284). Hasar şiddetinin sabit tutulması açısından aynı tip ve ebatta balon kullanıldı. Ayrıca balon şişirilme basınçları tüm hayvanlarda 8 atmosfer basıncı seviyesinde tutuldu (285). Yaş faktörü ve hayvanlar arasındaki damar çap farklarının minimal düzeyde tutulması açısından yaklaşık olarak aynı yaş ve kiloda tavşanların kullanılmasına özen gösterildi.

Rat karotis arterinde balon hasarından sonra neointimal formasyonun cinsiyete göre farklılıklar göstermesi (107) ve östrojenin balon hasarına karşı oluşan neointimal yanıtı azaltması nedeniyle (286) çalışmamızda erkek tavşanlar kullanıldı.

Çalışmamızda kontrol grubu tavşanlarda balon katater hasarından 4 hafta sonra ortalama intimal kalınlaşma  $0.754 \pm 0.27 \text{ mm}^2$  olarak hesaplandı. Bu oran More ve arkadaşları (282) tarafından yapılan çalışmada  $0.293 \pm 0.13 \text{ mm}^2$ , Ohkawa ve arkadaşları tarafından yapılan ayrı bir çalışmada ise  $0.4 \pm 0.14 \text{ mm}^2$  (276) olarak



belirtilmiştir. Bizim kontrol grubumuzdaki intimal kalınlaşmanın bu çalışmalara göre daha fazla bulunması, bu çalışmalarda balon anjioplasti katateri yerine Fogarty kataterinin kullanılması ve balon şişirme basınçlarının elle ayarlanması nedeniyle damar duvarındaki hasarın daha az seviyede olmasıyla açıklanabilir. Bu bulgu bazı klinik ve hayvan çalışmalarında vasküler yüksek balon şişirme basınçlarının restenozu arttırdığı görüşünü desteklemektedir (287,288). Ayrıca bu çalışmalarda süre 14 gün ile sınırlı iken bizim çalışmamızda intimal hiperplazinin maksimum olduğu 28. güne kadar beklenilmiştir. Bu da bizim çalışmamızdaki intimal kalınlaşmanın daha fazla olmasını izah etmektedir.

Vasküler düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonunun düzenleyen moleküllerin inhibisyonu, intimal hiperplaziye bağlı oluşan olumsuz sürecin engellemesinde oldukça rasyonel bir yaklaşımdır. Perkütan revaskülarizasyon sonrası ortaya çıkan intimal hiperplazinin önlenmesi ve/veya sürecin yavaşlatılması için bu sürecin herbir basamağını etkileyecek çeşitli farmakolojik ve teknolojik ajanlar denenmiş, ancak kesin etkili bir tedavi yöntemi henüz bulunamamıştır.

Restenozu azaltmak amacıyla, ilaç kaplı stentler kullanılmaya başlanmıştır. Burada amaç yavaş ve hızlı salınım çiftli ritmi sayesinde zedelenen damar duvarında intimal hiperplazi gelişimini engellemektir. Bu gün için ilk dört yıllık sonuçlar son derece yüz güldürücüdür (289). Bu amaçla bir çok farklı ilaç kullanılmıştır.

Çalışmamızda tedavi grubunda kullanılan atorvastatin sentetik bir hidroksimetilglutaril ko-enzim A (HMG-koA)redüktaz inhibitörüdür. Atorvastatin, hiperkolesterolemili hastalar (290-292), renal transplant alıcıları ve hiperkolesterolemisi olmayan ama endotel işlev bozukluğu bulunan tip 1 diabetes mellitus hastalardaki (16) endotel işlevini düzeltir. Atorvastatinin endotel işlev bozukluğunu düzeltmesi kolesterol düzeylerindeki azalmayla bağlantılı değildir (290) ve atorvastatin tedavisi başladıktan sonra iki hafta gibi erken bir dönemde ortaya çıktığı gösterilmiştir (292).

Çalışmamızda tedavi grubu tavşanlarda balon katater hasarından 4 hafta sonra intimal kalınlaşma  $0.754 \pm 0.27$  mm<sup>2</sup> olarak hesaplandı. Bu bulgular, endotel işlevinde atorvastatine bağlı düzelmenin olasılıkla, artmış endotel NO üretimine ve /ya da oksijenden türeyen serbest radikallerin azalan oluşumuna bağlı olduğunu düşündürmektedir. Mevcut bulgularımızı destekleyen başka bir tavşan çalışmasında Bustos ve akadaşlarının yapmıştır (206). Bir tavşan ateroskleroz modeli olan bu çalışmada 4 hafta boyunca atorvastatin makrofajlar ve vasküler düz kas

hücrelerindeki NF-KB aktivitesini ve neointima ve mediadaki MCP-1'i anlamlı olarak azalttı (206). Arteriyel neointimal lezyonlarda makrofaj infiltrasyonunu ortadan kaldıran ilaç, aynı zamanda lezyonun kapladığı luminal alanın yüzdesi olarak ölçülen aterom lezyonu boyutunu da azalttı (%10'a karşılık kontrollerde % 21; P=0.04) (206).

Sonuç olarak, atorvastatinin intimal hiperplazi üzerine etkisi plazma kolesterol düzeyinden bağımsız olarak düz kas hücresi, endotel ve diğer vasküler hücreler üzerinde olumlu etkisine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

- 1- Ridker PM, Genest J, Libby P. Risk Factors for Atherosclerotic Disease. Braunwald E, Zipes DP, Libby P (Editoars). Heart Disease, A Textbook Of Cardiovascular Medicine. 6th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2001; 1010.
- 2- Stary H: Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. Arteriosclerosis 1989; 49 (Supplement I):1-19-1-132.
- 3- Clowes AW. Patholojical intimal hyperplasi as a respons to vasculer injury and reconstruction. İn: Rutherford RB, ed. Vasculer Surgery. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995: 285-293.
- 4- Johston KW. Common complications of vascular surgery: prevention and management İn: Rutherford, ed. Vascukar Surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1995; 522-37
- 5- Alexander RW. Theodore Cooper Memorial Lecture. Hypertansion and pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stres and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. Hypertansion 1995; 25(2):155-61
- 6- Berliner JA, Navab M, Fogelman AM,. Atherosclerosis: basic machanisms. Oxidation, inflamation, and genetics. Circulation 1995; 91(9):2488-96.
- 7- Raij L, Hayakawa H. Blood pressure, endothelial dysfunction and target injury. Eur Heart J 1999; (suppl):L44-L49.
- 8- Zarins CK, Bassiony HS, Glagov S. İntimal hyperplasia. İn: Haimovici H, ed. Vascular Surgery: Principles and Tecniques. Cambridge- Massachusetts: Blackwell Science, 1996; 678-87.
- 9- Stoney Rj, Thompson RW. Fundamentals techniques in vascular surgery: Endarterectomy İn: Rutherford RB, ed. Vascular Surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1995:414-20
- 10- Faxox DP, Coats W, Currier JW. Remodelling of the coronary artery after vascular injury. Propg Cardiovasc dis. 1997: 414-20.
- 11- Sauvage LR. Biologic behavior of grafts in the arterial system. İn: Haimovici H, ed. Vascular surgery: Principles and Tecniques. Cambridge- Massachusetts: Blackwell Science, 1996; 158-93.

- 12- Ross R. The circulatory system. In: McGee JO ,Isaacson PG, Wright NA eds. Oxford Textbook of Pathology. New York, U.S.A Oxford Universty Press 1992; 795-98.
- 13- Erbenđi T. Systema vasculare (Kalp Damar Sistemi). In: Erbenđi T. Ed. Histolji 2 Güneş Kitabevi Ankara Turkey 1990;1-29
- 14- Haimovici H, De Palma RG. Atherosclerosis: Biologic and Surgical Considerations. In: Haimovici H, ed. Vascular Surgery. Principles and Techniques. Fourth Edith. Cambridge-Massachusetts, U.S.A Blackwell Science Inc. 1996; 127-57
- 15- Zarins C, Glagov S. Artery wall pathology in atherosclerosis. In: Rutherford R. B, ed. Vascular Surgery. Fourth edith. Philadelphia, U.S.A W.B. Saunders Co. 1995; 204-21
- 16- Madri JA, Pratt BM. Endothelial cell-matrix interactions: in vitro models of angiogenesis. J. Histochem. Cytochem. 1986;34-85.
- 17- Önder MR, Görgün C, Yavuzgil O. Endotel ve fonksiyonları Bornova-İzmir; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ege Univ Yayınevi 1997.
- 18- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Arteriosclerosis In: Kumar V,Cotran RS, ed Basic Pathology Kumar Cotran Robbins Philadelphia, U.S.A W.B. Saunders Co 1992; 287-285.
- 19- Clark JM, Glagov S. Structural integration of arterial wall. Relationships and attachments of Medial smooth muscle cells in normally distended and hyperdistended aortas. Lab. Invest 1979; 40:587-61.
- 20- Arıncı K, Elhan A. Dolaşım Sistemi In: Arıncı K ed. Anatomi dolaşım sistemi. First edith. Ankara, Türkiye Klinikleri Yayınevi 1994; 1-24.
- 21- Clark JM, Glagov S. Transmural organization of arteriel wall: The lameller unit revisited. Arteriosclerosis 1985; 5:19-23.
- 22- Summer DS. Hemodynamics and rheology of vascular disease: Applications to diagnosis and treatment In: Haimovici H, ed. Vascular Surgery Principles and Techniques. 4th edith. Cambridge-Massachusetts, U.S.A Blackwell Science Inc. 1996; 127-57.
- 23- Stoney RJ, Thompson RW. Fundamentals techniques in vascular surgery: Endarterectomy In: Rutherford R.B, ed. Vascular surgery. Fourth edith. Philadelphia, U.S.A W.B. Saunders Co. 1995; 414-420.

- 24- Haimovici H. Endarterectomy In: Haimovici H, ed. Vascular Surgery. Principles and Techniques. 4th Edith. Cambridge-Massachusetts, U.S.A Blackwell Science Inc. 1996; 94-33.
- 25- Zarins CK, Bassiony HS, Glagov S. Intimal Hyperplasia. In: Haimovici H, ed. Vascular Surgery. Principles and Techniques. Fourth Edith. Cambridge-Massachusetts, U.S.A Blackwell Science Inc. 1996; 678-87.
- 26- Nikol S, Höfling B. Gene therapy for restenosis: Progress or frustration. J Vasc Cardiol 1998; 10(8):506-14.
- 27- Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB. A definition of the intima of human arteries and atherosclerosis-prone regions. Circulation 1992; 85:391-405.
- 28- De Meyer GRY, Bult H. Mechanisms of neointima formation—lessons from experimental models Vasc Medicine 1997; 2:179-89.
- 29- Kirklin JW, Barrat-Boyes BG. Patent Ductus Arteriosus: Morphology of normal ductal closure. In: Kirklin JV, Barrat-Boyes ed. Cardiac Surgery. Second Edith. New York U.S.A Churchill Livingstone Inch. 1993; 841-59.
- 30- Clowes AW. Pathologic intimal hyperplasia as a response to vascular injury and reconstruction In: Rutherford RB ed. Vascular Surgery. Fourth Edith. Philadelphia, U.S.A W.B. Saunders Co. 1995; 285-93.
- 31- Muller DWM, Ellis SG, Topol EJ. Experimental models of coronary artery restenosis J Am Coll Cardiol 1992; 19:418-32.
- 32-Bauters C, Isner JN. The Biology of Restenosis Prog Cardiovasc Diseases 1997; 107-16.
- 33- Clowes AW, Reidy MA, Lowes MM. Kinetics of cellular proliferation after arterial injury. I. Smooth muscles growth in absence of endothelium. Lab Invest 1983; 49:208-15.
- 34- Donald SB. Interventional catheterization techniques: Percutaneous transluminal balloon angioplasty, valvuloplasty and related procedures. In: Braunwald E ed. Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine Fourth Edith. Philadelphia, U.S.A WB Saunders Company 1992;1365-81.
- 35- Kumpe DA, Becker GJ. Percutaneous transluminal angioplasty and other endovascular technologies In: Rutherford RB ed. Vascular Surgery. Fourth Edith. Philadelphia, U.S.A W.B. Saunders Co. 1995; 352-69.

- 36- Wilensky RL, Gradus-Pizlo I, Sandusky G, March KL. Vascular repair mechanisms after directional atherectomy or percutaneous transluminal coronary angioplasty in atherosclerotic rabbit iliac arteries *Am Heart J* 1996; 132:13-22.
- 37- Dietrich EB. Percutaneous interventions abdominal aortic occlusive disease. In: Haimovici H, ed. *Vascular Surgery Principles and Techniques*. Fourth Edith. Cambridge-Massachusetts, U.S.A Blackwell Science Inc. 1996; 278-93.
- 38- Zaloom R. Percutaneous transluminal angioplasty and other interventions in Adair OV, *Cardiology Secrets Philadelphia, U.S.A Hanley & Belfus Inc* 1994; 56-59.
- 39- Schwatz RS. Pathophysiology of restenosis: Interaction of thrombosis, hyperplasia, and/or remodelling. *Am J Cardiol* 1998; 81(7a): 14E-17E.
- 40- Currier JW, Faxon DP. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: Have we been aiming at the wrong target? *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:516-20.
- 41- Faxon DP, Coats W, Currier JW. Remodelling of the coronary artery after vascular injury. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1997; 40(2):129-40.
- 42- Castenada F. Intravascular stents. In: Haimovici H, ed. *Vascular Surgery Principles and Techniques*. Fourth Edith. Cambridge-Massachusetts, U.S.A Blackwell Science Inc. 1996;311-33.
- 43- Belli G, Ellis SG, Topol E. Stenting for ischemic heart disease. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1997; 40(2):159-82.
- 44- Mondy JS, Williams JK, Adams MR, Dean RH. Structural determinants of lumen narrowing after angioplasty in atherosclerotic non human primates, *J Vasc Surg.* 1997; 26:875-83.
- 45- Sauvage LR. Biologic behavior of grafts in the arterial system. In: Haimovici H, ed. *Vascular Surgery Principles and Techniques*. Fourth Edith. Cambridge-Massachusetts, U.S.A Blackwell Science Inc. 1996; 158-93.
- 46- Brewster CD. Prosthetic Grafts In: Rutherford R.B, ed. *Vascular surgery*. Fourth Edith. Philadelphia, U.S.A W.B. Saunders Co. 1995; 492-21.
- 47- Towne JB. Autogenous Vein In: Rutherford R. B, ed. *Vascular surgery*. Fourth Edith. Philadelphia, U.S.A W.B. Saunders Co. 1995; 482-91.
- 48- Kirklin JW, Barrat-Boyes BG. Stenotic arteriosclerotic coronary artery disease: Saphenous vein grafts. In: Kirklin JV, Barrat-Boyes ed. *Cardiac Surgery*. Second Edith. New York U.S.A Churchill Livingstone Inch. 1993; 285-381.

- 49- Cmolik BL, Geha AS. Coronary artery operations and reoperations: Saphenous vein grafts. In; Baue EA ed. Gleen's thoracic and Cardiovascular Surgery, Sixth Edith. Stamford Connecticut U.S.A Appletopn & Lange A. Simon & Schuster Comp. 1996; 2081-93.
- 50- Magillagan DJ, Ulliyot DJ. Ischemic heart disease: Prognosis following surgical treatment In:Way LW, ed. Current Surgical Diagnosis & Treatment, Ninth Edith. Connecticut U.S.A Appleton & Lange comp 1991; 349-73.
- 51- Omnrellaro MP, Stevens SL, Sciarrotta J, Freeman MB, Goldman MH. Effect of endoluminal PTFE placement on cell proliferation, PDGF secretion, and intimal Hyperplasia J Surg Res 1996; 63:110-14.
- 52- Schachter M. The pathogenesis of atherosclerosis. Int J Card 1997; (supp 2):S3-7.
- 53- Fuchs JCA. Atherogenesis and medical management of atherosclerosis. Vascular Surgery. Fourth Edith. Philadelphia, U.S.A W.B. Saunders Co. 1995; 222-34.
- 54- Libby P, Tanaka H. Molecular bases of restenosis. Progress in Cardiovascular Diseases 1997;40(2):159-82.
- 55- Forstyh EA, Aly HM, Neville RF, Sidawy A. Proliferation and extracellular matrix production by human infragenicular smooth muscle cells in response to interleukin  $-1\beta$ . J Vasc Surg 1997; 26:1002-8.
- 56- Jakson CL. Animal models of restenosis. Trends Cardiovasc Med 1994;4:122-30.
- 57- Clowes AW, Clowes MM, Reidy MA. Kinetics of cellular proliferation after arterial injury: III. Endothelial and smooth muscle growth in chronically denuded vessels. Lab Invest 1986; 54:295-303.
- 58- Lefkovits J, Topol EJ. Pharmacological apporaches for the prevention of restenosis after percutaneous coronary intervention. Progress in Cardiovascular Diseases 1997; 40(2):141-58.
- 59- Glagov S, Zarins CK. Hemodynamics and atheroscleosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries. Arch Pathol Lab Med 1988; 112:1018-31.
- 60- Krais LW, Kirkman TR, Kohler TR. Shear stress regulates smooth muscle proliferation and neointimal thickening in polytetrafluoroethylen grafts. Arteriosclerosis Thromb 1991; 11:1844-49.
- 61- Strauss BH, Chisholm RJ, Keeley FW. Extracellular Matrix remodeling after balloon angioplasty Injury in a rabbit model of restenosis. Circ Res 1994; 75:650-58.

- 62- Schwartz RS, Holmes DR, Topol EJ. The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanisms *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1284-93.
- 63- More RS, Underwood MJ, Brack MJ, Gershilck AH. A time sequence of vessel wall changes in an experimental model of angioplasty. *J Pathol* 1994; 172:281-92.
- 64- Silver D, Kikta MJ. Thrombogenesis and thrombolysis In: Haimovici H, ed. *Vascular Surgery. Principles and Techniques. Fourth Edition. Cambridge-Massachusetts, U.S.A Blackwell Science Inc. 1996; 194-208.*
- 65- Groves HM, Kinlough-Rathbone RL, Richardson M. Platelet interaction with damaged rabbit aorta. *Lab Invest* 1979; 40:194-98.
- 66- Steed DL, Webster Marshall. Growth factors and wound healing In: Haimovici H, ed. *Vascular Surgery. Principles and Techniques. Fourth Edition. Cambridge-Massachusetts, U.S.A Blackwell Science Inc. 1996; 230-36.*
- 67- Libby P, Sukhova G, Lee RT, Liao JK. Molecular biology of atherosclerosis. *Int J Card* 1997; supp 2:S2-7.
- 68- Majesky MV, Schwartz SM, Clowes MM, Clowes AV. Heparin regulates smooth muscle S phase entry in the injured rat carotid artery. *Circ Res* 1987; 61:296-304.
- 69- Friedman RL, Stemerman Mb, Wenz B. The effect of thrombocytopenia on experimental atherosclerotic lesion formation in rabbits. Smooth muscle cell proliferation and reendothelialization. *J Clin Invest* 1977; 60:1191-97.
- 70- Stark VK, Werner TF, Hoch JR. An ultrastructural study of progressive intimal hyperplasia in rat vein grafts *J Vasc Surg* 1997; 26:94-103.
- 71- Margolin DA, Kaufman BR, DeLuca DJ, Fox PL. Increased platelet-derived growth factor production and intimal thickening during healing of dacron grafts in a canine model. *J Vasc Surg* 1993; 1:858-67.
- 72- Hamdan AD, Aiello LP, Misare BD, Contreras MA, King GL, LoGerfo FW. Vascular endothelial growth factor expression in canine peripheral vein bypass grafts *J Vasc Surg* 1997; 26:79-86.
- 73- Mattar S G, Hanson SR, Pierce FG. Local infusion of FGF-Saporin reduces intimal hyperplasia *J Surg Res* 1996; 60:339-44.
- 74- Daemen MJAP, Lombardi DM, Bosman FT, Schwartz SM. Angiotensin II induces smooth cell proliferation in normal and injured rat arterial wall. *Circ Res* 1991; 68:450-56.



- 75- Taubman MB, Berk BC, Izumo S. Angiotensin II induces c-fos mRNA in aortic muscle. *J. Biol Chem* 1989; 264:526-30.
- 76- Howell MH, Adams MM, Wolf MS, Foegh ML. Angiotensin inhibition of myointimal hyperplasia after balloon angioplasty of large arteries in hypercholesterolemic rabbits. *Clinical Science* 1993; 85:183-88.
- 77- Tourneau TL, Belle EV, Corseaux D, Vallet B, Lebuffe G. Role of nitric oxide in restenosis after experimental balloon angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit: Effects on neointimal hyperplasia and vascular remodeling *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:876-82.
- 78- Wolf YG, Rasmussen LM, Ruoslahti E. Antibodies against transforming growth factor- $\beta_1$  suppress intimal hyperplasia in a rat model *J Clin Invest* 1994; 93:1172-78.
- 79- Kohler TR, Kirkman TR, Kraiss LW. Increased blood flow inhibits neointimal hyperplasia in endothelialized vascular grafts. *Circ Res* 1991; 69:1557-602.
- 80- Stewart DJ. Impact of endothelin-1 on vascular structure and function *Am J. Card* 1998; 82(10A):S14-16.
- 81- Baumbach A, Oberhoff M, Bohnet A, Miljak T, Herdeg C, Horch B. Efficacy of low-molecular-weight heparin delivery with the displach catheter following balloon angioplasty in rabbit iliac artery. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997; 41:303-7.
- 82- Zimmerman BG, Dunham EV. Tissue renin-angiotensin system: A site of drug Action? *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37:53-69.
- 83- Iner JM. Vascular endothelial growth: Gene therapy and therapeutic angiogenesis *Am J Card* 1998; 82(10A):S63-4.
- 84- Visvanathan M, Stromberg C, Seltzer A, Saavedra JM. Balloon angioplasty enhances the expression of angiotensin II AT<sub>1</sub> receptors in neointima rat aorta. *J Clin Invest* 1992; 90:1707-12.
- 85- Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apperent hydroxyl radical production by peroxynitrit: Implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990; 87(4):1620-1624.
- 86- Prof. Dr.Sezen Koşay. Nitrik oksitin patolojik olaylardaki rolü. *Ayın Kitabı* 1996; 83:1-89.
- 87- Singh S, Evans TW. Nitric oxide, the biological mediator of the decade: fact or fiction. *Eur Respir J.* 1997; 10(3):699-707.

- 88- Liu Z, Wildhirt SM, Weismüller S, Schulze C, Conrad N, Reichard B. Nitric oxide and endothelin in the development of cardiac allograft vasculopathy. Potential targets for therapeutic interventions. *Atherosclerosis* 1998; 140(1):1-14.
- 89- Yui Y, Hattori R, Kosugo K. Calmodulin independent nitric oxide synthase from rat polymorphonuclear neutrophils. *J Biol Chem*. 1991; 266(6):3369-3371.
- 90- Griendling KK, Alexander RW. Endothelial control of cardiovascular system:Recent advances. *The FASEB Journal*. 1996; 10(2):283-292.
- 91- Wink DA, Mitchell JB. Chemical biology of nitric oxide: insights into regulatory, cytotoxic and cytoprotective mechanisms of nitric oxide. *Free Radic Biol Med*. 1998; 25(4-5):434-456.
- 92- Egashira K. Clinical importance of endothelial function in arteriosclerosis and ischemic heart disease. *Circ J*. 2002; 66(6):529-533.
- 93- Chowdhary S, Vaile JC, Fletcher J, Ross HF, Coote JH, Townsend JN. Nitric oxide and cardiac autonomic control in humans. *Hypertension*. 2000; 36(2):264-269.
- 94- Henrion D, Dowell FJ, Levy BI, Michel JB. In vitro alteration of aortic vascular reactivity in hypertension induced by chronic NG-nitro-L-arginine methyl ester. *Hypertension*. 1996; 28(3):361-366.
- 95- Vapaatalo H, Mervaala E, Nurminen ML. Role of endothelium and nitric oxide in experimental hypertension. *Physiol Res*. 2000; 49(1):1-10.
- 96- Kanai AJ, Strauss HC, Truskey GA, Crews AL, Grunfeld S, Malinsky T. Shear stress induces ATP-independent transient nitric oxide release from vascular endothelial cells, measured directly with a porphyrinic microsensor. *Circ Res*. 1995; 77(2):284-293.
- 97- Nava E, Noll G, Luscher TF. Increased activity of constitutive nitric oxide synthase in cardiac endothelium in spontaneous hypertension. *Circulation*. 1995; 91(9):2310-2313.
- 98- Moncada S, Higgs A, Furchgott R. International Union of Pharmacology Nomenclature in Nitric Oxide Research. *Pharmacol Rev* 1997; 49(2):137-142.
- 99- Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: An endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1991; 88(11):4651-4655.
- 100- Provost P, Tremblay J, Merhi Y. The antiadhesive and antithrombotic effects of the nitric oxide donor SIN-1 are combined with a decreased vasoconstriction in a porcine model of balloon angioplasty. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 1997; 17(9):1806-1812.

- 101- Holm AM, Anderson CB, Hauns S, Hansen PR. Effects of L-arginine on vascular smooth muscle cell proliferation and apoptosis after balloon injury. *Scand Cardiovasc J.* 2000; 34:28-32.
- 102- Tourneau T, Belle EV, Corseaux D, Vallet B, Lebuffe G, Dupuis B, et al. Role of nitric oxide in restenosis after experimental balloon angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit: effects on neointimal hyperplasia and vascular remodelling. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:876-882.
- 103- Boulanger C, Lüscher TF. Release of endothelin from the porcine aorta: inhibition by endothelium-derived nitric oxide. *J Clin Invest.* 1990; 85(2):587-590.
- 104- Radomsky MV, Moncada S. Regulation of vascular homeostasis by nitric oxide. *Thromb Haemost.* 1993; 70:36-41.
- 105- Nakaike R, Shimokawa H, Yasutake H, Sumimoto H, Ito A, Numaguchi K, et al. Effects of L-arginine analogues on vasomotion of isolated porcine coronary arteries. *Am J Physiol* 1995; 268:H1966-1972.
- 106- Schwartz RS, Henry TD. Pathophysiology of coronary artery restenosis. *Rev Cardiovasc Med.* 2002; 3:4-9.
- 107- De Meyer GR, Bult H. Mechanisms of neointima formation - lessons from experimental models. *Vasc Med.* 1997; 2(3):179-189.
- 108- Clowes AW. Pathologic intimal hyperplasia as a response to vascular injury and reconstruction. Rutherford RB (editor). *Vascular Surgery.* 4th Edith. Philadelphia USA W.B. Saunders Co. 1995; 285-293.
- 109- Mach F. Toward new therapeutic strategies against neointimal formation in restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20:1699-1700.
- 110- Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990; 87:5193.
- 111- Chen C, Mattar SG, Lumsden AB. Oral administration of L-arginine reduces intimal hyperplasia in balloon-injured rat carotid arteries. *Journal of Surgical Research* 1999; 82:17-23.
- 112- Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989; 83:1774.

- 113- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332:411-15.
- 114- Kishi F, Minami K, Okishima N. Novel 31-amino acid-length endothelins cause vasoconstriction of vascular smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 248:387-390.
- 115- Lüscher TF, Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists. *Circulation* 2000; 102:2434.
- 116- Chen Y, McCarron RM, Golech S, Bembry J, Ford B, Lenz FA, et al. ET-1 and NO-mediated signal transduction in human brain capillary endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003; 284(2):C243-C249.
- 117- Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME. Impaired vasodilatation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990; 86:228-234.
- 118- Lerman A, Holmes DJ, Bell MR. Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans. *Circulation*. 1995; 92:2426-31.
- 119- Wang X, Douglas SA, Loudon C, Vickery-Clark LM, Feuerstein GZ, Ohlstein EH. Expression of endothelin-1, endothelin-3, endothelin-converting enzyme-1 and endothelin-A and endothelin-B receptor mRNA after angioplasty-induced neointimal formation in the rat. *Circ Res* 1996; 78:322-328.
- 120- Azuma H, Hamasaki H, Niimi Y, Terada T, Matsubara O. Endothelin-1 plays a role in the intimal hyperplasia after endothelial removal. *Am J Physiol*. 1994; 267:H2259-H2267.
- 121- Strong JP. Atherosclerotic lesions: natural history, risk factors and topography. *Arch Pathol Med* 1992; 116: 1268-75.
- 122- McGill H. Risk for atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol* 1977; 104: 273-93.
- 123- Carlson LA; Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* 1988; 223:405-18
- 124- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362:801-09.
- 125- Cohen RA. The role of the nitric oxide and other endothelium-derived vasoactive substances in vascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1995; 38:105-28.

- 126- Parthasarathy S, Wieland E, Steinberg D. A role for endothelial cell lipooxygenase in the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:1046-50.
- 127- Hansson GK, Jonasson L, Seifert PS, Stemme S. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1989; 9:567-78.
- 128- Stone NJ: Diet, lipids and Coronary Heart Disease. *Endoc Metab Clin North Am* 1990; 19:321-39.
- 129- Dayton S, Pearce MC, Hashimoto S. A controlled trial of a diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis. *Circulation* 1969; 39:1.
- 130- Turpeinen O. Effect of cholesterol-lowering diet on mortality from coronary heart disease. *Circulation* 1979; 59:1.
- 131- Levy D, Wilson PWF, Anderson KM, Castelli WP: Stratifying the patient at risk from coronary disease: New insights from the Framingham Heart Study. *Am Heart J* 1990; 119:712-7.
- 132- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD: Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings 356222 primary screenings of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) *JAMA* 1986; 256:2823-8.
- 133- Turgay M, Koroner Arter Hastalıkları. Aşama Matbaacılık Ankara 1988; 32-36.
- 134- National Cholesterol Education Program. Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adult (Adult Treatment Panel-II) *Circulation* 1994; 89:1336
- 135- Kaplan N: Systemic hypertension: Mechanism and diagnosis. *Heart disease* (Ed: E. Braunwald) W.B Coompany 1992; 28:817-46.
- 136- Erdine S. 1999 Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Hipertansiyon Derneği tedavi ilkelerinden özetler.
- 137- Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al: Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short term reduction in blood pressure overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335:827-38.

- 138- Kannel WB, Neaton JD, Wentworth D, Thomas HE, Stamler J, Hulley SB, Kjelsberg MO. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325,348 men screened for the MRFIT. *Am Heart J* 1986; 112:825-36.
- 139- LaCroix AZ, Lang J, Scherr P, Wallace RB, Cornoni-Huntley J, Berkman L, et al: Smoking and mortality among older men and women in three communities. *N Engl J Med* 1991; 324:1619-25.
- 140- Jonas MA, Oates JA, Ockene JK, Hennekens CH. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. *Circulation* 1992; 86:1664-9.
- 141- The Expert Committee On the Diagnosis And Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee On the Diagnosis And Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-97.
- 142- American Diabetes Association. Consensus statement: Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 13 (suppl) 1990; 1:53-59.
- 143- Holmes DR Jr, Kennel AJ, Smith HC, Gordon H, Moore SB. Coronary artery disease in Twins. *Brit Heart J* 1981; 45:193
- 144- Gruentzig AR. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. *Lancet* 1978; I:263.
- 145- Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB 3rd, Loop FD, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *J Am Cardiol* 1988; 78:486-02.
- 146- Meier B, Topol EJ. Balloon Angioplasty. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. In Lippincott-Raven Philadelphia: 1998, 1977-09.
- 147- Grossman W, Baim DS. *Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention*. 5th ed. Baltimore:Williams &Wilkins 1996.
- 148- Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl Med* 1987; 316:710-16.

- 149- George BS, Voorhees WD 3rd, Roubin GS, Fearnot NE, Pinkerton CA, Raizner AE, et al. Multicentre investigation of coronary stenting to treat acute or threatened closure after percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical and angiographic outcomes. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:135-42.
- 150- Sutton JM, Ellis SG, Roubin GS, Pinkerton CA, King SB 3rd, Raizner AE, et al: Major clinical events after coronary stenting. *Circulation* 1994; 89:1126-37.
- 151- Schomig A, Kastrati A, Dietz R, Rauch B, Neumann FJ, Katus HH, Busch U. Emergency stenting for dissection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: angiographic follow-up after stenting and after repeat angioplasty of the stented segment. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1053-60.
- 152- Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomised comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331:496-501.
- 153- Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331:489-95.
- 154- Topol EJ; Stenting: Textbook of Cardiovascular Medicine. I Ed. Lippincott-Raven, Philadelphia-New York. 1988; 2035-43
- 155- Puma JA, Sketch MH Jr, Tchong JE, Harrington RA, Phillips HR, Stack RS, Califf RM. Percutaneous revascularization of chronic coronary occlusions: an overview. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1-11.
- 156- Goldberg SL, Colombo A, Maiello L, Borriero M, Finci L, Almagor Y. Intracoronary stent insertion after balloon angioplasty of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(3):713-9.
- 157- Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, Molstad P, Emanuelsson H, Albertsson P, et al. Stenting in chronic total occlusions (SICCO): A multicenter, Randomised, Controlled Study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1444-51.
- 158- Pepine CJ, Holmes DR. Coronary artery stents. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:782-94.
- 159- Douglas JS, Savage MP, Barley ST. Randomised trial of coronary stent and balloon angioplasty in the treatment of safenous vein graft stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:(SupplA):178A.

- 160- Strauss BH, Umans VA, van Suylen RJ, de Feyter PJ, Marco J, Robertson GC, et al. Directional atherectomy for treatment of restenosis within coronary stents: clinical, angiographic and histologic results. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20(Suppl. A): 1465-1473.
- 161- Kearney M, Pieczek A, Haley L, Losordo DW, Andres V, Schainfeld R, et al. Histopathology of in-stent restenosis in patients with peripheral artery disease. *Circulation* 1997; 95: 1998-2002.
- 162- Moreno P, Palacios I, Pathan A, Fuster V, Fallon J. Histologic comparison of in-stent and post-PTCA restenotic tissue. *Circulation* 1997; 96(Suppl. I):I-591 (Abstract).
- 163- Cattelaens N, Gerckens U, Mueller R, Gerlach J, Grube E. Directional atherectomy for treatment of stent restenosis-feasibility and histopathologic findings in 28 patients. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(Suppl. A):142A (Abstract).
- 164- Inoue K, Nakamura N, Nagamatsu T, Imanaka-Yoshida K, Matsuura R. Comparison of serial changes in coronary arteries after Palmaz-Schatz stent implantation and balloon angioplasty: a histopathological and immunohistochemical study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:140A (Abstract).
- 165- Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, GR et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94:1247-1254.
- 166- Painter JA, Mintz GS, Wong SC, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, et al. Serial intravascular ultrasound studies fail to show evidence of chronic Palmaz-Schatz Stent recoil. *J Am Coll Cardiol* 1995; 75:398-400.
- 167- Mehran R, Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, et al. Mechanisms and results of balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 78:618-622.
- 168- Stone G, St Goar F, Fitzgerald P. The optimal Stent Implantation Trial-Final core lab angiographic and ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(Suppl. A):369A (Abstract).
- 169- Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, et al. Atrial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94:35-43.



- 170- Lea AP, McTavish D. Atorvastatin. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of hyperlipidaemias. *Drugs*. 1997; 53(5):828-47.
- 171- Moghadasian MH. Clinical pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Life Sci*. 1999; 65(13):1329-37.
- 172- Illingworth DR. Management of hypercholesterolemia. *Med Clin North Am*. 2000; 84(1):23-42.
- 173- Blum CBB. Comparison of properties of four inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *Am J Cardiol* 1994; 73 Suppl.D:3D-11D.
- 174- Rackley CE. Monotherapy with HMG-CoA reductase inhibitors and secondary prevention in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 1996; 19(9):683-9.
- 175- Bocan TM, Ferguson E, McNally W, Uhlendorf PD, Bak Mueller S, Dehart P, et al. Hepatic and nonhepatic sterol synthesis and tissue distribution following administration of a liver selective HMG-CoA reductase inhibitor, CI-981: comparison with selected HMG-CoA reductase inhibitors. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1123(2):133-44.
- 176- Newton RS. Are all HMG-CoA reductase inhibitors alike?[abstract.] In: 66th Congress of the European Atherosclerosis Society Abstract Book: 1996; Florence Italy,31
- 177- Shaw MK, Newton RS, Sliskovic DR, Roth BD, Ferguson E, Krause BR.-Hep-G2 cells and primary rat hepatocytes differ in their response to inhibitors of HMG-CoA reductase. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 170(2):726-34.
- 178- Auerbach BJ, Bousley RF, Stanfield RL. Mechanism of cholesterol lowering in casein-fed rabbits treated with atorvastatin [abstract]. *Atherosclerosis* 1994; 109:164-5.
- 179- Sliskovic DR, Roth BD, Bocan TMA. Tissue selectivity of HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug News Perspect* 1992; 5(9):517-33.
- 180- Bocan TMA, Mazur MJ, Ueller SB. Antiatherosclerotic activity of inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in cholesterol-fed rabbits: a biochemical and morphological evaluation. *Atherosclerosis* 1994; 111:127-42.
- 181- Krause BR, Newton RS. Lipid-lowering activity of atorvastatin and lovastatin in rodent species: triglyceride-lowering in rats correlates with efficacy in LDL animal models. *Atherosclerosis* 1995; 117(2):237-44.

- 182- Auerbach BJ, Krause BR, Bisgaier CL, Newton RS. Comparative effects of HMG-CoA reductase inhibitors on apo B production in the casein-fed rabbit: atorvastatin versus lovastatin. *Atherosclerosis* 1995; 115(2):173-80.
- 183- Naoumova RP, Marais AD, Mountney J, Firth JC, Rendell NB, Taylor GW, Thompson GR. Plasma mevalonic acid, an index of cholesterol synthesis in vivo, and responsiveness to HMG-CoA reductase inhibitors in familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1996; 119(2):203-13.
- 184- Marais AD, Naoumova RP, Firth JC, Penny C, Neuwirth CK, Thompson GR. Decreased production of low density lipoprotein by atorvastatin after apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res.* 1997; 38(10):2071-8.
- 185- Cilla DD Jr, Gibson DM, Whitfield LR, Sedman AJ. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of atorvastatin after administration to normocholesterolemic subjects in the morning and evening. *J Clin Pharmacol* 1996; 36(7):604-9.
- 186- Le NA, Innis-Whitehouse W, Li X, Bakker-Arkema R, Black D, Brown WV. Lipid and apolipoprotein levels and distribution in patients with hypertriglyceridemia: effect of triglyceride reductions with atorvastatin. *Metabolism* 2000; 49(2):167-77.
- 187- Mohammadi A, Macri J, Newton R, Romain T, Dulay D, Adeli K. Effects of atorvastatin on the intracellular stability and secretion of apolipoprotein B in HepG2 cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(5):783-93.
- 188- Naoumova RP, Dunn S, Rallidis L, Abu-Muhana O, Neuwirth C, Rendell NB, Taylor GW, Thompson GR. Prolonged inhibition of cholesterol synthesis explains the efficacy of atorvastatin. *J Lipid Res* 1997; 38(7):1496-500.
- 189- Ness GC, Chambers CM, Lopez D. Atorvastatin action involves diminished recovery of hepatic HMG-CoA reductase activity. *J Lipid Res* 1998; 39(1):75-84.
- 190- Bakker-Arkema RG, Davidson MH, Goldstein RJ, Davignon J, Isaacsohn JL, Weiss SR, et al. Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia. *JAMA* 1996; 275(2):128-33.
- 191- Conde K, Vergara-Jimenez M, Krause BR, Newton RS, Fernandez ML. Hypocholesterolemic actions of atorvastatin are associated with alterations on hepatic cholesterol metabolism and lipoprotein composition in the guinea pig. *J Lipid Res* 1996; 37(11):2372-82
- 192- Ma PT, Gil G, Sudhof TC, Bilheimer DW, Goldstein JL, Brown MS. Mevinolin, an inhibitor of cholesterol synthesis, induces mRNA for low density

- lipoprotein receptor in livers of hamsters and rabbits. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986; 83(21):8370-4.
- 193- Parhofer KG, Barrett PH, Schwandt P. Effect of atorvastatin on postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic subjects. *Circulation* 2000; 102 Suppl.:II-601.
- 194- Burnett JR, Barrett PH, Vicini P, Miller DB, Telford DE, Kleinstiver SJ, Huff MW. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin increases the fractional clearance rate of postprandial triglyceride-rich lipoproteins in miniature pigs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(12):1906-14.
- 195- Raal FJ, Pappu AS, Illingworth DR, Pilcher GJ, Marais AD, Firth JC, et al. Inhibition of cholesterol synthesis by atorvastatin in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2000; 150(2):421-8.
- 196- Postiglione A, Montefusco S, Pauciullo P, Mancini M, Piliago T. Effects of atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1999; 147(2):423-4.
- 197- Landray MJ, Hartland A, Hubscher D, Kendall MJ, Cramb R. Effect of atorvastatin on low-density lipoprotein subfraction profile. *Ann Clin Biochem*. 1999; 36 ( Pt 2):240-1.
- 198- Superko HR, Raul E, Davis V. Atorvastatin and LDL subclass distribution. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(2)Suppl.A:248A
- 199- Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS. Atorvastatin and gemfibrozil metabolites, but not the parent drugs, are potent antioxidants against lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis* 1998; 138(2):271-80
- 200- Simons LA, Sullivan D, Simons J, Celermajor DS. Effects of atorvastatin monotherapy and simvastatin plus cholestyramine on arterial endothelial function in patients with severe primary hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1998; 137(1):197-203.
- 201- Perticone F, Ceravolo R, Maio R, Cloro C, Candigliota M, Scozzafava A, et al. Effects of atorvastatin and vitamin C on endothelial function of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*. 2000; 152(2):511-8.
- 202- Marchesi S, Lupattelli G, Siepi D, Schillaci G, Vaudo G, Roscini AR, et al. Short-term atorvastatin treatment improves endothelial function in hypercholesterolemic women. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000; 36(5):617-21.

- 203- Wagner AH, Kohler T, Ruckschloss U, Just I, Hecker M. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(1):61-9.
- 204- Feron O, Dessy C, Desager JP, Balligand JL. Hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance. *Circulation* 2001; 103(1):113-8.
- 205- Ortego M, Bustos C, Hernandez-Presa MA, Tunon J, Diaz C, Hernandez G, Egido J. Atorvastatin reduces NF-kappaB activation and chemokine expression in vascular smooth muscle cells and mononuclear cells. *Atherosclerosis*. 1999; 147(2):253-61.
- 206- Bustos C, Hernandez-Presa MA, Ortego M, Tunon J, Ortega L, Perez F, et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(7):2057-64.
- 207- Bellosta S, Ferri N, Arnaboldi L, Bernini F, Paoletti R, Corsini A. Pleiotropic effects of statins in atherosclerosis and diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 Suppl 2:B72-8.
- 208- Axel DI, Reissen R, Runge H. Effect of the new HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin on human vascular cell growth in mono- and cocultures in comparison to lovastatin [abstract]. *Eur Heart J* 1997; 18 Abstr Suppl.:370.
- 209- Tannous M, Cheung R, Vignini A, Mutus B. Atorvastatin increases eNOS levels in human platelets of hyperlipidemic subjects. *Thromb Haemost*. 1999; 82(5):1390-4.
- 210- Viigimaa M, Valkman R. Lipid-lowering and antiaggregatory efficacy of atorvastatin in coronary heart disease patients with combined hyperlipidemia [abstract]. *Atherosclerosis* 1999; 144 Suppl.1:24.
- 211- Fan B, Tomlinson B, Crichely JAJH. Effects of atorvastatin on platelet aggregation in whole blood [abstract]. *Atherosclerosis* 1999; 35 (144)Suppl.1:35.
- 212- Porreca E, Di Febbo C, Amore C, Di Castelnuovo A, Baccante G, Donati MB, et al. Effect of lipid-lowering treatment on factor VII profile in hyperlipidemic patients. *Thromb Haemost*. 2000; 84(5):789-93.
- 213- Atalar E, Acil T, Atemir K. Effects of atorvastatin treatment on global fibrinolytic capacity, apoptosis, and leukocyte activation in patients with coronary artery disease [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 Suppl.A267A.

- 214- Bocan TM, Mueller SB, Brown EQ, Lee P, Bocan MJ, Rea T, Pape ME. HMG-CoA reductase and ACAT inhibitors act synergistically to lower plasma cholesterol and limit atherosclerotic lesion development in the cholesterol-fed rabbit. *Atherosclerosis* 1998; 139(1):21-30.
- 215- Jialal I, Stein D, Balis D. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors therapy on C-reactive protein levels [abstract]. *Circulation* 2000; 102 Suppl.:II-833.
- 216- Aristegui R, Gomez-Gerique JA, Gil R. Atorvastatin decreases elevated levels of C-reactive protein in patients with cardiovascular disease and mixed dyslipidaemia: the ATOMIX Study [abstract]. *Eur Heart J* 2000; 21 Suppl.:497.
- 217- Joukhadar C, Klein N, Prinz M, Schrolnberger C, Vukovich T, Wolzt M, et al. Similar effects of atorvastatin, simvastatin and pravastatin on thrombogenic and inflammatory parameters in patients with hypercholesterolemia. *Thromb Haemost.* 2001; 85(1):47-51.
- 218- Van de Ree MA, Huisman MV, Princen HMG. Dose dependent effects of atorvastatin on C-reactive protein in type 2 diabetes mellitus [abstract no.684-P]. *Diabetes* 2001; 50 Suppl. 2.
- 219- Marais AD, Firth JC, Bateman ME, Byrnes P, Martens C, Mountney J. Atorvastatin: an effective lipid-modifying agent in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17(8):1527-31.
- 220- Wierzbicki AS, Lumb PJ, Semra YK, Crook MA. Effect of atorvastatin on plasma fibrinogen. *Lancet.* 1998; 351(9102):569-70.
- 221- Nair DR, Papadakis JA, Jagroop IA, Mikhailidis DP, Winder AF. Statins and fibrinogen. *Lancet.* 1998; 351(9113):1430; author reply 1431-2.
- 222- Bertolotto A, Pucci L, Bandinelli S, et al. Effects of atorvastatin on plasma homocysteine levels in subjects with familial hypercholesterolemia [abstract]. *Diabetologia* 1999; 42 Suppl. 1:288.
- 223- Wierzbicki AS, Lumb PJ, Chik G, Crook MA. Fibrinogen response with simvastatin versus atorvastatin in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2001; 87(3):338-40, A9.
- 224- Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study) *Am J Cardiol.* 1998; 81(5):582-7.

- 225- Otto C, Schwandt P. More on atorvastatin and fibrinogen. *Atherosclerosis* 2000; 151(2):591-2.
- 226- Davidson M, McKenney J, Stein E, Schrott H, Bakker-Arkema R, Fayyad R, Black D. Comparison of one-year efficacy and safety of atorvastatin versus lovastatin in primary hypercholesterolemia. Atorvastatin Study Group I. *Am J Cardiol.* 1997; 79(11):1475-81.
- 227- Goudevenos JA, Bairaktari ET, Chatzidimou KG, Milionis HJ, Mikhailidis DP, Elisaf MS. The effect of atorvastatin on serum lipids, lipoprotein(a) and plasma fibrinogen levels in primary dyslipidaemia--a pilot study involving serial sampling. *Curr Med Res Opin.* 2001; 16(4):269-75.
- 228- Rosenson RS, Tangney CC, Schaefer EJ. Comparative study of HMG-CoA reductase inhibitors on fibrinogen. *Atherosclerosis* 2001; 155(2):463-6.
- 229- Dart A, Jerums G, Nicholson G, d'Emden M, Hamilton-Craig I, Tallis G, et al. A multicenter, double-blind, one-year study comparing safety and efficacy of atorvastatin versus simvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 1997; 80(1):39-44.
- 230- Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357(9256):577-81.
- 231- Henderson AH St Cyres lecture. Endothelium in control. *Br Heart J* 1991; 65(3):116-25.
- 232- Boger RH, Bode-Boger SM, Frolich JC. The L-arginine-nitric oxide pathway: role in atherosclerosis and therapeutic implications. *Atherosclerosis.* 1996; 127(1):1-11. Review.
- 233- Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation.* 2000; 101(16):1899-906.
- 234- Asberg A, Hartmann A, Fjeldsa E, Holdaas H. Atorvastatin improves endothelial function in renal-transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16(9):1920-4.
- 235- Mullen MJ, Wright D, Donald AE, Thorne S, Thomson H, Deanfield JE. Atorvastatin but not L-arginine improves endothelial function in type I diabetes mellitus: a double-blind study. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36(2):410-6.

- 236- Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 1993; 91(6):2546-51.
- 237- Alber HFW, Dulak JJ, Hugal H. Atorvastatin reduces the blood levels of vascular endothelial growth factor in patients with coronary artery disease [abstract]. *J Am Coll* 2001; 37 (2)Suppl . A:237A.
- 238- Kumar S, Brown CD, Zhao Z. Reduction in LDL cholesterol improves RBC deformability in patients with primary hypercholesterolemia [abstract]. *J Invest Med* 2001; 49 (2):195A.
- 239- Bertolotto A, Pucci L, Bandinelli S. Effects of atorvastatin on the fibrinolytic system in patients with primary hypercholesterolemia [abstract]. *Diabetologia* 2000; 43 Suppl. 1:288.
- 240- Tracy RP. Inflammation markers and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10(5):435-41. Review.
- 241- Morrow DA, Ridker PM. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Med Clin North Am* 2000; 84(1):149-61. Review.
- 242- Kent SM, Markwood TT, Coyle LC. Do different statins possess different antiinflammatory and antithrombogenic properties? [abstract no 1007-203]. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 Suppl. A:267.
- 243- Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(18):1477-82.
- 244- Salomaa V, Rasi V, Pekkanen J, Vahtera E, Jauhiainen M, Vartiainen E, et al. Haemostatic factors and prevalent coronary heart disease; the FINRISK Haemostasis Study. *Eur Heart J*. 1994; 15(10):1293-9.
- 245- Athyros VG, Papageorgiou AA, Hatzikonstandinou HA. Effects of atorvastatin versus simvastatin on lipid profile and plasma fibrinogen in patients with hypercholesterolaemia. A pilot , randomised, double –blind, dose-titrating study. *Clin Drug Invest* 1998; 16 (3):219-27.
- 246- Black DM. Statins and fibrinogen. *Lancet* 1998; 351(9113):1430; author reply 1431-2.
- 247- Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999; 84(3):413-28.

- 248- Gibson DM, Stern RH, Abel RB, et al. Absolute bioavailability of atorvastatin in man [abstract]. *Pharm Res* 1997; 14 Suppl.:253
- 249- Nemoto H, Oyama T, Karasawa Y. Pharmacokinetic studies on CI-981 (3): in vitro and in vivo plasma protein binding [in Japanese]. *Yakuri to Chiryō* 1998; 26:1229-40.
- 250- Whitfield LR, Stern RH, Sedman AJ, Abel R, Gibson DM. Effect of food on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of atorvastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2000; 25(2):97-101.
- 251- Oishi S, Watanabe T, Higuchi S. Atorvastatin (CI-981) clinical pharmacokinetic study (III)—effect of food on bioavailability of atorvastatin [in Japanese]. *J Pharmacol Ther* 1998; 26(8):93-103.
- 252- Oishi S, Watanabe T, Higuchi S. Atorvastatin (CI-981) clinical pharmacokinetic study (III)—pharmacokinetics of single dose atorvastatin in healthy male volunteers [in Japanese]. *J Pharmacol Ther* 1998; 26(8): 79-92.
- 253- Stern RH, Yang BB, Hounslow NJ, MacMahon M, Abel RB, Olson SC. Pharmacodynamics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of atorvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor. *J Clin Pharmacol* 2000; 40(6):616-23.
- 254- Black AE, Hayes RN, Roth BD, Woo P, Woolf TF. Metabolism and excretion of atorvastatin in rats and dogs. *Drug Metab Dispos* 1999; 27(8):916-23.
- 255- Lipitor TM (atorvastatin calcium) tablets. Data sheet. Parke-Davis, Division of Warner-Lambert Company, Morris Plains, NJ 07950, USA. 1996.
- 256- Oishi S, Watanabe T, Higuchi S, et al. Atorvastatin (CI-981) clinical pharmacokinetic study (IV)—pharmacokinetics of multiple dose atorvastatin in healthy male volunteers [in Japanese]. *J Pharmacol Ther* 1998; 26(8):105-19.
- 257- Heinonen T, Stein E, Issacsohn J. Atorvastatin in the treatment of severe hypercholesterolemia [abstract]. In: 66th Congress of the European Atherosclerosis Society Abstract Book; 1996; Florence, Italy:214.
- 258- Gibson DM, Bron NJ, Richens A, Hounslow NJ, Sedman AJ, Whitfield LR. Effect of age and gender on pharmacokinetics of atorvastatin in humans. *J Clin Pharmacol* 1996; 36(3):242-6.
- 259- Gibson DM, Yang B-B, Abel RB. Effects of hepatic and renal impairment on pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of atorvastatin [abstract]. *Pharm Res* 1996; 13 (9) Suppl.:S428.



- 260- ang B-B, Smithers JA, Abel RB. Effects of Maalox TC on pharmacokinetics and pharmacodynamics of atorvastatin [abstract]. *Pharm Res* 1996; 13 (9) Suppl.:S437.
- 261- Stern RH, Gibson DM, Whitfield LR. Cimetidine does not alter atorvastatin pharmacokinetics or LDL-cholesterol reduction. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998; 53(6):475-8.
- 262- Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996; 19;348(9034):1079-82.
- 263- Yang B-B, Smithers JA, Siedlik PH. Atorvastatin pharmacokinetic interactions with other CYP3A4 substrates: erythromycin and ethinyl estradiol [abstract]. *Pharm Res* 1996; 13 (9) Suppl.:S437.
- 264- Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 1998; 64(1):58-65.
- 265- Siedlik PH, Olson SC, Yang BB, Stern RH. Erythromycin coadministration increases plasma atorvastatin concentrations. *J Clin Pharmacol.* 1999; 39(5):501-4.
- 266- Lilja JJ, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice increases serum concentrations of atorvastatin and has no effect on pravastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 1999; 66(2):118-27.
- 267- Boyd RA, Stern RH, Stewart BH, Wu X, Reyner EL, Zegarac EA, et al. Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentrations by inhibition of intestinal P-glycoprotein-mediated secretion. *J Clin Pharmacol.* 2000; 40(1):91-8.
- 268- Carr RA, Andre AK, Bertz RJ. Concomitant administration of ABT-378/ritonavir (ABT-378r) results in a clinically important pharmacokinetic (PK) interactions with atorvastatin (ATO) but not pravastatin (PRA) [abstract]. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2000; Toronto (ON),334.
- 269- Chin C, Gamberg P, Miller J, Luikart H, Bernstein D. Efficacy and safety of atorvastatin after pediatric cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20(2):230.
- 270- Maltz HC, Balog DL, Cheigh JS. Rhabdomyolysis associated with concomitant use of atorvastatin and cyclosporine. *Ann Pharmacother* 1999; 33(11):1176-9.
- 271- Renders L, Mayer-Kadner I, Koch C, Scharffe S, Burkhardt K, Veelken R, et al. Efficacy and drug interactions of the new HMG-CoA reductase inhibitors cerivastatin and atorvastatin in CsA-treated renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(1):141-6.

- 272- Magnani G, Carinci V, Magelli C, Potena L, Reggiani LB, Branzi A. Role of statins in the management of dyslipidemia after cardiac transplant: randomized controlled trial comparing the efficacy and the safety of atorvastatin with pravastatin. *J Heart Lung Transplant*. 2000; 19(7):710-5.
- 273- Alvarez ML, Errasti P, Gomez G, Lavilla FJ, Garcia N, Ballester B, et al. Effect of atorvastatin of the treatment of hypercholesterolemia after renal transplantation. *Transplant Proc*. 1999; 31(6):2328-9.
- 274- Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285 (19): 2486-97.
- 275- Hamon M, Vallet B, Bauters C, Wernert N, Mc Fadden N. Long term oral administration of L-arginin reduces intimal thickening and enhances neoendothelium-dependent acetylcholine-induced relaxation after arterial injury. *Circulation* 1994; 90:1357-1362.
- 276- Ohkawa H, Ito M, Shigeno K, Gupta PC, Matsushita M, Nishikimi N, et al. Suppression by tranilast of fetal myosin heavy chains and intimal hyperplasia in rabbits. *Current Therapeutic Research* 1997; 58(10):764-770.
- 277- Henderson AH. Endothelium in control. *Br Heart J* 1991; 65: 116-25.
- 278- Boger RH, Bode- Boger SM, Floroch JC, The L-arginine-nitric oxide pathway: role in atherosclerosis and therapeutic implications. *Atherosclerosis* 1996; 127:1-11.
- 279- Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM, Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101 (16):1899-906.
- 280- Kipshidze N, Dangas G, Tsapenko M, Moses J, Leon MB, Kutryk M. Role of endothelium in modulating neointimal formation: Vasculoprotective approaches to attenuate restenosis after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(4):733-739.
- 281- Zarinsk CK, Bassiony HS, Glagov S. Intimal Hyperplasia. Haimovici H, Ascer E, Hollier LH, Strandness DE, Towne JB (editors). *Haimovici's Vascular Surgery Principles and Techniques*. 4. Baski, Cambridge Massachusetts, USA Blackwell Science Inc. 1996; 678-687
- 282- More RS, Underwood MJ, Brack MJ, Gershilck AH. A time sequence of vessel wall changes in an experimental model of angioplasty. *J Pathol* 1994; 172:281-292.

- 283- Strauss BH, Chiholm RJ, Keeley FW, Gotlieb AJ, Logan RA, Armstrong PW. Extracellular matrix remodelling after balloon angioplasty injury in a rabbit model of restenosis. *Circ Res* 1994; 75:650-658.
- 284- Li J, Wanchum CJ. Benazepril on tissue angiotensin converting enzyme and cellular proliferation in restenosis after experimental angioplasty. *Vasc Pharmacol* 1997; 30:790-797.
- 285- Kipshidze N, Facc PD, Sahota H, Komorowski R, Nikolaychik V, Keelan MH. Photoremodelling of arterial wall reduces restenosis after balloon angioplasty in an atherosclerotic rabbit model. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1152-1157.
- 286- Watanabe T, Miyahara Y, Akishita A, Nakaoka T, Yamashita N, Iijima K, et al. Inhibitory effect of low-dose estrogen on neointimal formation after balloon injury of rat carotid artery. *European Journal of Pharmacology* 2004; 502:265-270.
- 287- Asada Y, Kisanuki A, Tsuneyoshi A, Marustuka K, Hatakeyama K. Effects of inflation pressure of balloon catheter on vascular injuries and subsequent development of intimal hyperplasia in rabbit aorta . *Atherosclerosis* 1996; 121:43-45.
- 288- Sarembock IJ, La Veau PJ, Sigal SL, Timms J. Influence of inflation pressure and balloon size on development of intimal hyperplasia after balloon angioplasty. *Circulation* 1989; 80:1029-1035.
- 289- İlkay E, Tırıklı L, Özercan İ, Yavuzkır M, Karaca I, Rahman A, Arslan N. Oral Mycophenolate Mofetil prevents in-stent intimal hyperplasia without edge effect. *Angiology* 2004; (Baskıda).
- 290- Simons LA, Sullivan D, Simons J, Celermajer DS. Effects of atorvastatin monotherapy and simvastatin plus cholestyramine on arterial endothelial function in patient with severe primary hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1998; 137: 197-203.
- 291- Perticone F, Ceravolo R, Maio R, Cloro C, Candigliota M, Scozzafava A, et al. Effects of atorvastatin and vitamin C on endothelial function of hypercholesterolemic patient. *Atherosclerosis* 2000; 152(2): 511-8.
- 292- Marchesi S, Lupattelli G, Siepi D, Schillaci G, Vaudo G, Roscini AR, et al. Short-term atorvastatin treatment improves endothelial function in hypercholesterolemic women. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: 617-21.

## 8.ÖZGEÇMİŞ

1974 yılında Elazığ'ın Baskil ilçesinde doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Baskil'de tamamladım.1993 yılında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdim ve 2000 yılında tıp eğitimimi tamamladım. 10 ay Malatya ili Doğanşehir ilçesi Gövdeli Kasabası Sağlık Ocağında pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2001 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavını kazanarak Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardoloji Anabilim Dalında Uzmanlık eğitimime başladım ve halen burada eğitimime devam etmekteyim.